



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101061098 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200580036750. 3

(22) 申请日 2005. 09. 16

(30) 优先权数据

0420722. 1 2004. 09. 17 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/054636 2005. 09. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02006/030032 EN 2006. 03. 23

(73) 专利权人 奥梅 - 杨森制药有限公司

地址 美国新泽西州

专利权人 阿德克斯法尔马股份公司

(72) 发明人 哈桑·朱利安·伊莫盖

何塞·玛丽亚·锡德 - 努涅斯

纪尧姆·艾伯特·雅克·迪韦

克里斯泰勒·马蒂娜·博莱亚

万西娅·严 特里·帕特里克·芬恩

埃马纽埃尔·克里斯蒂安·李波尔

让 - 菲利普·弗朗索瓦·克里斯蒂安·罗谢

罗伯特·约翰内斯·吕特延斯

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟 刘晓东

(51) Int. Cl.

C07D 213/64 (2006. 01)

C07D 409/10 (2006. 01)

C07D 401/10 (2006. 01)

C07D 407/10 (2006. 01)

C07D 413/10 (2006. 01)

A61K 31/4412 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0542059 A, 1993. 05. 19, 说明书全文.

W0 03059884 A, 2003. 07. 24, 说明书全文.

W0 2005002585 A, 2005. 01. 13, 说明书全文.

审查员 胡振

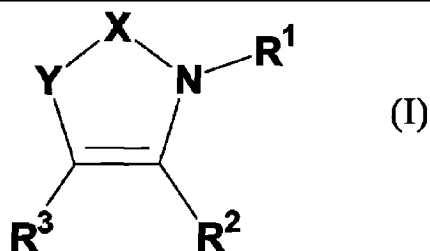
权利要求书 12 页 说明书 160 页

(54) 发明名称

新吡啶酮衍生物及其作为 mGluR2- 受体正性别构调节剂的用途

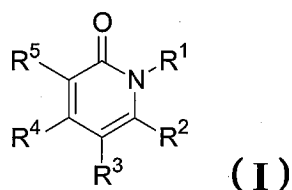
(57) 摘要

本发明涉及新颖的化合物, 尤其是根据式 (I) XR₁NY(I)R₂R₃ 的新吡啶酮衍生物, 其中所有的基团均在申请书中限定。本发明的化合物是代谢型受体 - 亚型 2 (“mGluR2”) 的正性别构调节剂, 用于治疗或预防与谷氨酸功能障碍和涉及代谢型受体 mGluR2 亚型的疾病有关的神经学和精神病学病症, 具体而言, 这些疾病是选自焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁症和癫痫症的中枢神经系统病症。本发明还涉及药物组合物和制备这些化合物和组合物的方法以及这些化合物用于预防和治疗涉及 mGluR2 的疾病的用途。



(I)

1. 一种通式 (I) 的化合物,



其药学上可接受的酸或碱加成盐, 其中:

R^1 不是氢, 其是基团 $-V_1-M_1$;

V_1 是共价键或选自任选地被卤代 (C_1-C_6) 烷基取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_0-C_6)$ 烷基的基团, 其中 R^7 是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^2 是氢;

R^3 是 $-V_2-M_2$ 基团;

R^4 选自氢、任选地被羟基取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、芳基、杂芳基, 其中芳基是任选地被甲氧基取代的苯基, 杂芳基是 2-噻吩基、2-呋喃基或苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基;

R^5 是选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、和任选地被羟基取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基的基团;

R^{10} 选自氢或 (C_1-C_6) 烷基

V_2 是共价键或选自 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{10}-$ 的基团、和被羟基取代的选自乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基或异己基、叔己基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基的基团、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基;

$(R^2$ 和 $R^3)$ 或 $(R^4$ 和 $R^5)$ 结合在一起可以形成任意取代的苯环, 其任选地被选自甲氧基、4-甲氧基苯基-乙氨基、4-羟基苯基-乙氨基或 4-甲氧基苯基-乙氧基;

M_1 和 M_2 各自独立地选自以下基团: 氢、选自环烷基的任意取代基团、和选自芳基和杂芳基的 3 到 10 元环的任意取代的环系;

其中所述环烷基选自环丙基、环戊基或环己基;

所述芳基选自苯基和萘基;

所述杂芳基选自吡啶基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噻啉基、噻喔啉基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡嗪基和苯并噻吩基;

其中任一前述任意取代的环上可带有选自以下的至少一个取代基: $-(C_1-C_6)$ 烷基; $-(C_1-C_6)$ 烷氧基; 羟基 (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_6) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_6) 烷氧基羰基氧基; (C_1-C_6) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷基羰基; (C_1-C_6) 烷基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基; (C_1-C_6) 烷基噻吩; (C_1-C_6) 烷基磺酰基; 吗啉基磺酰基、吡咯烷基磺酰基; (C_1-C_6) 烷基磺酰氨基; (C_2-C_6) 烯基; 苯基; 氟; 氯; 羟基; 羟基 (C_1-C_6) 烷基; 氰基; 氰基 (C_1-C_6) 烷氧基; 三氟 (C_1-C_6) 烷基; 三氟 (C_1-C_6) 烷氧基; 氨基; 氨基 (C_1-C_6) 烷氧基; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基羰基) 氨基; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷氧基羰基) 氨基; 单和二 $((C_1-C_6)$

烷基羰基)氨基(C₁-C₆)烷基;单和二((C₁-C₆)烷基磺酰基)氨基(C₁-C₆)烷氧基;单和二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₆)烷氧基;单和二((C₁-C₆)烷基羰基)氨基(C₁-C₆)烷基氧;单和二((C₁-C₆)烷基)氨基羰基;单和二((C₁-C₆)烷基)氨基羰基(C₁-C₆)烷基;单和二((C₁-C₆)烷基)氨基羰基(C₁-C₆)烷基氧;单和二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₆)烷基氨基;硝基;三(C₁-C₆)烷基甲硅烷基;吗啉基;杂环-(C₁-C₆)烷氧基,其选自吡啶基-(C₁-C₆)烷氧基、吗啉基-(C₁-C₆)烷氧基、被氧任意取代的吡咯烷基-(C₁-C₆)烷氧基、异噁唑基-(C₁-C₆)烷氧基、咪唑基(C₁-C₆)烷氧基、四唑基-(C₁-C₆)烷氧基或噻唑基-(C₁-C₆)烷氧基,其中异噁唑基、咪唑基、四唑基或噻唑基环可被甲基任意取代。

2. 化合物或其药学上可接受的酸或碱加成盐,其中所述化合物选自

1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-4-苄基-1,2-二氢吡啶-3-腈

1-(4-甲苄基)-2-氧代-4-苄基-1,2-二氢吡啶-3-腈

1-(2-甲苄基)-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈

1-肉桂基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈

1-(2,4-二氟苄基)-5-(苯并呋喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(2,4-二氟苄基)-5-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(3-氯苄基)-5-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(3-(三氟甲基)苄基)-5-苄基吡啶-2(1H)-酮

1-(4-甲苄基)-5-苄基吡啶-2(1H)-酮

1-(2,4-二氟苄基)-5-(噻吩-2-基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(3-(三氟甲基)苄基)-5-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(2,4-二氟苄基)-5-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(2,4-二氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-(3-氯苄基)-5-苄基吡啶-2(1H)-酮

1-(3-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-苄基吡啶-2(1H)-酮

1-(2,4-二氟苄基)-5-苄基吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(3-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(3-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(4-氰苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(3-硝苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(3,4-二甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(萘-2-基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(2-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-间-甲苯基吡啶-2(1H)-酮

1-苄基-5-(3-氯-4-异丙氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮

乙基 -4-(1- 苄基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 基) 苯甲酸酯

1- 苄基 -5-(2- 氟 -5- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 甲基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 乙酰基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

2-(4- 氟苄基) 异喹啉 -1(2H)- 酮

1-(2- 氟苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(4- 氟苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(4- 硝苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(3,4- 二氯苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(3- 硝苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(3- 甲氧苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(苯并 [d] 噻唑 -2- 基甲基) -5-(4- 甲氧基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 异丁氧基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(2- 苯基乙炔基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 羟苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(4- 甲氧苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-(4- 氯苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

3-((5-(4- 甲氧苯基) -2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) 甲基) 苄腈

1-(3- 氟苄基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

5-(4- 甲氧苯基) -1-(1- 苯乙基) 吡啶 -2(1H)- 酮

5-(4- 甲氧苯基) -1-(吡啶 -3- 基甲基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 乙基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -5- 基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4-(二甲氨基) 苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(3,4- 二甲基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(3,4- 二氯苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1-((3-(4- 氟苯基) -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 叔丁基苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(吡啶 -5- 基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 丙氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4-(三甲代甲硅烷基) 苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(3,5- 二氟苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

N-(4- 氟苄基) -2-(5-(4- 甲氧苯基) -2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) -N- 甲基乙酰胺

1-((5- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 甲基) -5-(4- 甲氧苯基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 甲氧苯基) -3- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 甲氧苯基) -4- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 吡啶 -2(1H)- 酮

1- 苄基 -5-(4- 甲氧苯基) -3- 硝基吡啶 -2(1H)- 酮

1-(4- 甲苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(3,4- 二氟苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4-(三氟甲基)苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(3- 氟-4- 甲苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
甲基 4-((5-(4- 甲氧苯基)-2- 氧代吡啶-1(2H)- 基)甲基)苯甲酸酯
4-((5-(4- 甲氧苯基)-2- 氧代吡啶-1(2H)- 基)甲基)苄腈
5-(4- 甲氧苯基)-1-(萘-2- 基甲基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(3- 氟-4-(三氟甲基)苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(3- 氯-4- 氟苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(2- 氟-4-(三氟甲基)苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(2- 氟-4- 氯苄基)-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)喹啉-2(1H)- 酮
1- 苄基-5- 苯乙基吡啶-2(1H)- 酮
1-(3- 氟苄基)-3- 氯-5-(4- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
5-(4- 甲氧苯基)-1-((5- 甲基异噁唑-3- 基)甲基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(2,5- 二氟苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(3- 氟-4- 甲苄基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(2- 乙氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(喹啉-3- 基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(4- 甲苄基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(2- 氟苄基)吡啶-2(1H)- 酮
甲基-3-(4-(1-(4- 氯苄基)-1,6- 二氢-6- 氧代吡啶-3- 基)苯基)丙酸酯
1-(4- 氯苄基)-5-(4- 异丁基苄基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(4- 仲丁基苄基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(4- 乙烯基苄基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(3- 甲氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(2,3- 二氢苯并呋喃-5- 基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(4- 乙酰基苄基)吡啶-2(1H)- 酮
3-(4-(1-(4- 氯苄基)-1,6- 二氢-6- 氧代吡啶-3- 基)苯基)丙酸
甲基 3-(3-(1-(4- 氯苄基)-6- 氧代-1,6- 二氢吡啶-3- 基)苯基)丙酸酯
1-(4- 氯苄基)-5-(4-(乙基硫代)苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(3- 乙氧苯基)吡啶-2(1H)- 酮
N-(3-(1-(4- 氯苄基)-6- 氧代-1,6- 二氢吡啶-3- 基)苯基)甲磺酰胺
1-(4- 氯苄基)-5-(6- 甲氧基吡啶-3- 基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(4-(甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-((3- 甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(呋喃-3- 基)吡啶-2(1H)- 酮
1-(4- 氯苄基)-5-(1- 苄基-1H- 吡唑-4- 基)吡啶-2(1H)- 酮

1-(4-氯苄基)-5-(4-(甲基硫代)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮
叔丁基 2-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸酯
1-(3-氟苄基)-5-p-甲苯基吡啶-2(1H)-酮
5-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)苯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3-氟苄基)-5-(2-(3-甲氧苯基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3-氟苄基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
1-(4-氯苄基)-5-(4-(甲磺酰基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮
1-(3-氟苄基)-4-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(3-氟苄基)-4-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(4-(甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(4-乙酰基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-甲基-苄基)-2-氧代-4-噻吩-2-基-1,2-二氢-吡啶-3-腈
1-(3,4-二氟苄基)-5-(3-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(4-苯丁基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-((甲基(苯基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-((苄基(甲基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-((苯氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
(Z)-5-(3-甲氧基苯乙烯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
(E)-5-(3-甲氧基苯乙烯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3-氟苄基)-4-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
乙基 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙酸酯
1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(2-氧代-2-苯乙基)-1H-吡啶-2-酮
1-((4-氯苯氧基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(2-苯氧乙基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-仲丁氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基苯甲酰基)吡啶-2(1H)-酮

5-(3-甲氧基苄基)-1-(4-氯-3-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(3-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
5-(3-甲氧基苄基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯氧甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯氧甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(噻吩-2-基)吡啶-2(1H)-酮
4-(1-(3,4-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
N-(4-(1-(3,4-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
N-(3-氯苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
N-苄基-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
N-(3-甲氧基苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
1-(3,4-二氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(三氟甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氟-4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(2,4-二氟苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(2-甲苄基甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(2,3-二氟苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
N-(4-硝苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
N-(4-甲苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
N-(4-(三氟甲基)苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
1-(4-氯苄基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(2,4,6-三氟苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(2-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧基苄基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
4-(1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
1-(4-甲氧基苄基)-5-(4-乙酰基苄基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧基苄基)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮

- 5-(4-甲氧苯基)-1-((5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吗啉代磺酰基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-((4-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮
甲基 1-(4-氯苄基)-2-氧代-5-苯基-1,2-二氢吡啶-3-羧酸酯
1-(4-氯苄基)-3-(羟甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙腈
5-(4-((2H-四唑-5-基)甲氧基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-丁基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲基碳酸酯
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氧代丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-异丁氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基-3-甲苯基)吡啶-2(1H)-酮
甲基 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)醋酸酯
5-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-3-氟-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-异丁基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(戊-4-炔基)吡啶-2(1H)-酮
1-(环己基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧七环-7-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

- 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
叔丁基 4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基氨基甲酸酯
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲氧基-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(3-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)乙酰胺
N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)乙酰胺
N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
1-(4-氯-3-氟苄基)-5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧基苯基)-1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-(甲氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-3-氟苄基)-5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-氨基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-(乙氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(乙氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)乙酰胺
N-乙酰基-N-(2-(4-[1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]苯氧基)乙基)乙酰胺
N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)甲磺酰胺
N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)甲磺酰胺
N-乙酰基-N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)乙酰胺
N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)乙酰胺
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-异丙基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(3-氨基-4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-吗啉代苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(5-甲基噻吩-2-基)吡啶-2(1H)-酮

1-(4-氯苄基)-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(乙氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(苄氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(二甲氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮
甲基 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸酯
1-(4-氯苄基)-5-(4-(3-羟丙基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
4-(1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
N-(3-(1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)甲磺酰胺
3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(6-氯吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
N-(5-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-甲氧苯基)甲磺酰胺
5-(4-甲氧苯基)-1-戊基吡啶-2(1H)-酮
1-(环丙基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2(1H)-酮
1-(环戊基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
甲基 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)醋酸酯
1-(4-氯苄基)-5-环己基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(喹啉-7-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(呋喃-2-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-羟丙-2-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(异丁氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-吗啉代乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰ic acid
4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺
N-(2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄氧基)乙基)乙酰胺
1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N-甲基乙酰胺
3-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N-甲基丙酰胺
3-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺

1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-异戊基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
2-氧代-1-(3-苯丙基)-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
4-(呋喃-2-基)-1-异戊基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1-(3-苯丙基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(4-甲基苯基甲基)-4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-甲氧基苯基)丁基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-苯丁基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-丁基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)嘧啶-2(1H)-酮
1-苄基-5-(4-甲氧苯基)嘧啶-2(1H)-酮
1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)吡嗪-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-(二甲氨基)乙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-甲氧基乙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-(丙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(3,3-二甲基丁基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-4-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(4-甲氧苯基)丁基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯氧基丙基)吡啶-2(1H)-酮
1-异戊基-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-丙氧基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(环己基甲氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苄氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-3-氯-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(2-甲氧苄基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
N-(3-(1-(4-氯苄基)-5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺

- 5-(4-甲氧基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
5-(4-羟基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
1-(4-氯苄基)-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
1-异丁基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(环己基甲基)-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(4-甲氧苯基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
2-氧代-1-(戊烷-2-基)-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
5-(4-甲氧苯基)-1-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
5-(苯氧基甲基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮的异构体混合物
1-(4-氯苄基)-3-氯-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
N-(3-(5-氯-1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)甲磺酰胺
1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-(戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮
5-(4-甲氧苯基)-1-((4-甲基环己基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-异戊基-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢吡啶-3-腈
4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-异戊基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(4-乙氧基苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)噻啶-2(1H)-酮
1-异戊基-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯-2-氟苄基)-5-((3-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(2-氟-4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
1-(4-氯苄基)-5-(2-甲氧基噻啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮
2-氧代-1-丙基-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-丁基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(2-甲基丁基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢吡啶-3-腈
1-(4-氯苄基)-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
6-氯-1-异戊基喹啉-2(1H)-酮
4-(4-甲氧基苯乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
5-(4-甲氧基苯乙氧基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮。

3. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1或2的化合物和药学上可接受的载体和/或赋形剂。

4. 权利要求1或2的化合物或权利要求3的药物组合物的用途,用于制备用来治疗或

预防包含人在内的哺乳动物的病症的药物,其治疗或预防作用受到 mGluR2 正性别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 的药物组合物的用途,用于制备用来治疗或预防、改善、控制或减少包括人在内的哺乳动物体内与谷氨酸功能障碍有关的各种神经和精神障碍的危险的药物,其治疗或预防作用受到 mGluR2 正性别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

6. 权利要求 4 或 5 的用途,其中所述病症或疾病是中枢神经系统病症,其选自焦虑症、精神病、人格障碍、物质相关病症、饮食失调、心境障碍、偏头痛、癫痫或惊厥症、儿童期病症、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血。

7. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是焦虑症,其选自恐惧症、全身性焦虑症、强迫症、恐慌症、创伤后应激障碍和社交恐惧症。

8. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是精神病,其选自精神分裂症、妄想症、分裂情感障碍、精神分裂症样障碍和物质引起的精神病。

9. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是人格障碍,其选自强迫性人格障碍和精神分裂症、精神分裂症型障碍。

10. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是物质相关病症,其选自酒精滥用、酒精依赖、酒精戒除、酒精戒除谵妄、酒精引起的精神病、安非他明依赖、安非他明戒除、可卡因依赖、可卡因戒除、尼古丁依赖、尼古丁戒除、阿片样物质依赖、阿片样物质戒除。

11. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是饮食失调,其选自神经性食欲缺乏和易饿症。

12. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是心境障碍,其选自双相障碍(I 和 II)、循环情绪症、抑郁、心境恶劣、重症抑郁和物质引起的心境障碍。

13. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是偏头痛。

14. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是癫痫或惊厥症,其选自全身性非惊厥癫痫症、全身性惊厥癫痫症、癫痫小发作癫痫持续状态、癫痫大发作癫痫持续状态、伴有或不伴有意识损伤的部分发作癫痫、婴儿痉挛和部分性癫痫持续状态。

15. 权利要求 6 的用途,其中所述儿童期病症是注意缺陷 / 多动障碍。

16. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症是认知障碍,其选自谵妄、物质引起的持续性谵妄、痴呆、HIV 疾病引起的痴呆、亨廷顿舞蹈病引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、阿尔茨海默型痴呆、物质引起的持续性痴呆和轻度认知障碍。

17. 权利要求 6 的用途,其中所述中枢神经系统病症选自焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁症和癫痫症。

18. 权利要求 6 到 17 中任一项的用途,其中 mGluR2 正性别构调节剂的 ED₅₀ 为约 1 μ M 或更低。

19. 权利要求 1 或 2 的化合物的用途,用于制备代谢型谷氨酸受体的成像示踪剂。

20. 权利要求 1 或 2 的化合物的用途,用于与 mGluR2 邻位激动剂联合应用来制备用于治疗或预防权利要求 4 到 18 中任一项引用的包括人在内的哺乳动物体内的病症的药物,其治疗或预防作用受到 mGluR2 正性别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

新吡啶酮衍生物及其作为 mGluR2- 受体正性别构调节剂的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物,尤其是新吡啶酮衍生物,所述吡啶酮衍生物是代谢型受体-亚型 2(“mGluR2”)的-正性别构调节剂,用于治疗或预防与谷氨酸功能障碍和涉及代谢型受体的 mGluR2 亚型的疾病相关的神经病和精神病病症。本发明还涉及药学组合物、制备这些化合物和组合物的方法以及这些化合物在预防和治疗涉及 mGluR2 的这些疾病中的用途。

背景技术

[0002] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统(CNS)的主要氨基酸递质。谷氨酸在神经生理功能,例如听力和记忆,还有感知、突触可塑性的发展、运动控制、呼吸和心血管功能调节中起到重要的作用。而且,谷氨酸是几种不同的谷氨酸能神经传递失衡的神经病和精神病的核心问题。

[0003] 谷氨酸通过激活负责快速兴奋性传递的离子型谷氨酸受体通道(iGluR)、NMDA、AMPA 和红藻氨酸受体来调节突触神经传递,(Nakanishi et al., (1998)Brain Res Brain Res Rev., 26 :230-235)。

[0004] 此外,谷氨酸激活代谢型谷氨酸受体(mGluR),所述代谢型谷氨酸受体具有对突触效能进行微调的更多调节作用。

[0005] mGluRs 是七次跨膜 G 蛋白耦联受体(GPCR),和钙敏感性、GABAb 及信息素受体一起属于 GPCRs 家族 3。

[0006] 谷氨酸通过结合受体的大的细胞外氨基末端区来激活 mGluR,本文称之为邻位结合部位。该结合引起受体的构型改变,所述构型改变能导致 G- 蛋白和细胞内信号途径的激活。

[0007] mGluR 家族由八个成员组成。根据序列同源性、药理学特征和细胞内信号级联激活的性质将它们分成三组(组 I 包含 mGluR1 和 mGluR5 ;组 II 包含 mGluR2 和 mGluR3 ;组 III 包含 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8)(Schoepp et al. (1999)Neuropharmacology, 38 : 1431-76)。

[0008] 在 mGluR 的成员中, mGluR2 亚型通过激活 Gai- 蛋白而与腺苷酸环化酶负性偶合,并且其激活导致抑制突触中谷氨酸释放(Cartmell & Schoepp(2000)J Neurochem 75 : 889-907)。在中枢神经系统(CNS)中, mGluR2 受体主要分布在皮层、丘脑区域、副嗅球、海马、扁桃核杏仁核、尾壳核和伏隔核中(Ohishi et al. (1998)NeurosciRes 30 :65-82)。

[0009] 临床试验中发现激活的 mGluR2 能够有效地治疗焦虑障碍病症(Levine et al. (2002)Neuropharmacology 43 :294 ;Holden(2003)Science 300 :1866-68 ;Grillon et al. (2003)Psychopharmacology 168 :446-54 ;Kellner et al. (2005)Psychopharmacology 179 :310-15)。此外,在各种动物模型中发现激活的 mGluR2 具有治疗多种疾病的有效性,因此代表了对于下列病症的潜在的新治疗方法:精神分裂症(综述于 Schoepp &

Marek(2002)Curr Drug Targets. 1 :215-25)、癫痫症(综述于 Moldrich et al. (2003)Eur J Pharmacol. 476 :3-16)、偏头痛(Johnson et al. (2002)Neuropharmacology 43 :291)、成瘾性/药物依赖性(Helton et al. (1997)J Pharmacol Exp Ther 284 :651-660)、帕金森症氏病(Bradley et al(2000)J Neurosci. 20(9) :3085-94)、疼痛(Simmons et al. (2002)Pharmacol Biochem Behav 73 :419-27)、睡眠障碍(Feinberg et al. (2002)Pharmacol Biochem Behav 73 :467-74)和亨廷顿氏舞蹈症(Schiefer et al. (2004)Brain Res 1019 :246-54)。

[0010] 迄今为止,大多数可用的靶向 mGluR 的药理学工具是邻位配体,由于所述邻位配体具有与谷氨酸类似的化学结构,因而能够激活该家族的数种成员(Schoepp et al. (1999)Neuropharmacology, 38 :1431-76)。

[0011] 开发作用于 mGluR 的选择性化合物的新途径是识别通过变构机制起作用的分子,所述变构机制通过结合不同于高度保守性的邻位结合位点的位点来调节受体。

[0012] 最近已经出现作为提供这一有吸引力的替代方法的新型药物药理实体的 mGluR 正性别构调节剂。已经发现了作用于几种 mGluR 的此类分子(综述于 Mutel(2002)Expert Opin. Ther. Patents 12 :1-8)。这些分子已被具体描述为 mGluR2 正性别构调节剂(Johnson MP et al. (2003)J Med Chem. 46 :3189-92;Pinkerton et al. (2004)J Med Chem. 47 :4595-9)。

[0013] W02004092135(NPS & Astra Zeneca)、W004018386(Merck) 和 W00156990(Eli Lilly) 分别介绍描述了作为 mGluR2 正性别构别构调节剂的苯基磺胺苯磺酰胺、苯乙酮和吡啶甲基磺胺磺酰胺衍生物。然而,这些具体公开的混合物在结构上均不涉及本发明中的化合物。

[0014] 已经证实,这些分子本身并不激活受体(Johnson MP et al. (2003)J Med Chem. 46 :3189-92;Schaffhauser et al. (2003)Mol Pharmacol. 64 :798-810)。然而它们能够使受体对本身诱导最小应答的谷氨酸浓度产生最大的应答,而单独的谷氨酸仅能诱导最小的应答。突变分析清楚地证明 mGluR2 正性别构别构调节剂的结合不发生在邻位,而是发生在位于受体的 7 个七次跨膜区域中的别构别构位点(Schaffhauser et al. (2003)Mol Pharmacol. 64 :798-810)。

[0015] 动物实验数据表明 mGluR2 正性别构别构调节剂在焦虑症和精神病模型中具有与邻位激动剂相同的效果。研究表明 mGluR2 正性别构别构调节剂在以下的焦虑症模型中具有活性:恐惧增强惊吓(Johnson et al. (2003)J Med Chem. 46 :3189-92;Johnson et al. (2005)Psychopharmacology 179 :271-83)和应激性引发的体温过高高热(Johnson et al. (2005)Psychopharmacology 179 :271-83)。另外,经研究发现这些化合物在以下的精神分裂症模型中具有活性:氯胺酮诱导的运动过多反转(Govek et al. (2005)Bioorg Med Chem Lett 15(18) :4068-72)或安非他明诱导的运动过多反转(Galici et al. (2005)J Pharm Exp Ther Fast Forward, 2005 Aug 25, Epub ahead of print)、安非他明诱导的听觉惊吓效应的预脉冲抑制中断的反转(Galici et al. J Pharm Exp Ther Fast Forward, 2005 Aug 25, Epub ahead of print)。

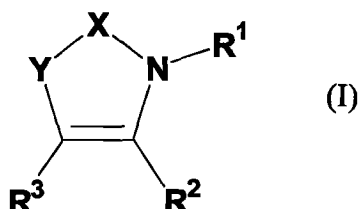
[0016] 正性别构别构调节剂能够使谷氨酸应答增强,但它们还表现出增强 mGluR2 邻位激动剂的应答,如 LY379268(Johnson et al. (2004)Biochem Soc Trans 32 :881-87)或

DCG-N(Poisik et al. (2005)Neuropharmacology 49 :57-69)。这些数据为治疗涉及mGluR2的上述神经系统疾病提供了另一条新的治疗途径,即联合应用 mGluR2 正性别构别构调节剂和 mGluR2 邻位激动剂。

发明内容

[0017] 本发明涉及具有代谢型谷氨酸受体 2 调节剂活性的化合物。在其最一般的化合物方面,本发明提供根据式 (I) 的化合物、

[0018]



[0019] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N- 氧化物形式,其中:

[0020] X 选自 C(=O)、S(O)、S(O)₂、C(=NR⁶) 和 C(=S);

[0021] Y 选自 S、-C(R⁴)=C(R⁵)-、-C(R⁵)=N-、-N=C(R⁵)- 和 -N(R⁵)-;

[0022] R¹ 不是氢,而是选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基和基团 -V₁-T₁-M₁ 的任意取代的基团;

[0023] T₁、V₁ 各自独立地是共价键或选自 -(C₁-C₆) 烷基-、-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₃-C₈) 环烯基-、-(C₁-C₆) 卤烷基-、-(C₁-C₆) 氰烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-O-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-O-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-O-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-O-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、(C₁-C₆)

烷基 -NR⁷-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)NR⁸-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)NR⁸-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)NR⁸-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)NR⁸-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷S(O)₂-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷S(O)₂-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷S(O)₂-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷S(O)₂-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷S(O)₂-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=S)NR⁸-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=S)NR⁸-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=S)NR⁸-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=S)NR⁸-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=S)NR⁸-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)NR⁷-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)NR⁷-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)NR⁷-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)NR⁷-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)NR⁷-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)O-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)O-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)O-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)O-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=O)O-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)NR⁹-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)NR⁹-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)NR⁹-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)NR⁹-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)NR⁹-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)-(-C₃-C₇) 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -NR⁷C(=NR⁸)-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -C(=NR⁷)NR⁸-(-C₀-C₆) 烷基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -C(=NR⁷)NR⁸-(-C₂-C₆) 炔基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -C(=NR⁷)NR⁸-(-C₂-C₆) 烯基 -, -(C₁-C₆) 烷基 -C(=NR⁷)NR⁸-(-C₃-C₇) 环烷基 -和-(C₁-C₆) 烷基 -C(=NR⁷)NR⁸-(-C₄-C₁₀) 烷基 环烷基 -的任意取代的基团；

[0024] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、和选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烯基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 氰烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基杂芳基、芳基、杂芳基和基团 $-\text{V}_2-\text{T}_2-\text{M}_2$ 的任意取代的基团；

[0025] T_2 、 V_2 各自独立地是共价键或基团, 该基团选自 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{10}S(O)_2-$ 、 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-$ 、和

选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_4-C_{10})$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}S(O)_2-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}S(O)_2-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}S(O)_2-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}S(O)_2-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}C(=O)O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷

基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基 $-, -(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 的任意取代的基团；

[0026] $(\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3)$ 或 $(\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5)$ 结合在一起可以形成选自芳基、杂芳基、杂环及环烷基的任意取代的 3 到 10 元环；

[0027] M_1 和 M_2 各自独立地选自氢、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、和选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烯基以及选自芳基、杂芳基、杂环及环烷基的任意取代的 3 到 10 元环的任意取代的基团；

[0028] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 各自独立地是氢或选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 氰烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基、杂芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基的任意取代的基团；

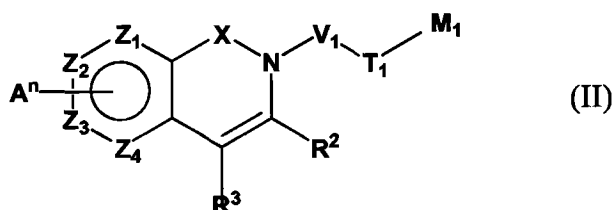
[0029] R^7 、 R^8 和 R^9 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环；

[0030] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{11} 、 R^{13} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环；和

[0031] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0032] 在式 (I) 的第一个优选的方面，本发明涉及根据式 (II) 的化合物

[0033]



[0034] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式，其中：

[0035] X 选自 $C(=O)$ 和 $S(O)_2$;

[0036] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 各自独立地选自共价键、C、S、N 和 O, 代表可以进一步被 1 到 4 个 A^n 基团取代的 5 或 6 元杂芳基或芳基环;

[0037] A^n 基团各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NO₂、-CF₃、-SH、-NH₂、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 炔基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、 $-O-(C_6-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O$ -杂芳基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、芳基、 $-O$ -芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 炔基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 烯基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-S-R^{18}$ 、 $-O-(C_2-C_6)$ -烷基 $-S-R^{18}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2-R^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=NR^{19})-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_6-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=S)-NR^{19}R^{20}$ 和基团 $-V_2-T_2-M_2$ 的任意取代的基团;

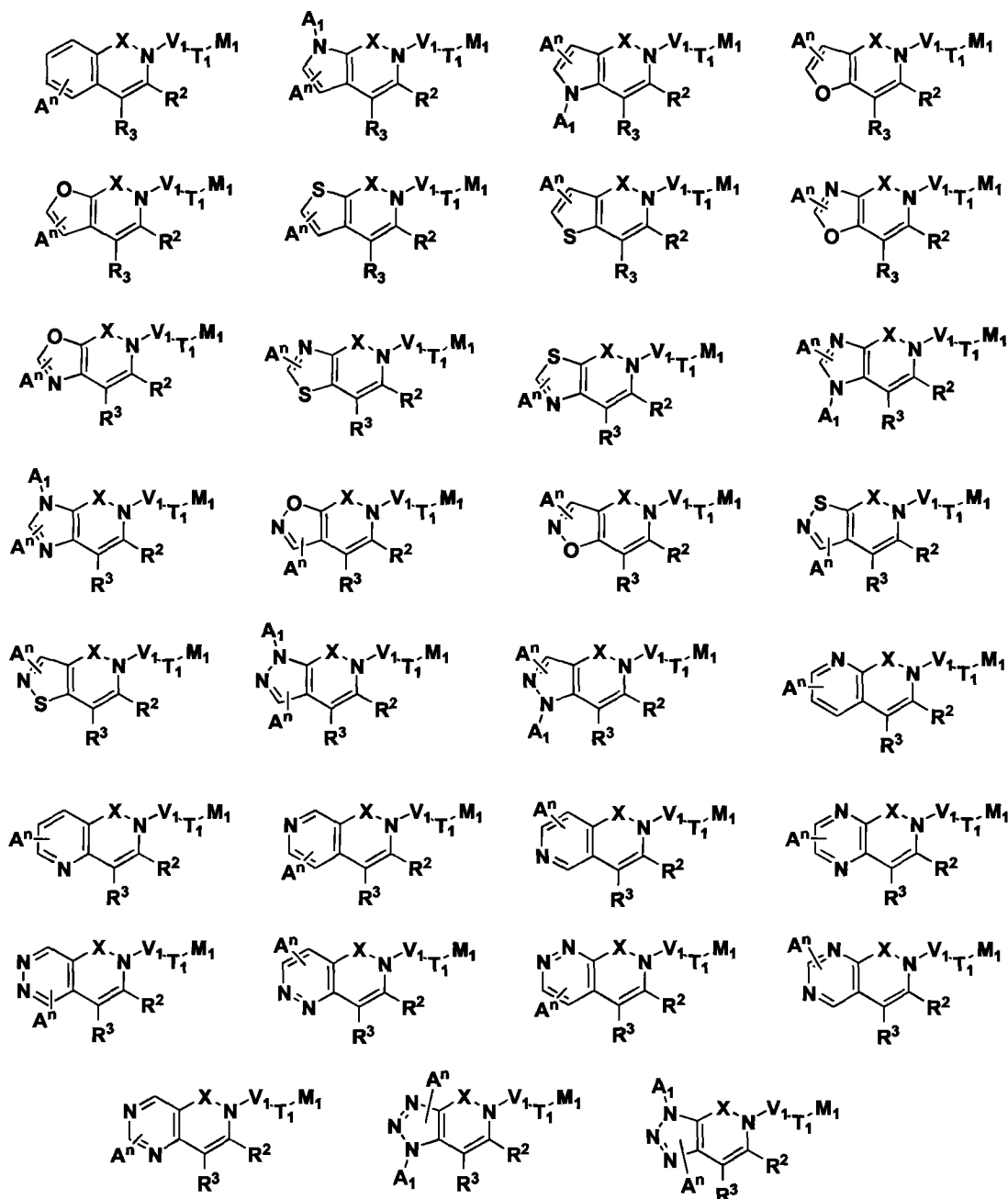
[0038] n 是 1 到 4 的整数;

[0039] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是氢或选自 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-杂芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-杂芳基和 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基的任意取代的基团; 和

[0040] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0041] 下图 A 中显示根据式 (II) 的优选结构。

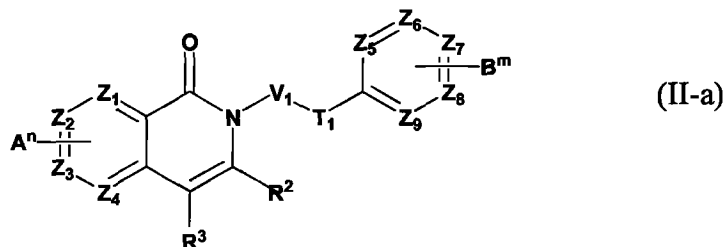
[0042]



[0043] 图 A

[0044] 在式 (II) 的更优选的方面, 本发明提供根据式 (II-a) 的化合物

[0045]



[0046] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式, 其中:

[0047] Z_5 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_8 和 Z_9 各自独立地选自共价键、C、S、N 和 O, 代表可以任选地被 1 到 5

个 B^m 基团取代的 5 或 6 元杂芳基或芳基环；

[0048] B^m 基团各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NO₂、-CF₃、-SH、-NH₂、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤烷基、-O-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₃-C₆) 炔基、-O-(C₃-C₇) 环烷基、-O-(C₂-C₆) 烯基、-O-(C₂-C₆) 烷基 -OR²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、-O-(C₆-C₆) 烷基芳基、-(C₆-C₆) 烷基 -OR²²、-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-杂芳基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、芳基、-O-芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₁-C₆) 卤烷基 -OR²²、-(C₃-C₆) 炔基 -OR²²、-(C₃-C₆) 烯基 -OR²²、-(C₆-C₆) 烷基 -S-R²²、-O-(C₂-C₆) -烷基 -S-R²²、-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²R²³、-O-(C₂-C₆) 烷基 -NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-S(=O)₂R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR²²R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -NR²²-S(=O)₂R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²C(=O)-R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-NR²²R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -NR²²C(=O)-R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -OC(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-OR²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-OR²²、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=O)-OR²³、-(C₆-C₆) 烷基 -O-C(=O)-NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=NR²³)-NR²⁴R²⁵、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=O)-NR²³R²⁴ 和 -(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=S)-NR²³R²⁴ 的任意取代的基团；

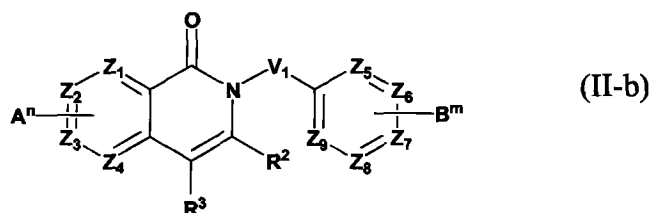
[0049] m 是 1 到 5 的整数；

[0050] R²²、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 各自独立地选自氢或选自 -(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基杂芳基、芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₂-C₆) 炔基 -(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 炔基 -杂芳基、-(C₂-C₆) 炔基 -芳基、-(C₂-C₆) 烯基 -(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 烯基 -杂芳基和 -(C₂-C₆) 烯基 -芳基的任意取代的基团；和

[0051] R²²、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0052] 在式 (II-a) 的又一个优选的方面，本发明提供式 (II-b) 的化合物，

[0053]



[0054] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式，其中：

[0055] V₁ 是选自 -(C₁-C₆) 烷基 -、-(C₂-C₆) 炔基 -、-(C₂-C₆) 烯基 -、-(C₃-C₇) 环烷基 -、-(C₃-C₈) 环烯基 -、-(C₁-C₆) 卤烷基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-(C₆-C₆) 烷基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-(C₂-C₆) 炔基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-(C₂-C₆) 烯基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-(C₃-C₇) 环烷基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-O-(C₆-C₆) 烷基 -、-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-O-(C₂-C₆) 炔基 -、-(C₁-C₆) 烷基

基 $-C(=O)O-(C_2-C_6)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^7-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^7-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^7-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)NR^8-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)NR^8-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)NR^8-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)NR^8-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7S(O)_2-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7S(O)_2-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7S(O)_2-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7S(O)_2-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=S)NR^8-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=S)NR^8-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=S)NR^8-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=S)NR^8-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^7-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^7-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)NR^7-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)O-(C_0-C_6)$ 烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)O-(C_2-C_6)$ 炔基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)O-(C_3-C_7)$ 烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基 $-$ 的任意取代的基团；

[0056] R^2 选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 炔基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷

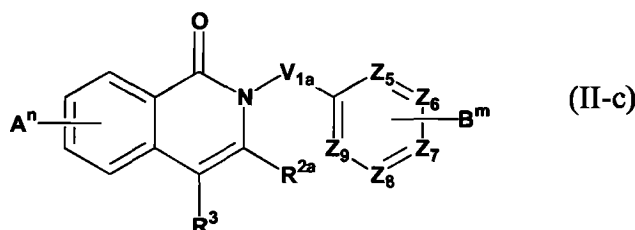
基-OR²⁶、-O-(C₁-C₆) 烷基-杂芳基、-O-(C₀-C₆) 烷基芳基、-(C₀-C₆) 烷基-OR²⁶、-O-杂芳基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基-杂芳基、芳基、-O-芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₁-C₆) 卤烷基-OR²⁶、-(C₀-C₆) 烷基-SR²⁶、-(C₀-C₆) 烷基-S(=O)₂-R²⁶、-(C₀-C₆) 烷基-NR²⁶R²⁷、-O-(C₂-C₆) 烷基-NR²⁶R²⁷、-(C₀-C₆) 烷基-S(=O)₂-NR²⁶R²⁷、-(C₀-C₆) 烷基-NR²⁶-S(=O)₂-R²⁷、-(C₀-C₆) 烷基-C(=O)-NR²⁶R²⁷、-(C₀-C₆) 烷基-NR²⁶C(=O)-R²⁷、-O-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-NR²⁶R²⁷、-O-(C₁-C₆) 烷基-NR²⁶C(=O)-R²⁷和-(C₀-C₆) 烷基-C(=O)-R²⁶的任意取代的基团；

[0057] R²⁶和R²⁷各自独立地是氢或选自-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-(C₀-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基杂芳基、芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 炔基-杂芳基、-(C₂-C₆) 炔基-芳基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 烯基-杂芳基和-(C₂-C₆) 烯基-芳基的任意取代的基团；和

[0058] R²⁶和R²⁷可以结合在一起形成任意取代的3到10元非芳香族的杂环或任意取代的5到10元芳香族的杂环。

[0059] 在式(II-b)的又一个优选的方面,本发明提供式(II-c)的化合物、

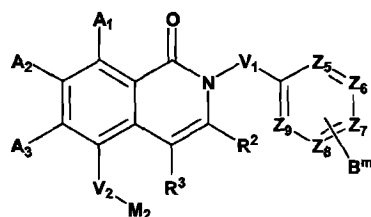
[0060]



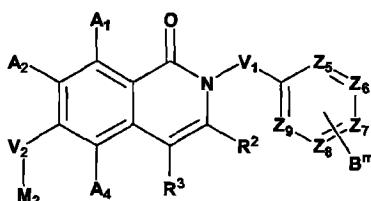
[0061] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其N-氧化物形式。

[0062] 在式(II-c)的又一个优选的方面,本发明提供根据式(II-c1)、(II-c2)和(II-c3)中任意一项的化合物,

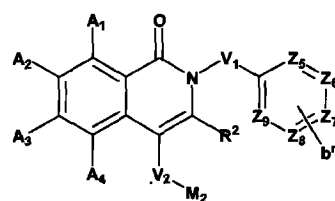
[0063]



(II-c1)



(II-c2)



(II-c2)

[0064] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其N-氧化物形式,其中:

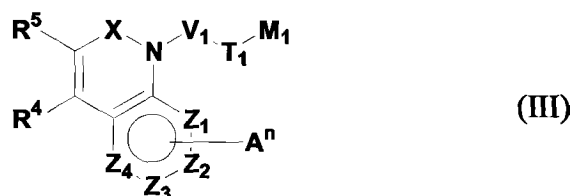
[0065] Z₅、Z₆、Z₇、Z₈和Z₉选自C或N,前提是存在至少2个碳原子并且任意位点可以进一步被1到5个B^m基团取代;和

[0066] R²、R³、A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自氢、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、和选自-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₀-C₃) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₃) 烷基-O-(C₂-C₆) 炔基、-(C₀-C₃) 烷基-O-(C₂-C₆) 烯基、-(C₀-C₃) 烷基-O-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₀-C₃) 烷基-O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、-(C₀-C₃) 烷

基 $-O-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-S-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)R^{18}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)R^{19}$ 、 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)R^{18}$ 、 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)OR^{18}$ 、 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-C(=O)NR^{18}R^{19}$ 和 $-O-(C_0-C_3)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)R^{19}$ 的任意取代的基团。

[0067] 在式 (I) 的第二个优选的方面, 本发明提供根据式 (III) 的化合物、

[0068]



[0069] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式, 其中:

[0070] X 选自 $C(=O)$ 和 $S(O)_2$;

[0071] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 各自独立地选自共价键、C、S、N 和 O, 代表可以进一步被 1 到 4 个 A^n 基团取代的 5 或 6 元杂芳基或芳基环;

[0072] A^n 基团各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 炔基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、 $-O-(C_0-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O$ -杂芳基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、芳基、 $-O$ -芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 炔基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 烯基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-SR^{18}$ 、 $-O-(C_2-C_6)$ -烷基 $-SR^{18}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=NR^{19})-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=S)-NR^{19}R^{20}$ 和基团 $-V_2-T_2-M_2$ 的任意取代的基团;

[0073] n 是 1 到 4 的整数;

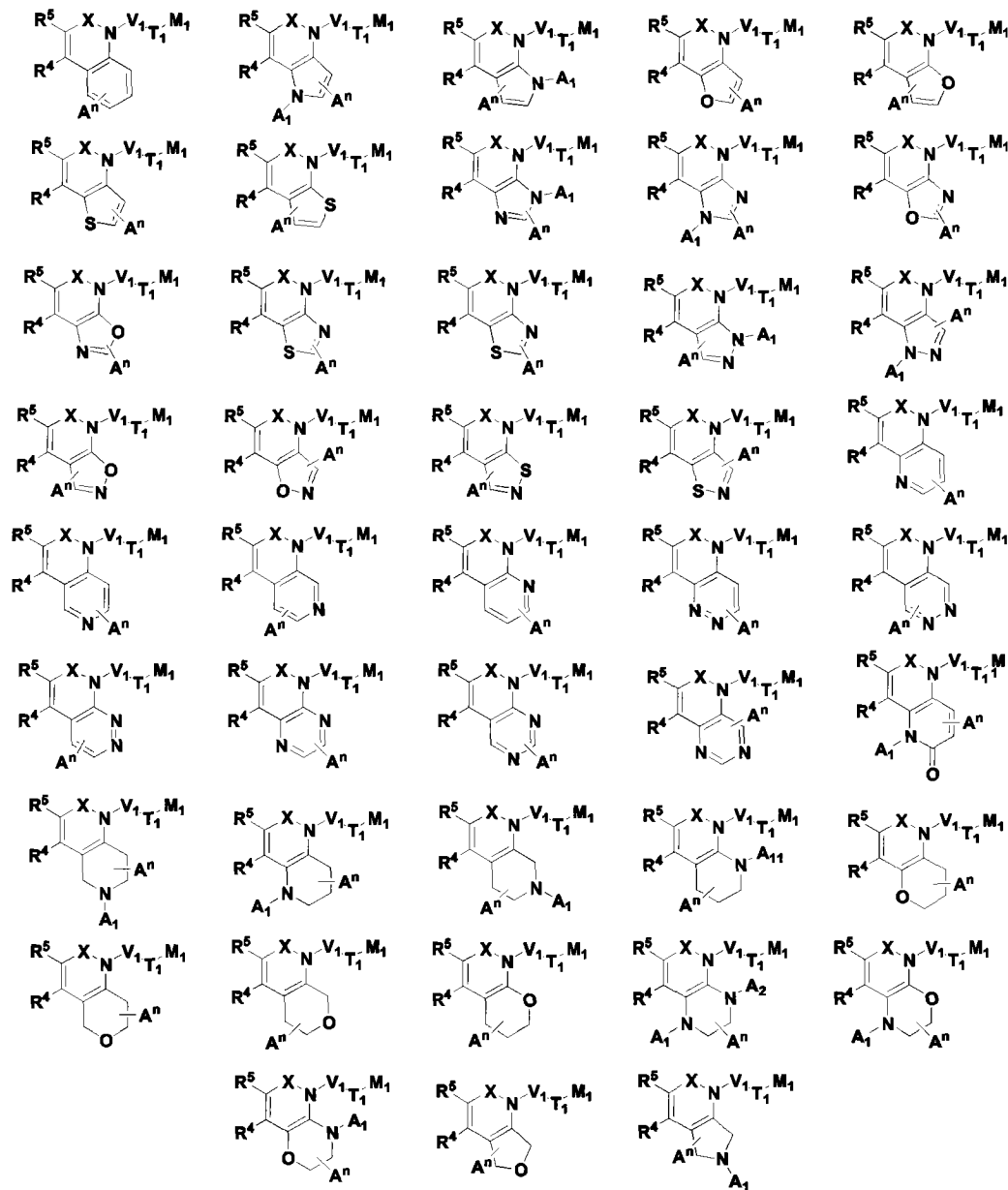
[0074] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是氢或选自 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-杂芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-杂芳

基和 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基的任意取代的基团;和

[0075] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0076] 下图 B 中显示式 (III) 的优选结构。

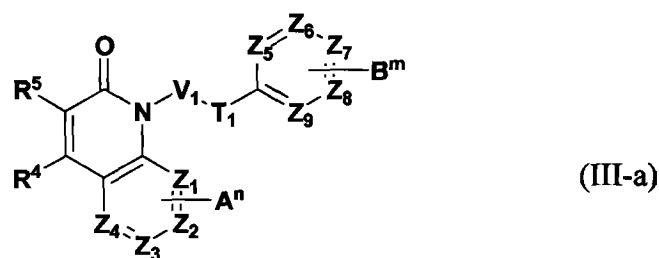
[0077]



[0078] 图 B

[0079] 在式 (III) 的优选的方面,本发明提供式 (III-a) 的化合物、

[0080]



[0081] 其药理学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式,其中:

[0082] Z_5 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_8 和 Z_9 各自独立地选自共价键、C、S、N 和 O,代表可以任选地被 1 到 5 个 B^m 基团取代的 5 或 6 元杂芳基或芳基环;

[0083] B^m 基团各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NO₂、-CF₃、-SH、-NH₂、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤烷基、-O-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₃-C₆) 炔基、-O-(C₃-C₇) 环烷基、-O-(C₂-C₆) 烯基、-O-(C₂-C₆) 烷基 -OR²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、-O-(C₆-C₆) 烷基芳基、-(C₆-C₆) 烷基 -OR²²、-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-杂芳基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、芳基、-O-芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₁-C₆) 卤烷基 -OR²²、-(C₃-C₆) 炔基 -OR²²、-(C₃-C₆) 烯基 -OR²²、-(C₆-C₆) 烷基 -S-R²²、-O-(C₂-C₆) -烷基 -S-R²²、-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²R²³、-O-(C₂-C₆) 烷基 -NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-S(=O)₂R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR²²R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -NR²²-S(=O)₂R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²C(=O)-R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-NR²²R²³、-O-(C₁-C₆) 烷基 -NR²²C(=O)-R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -OC(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-OR²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-OR²²、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-R²²、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-R²²、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=O)-OR²³、-(C₆-C₆) 烷基 -O-C(=O)-NR²²R²³、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=NR²³)-NR²⁴R²⁵、-(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=O)-NR²³R²⁴ 和 -(C₆-C₆) 烷基 -NR²²-C(=S)-NR²³R²⁴ 的任意取代的基团;

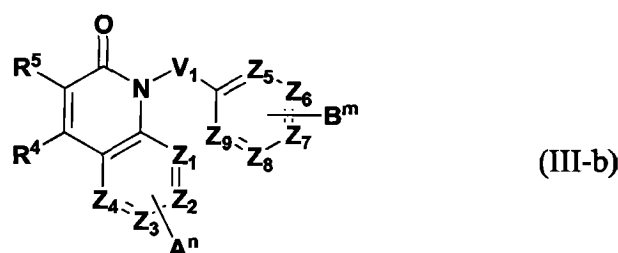
[0084] m 是 1 到 5 的整数;

[0085] R²²、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 各自独立地选自氢或 -(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基杂芳基、芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₂-C₆) 炔基 -(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 炔基 -杂芳基、-(C₂-C₆) 炔基 -芳基、-(C₂-C₆) 烯基 -(C₃-C₇) 环烷基、-(C₂-C₆) 烯基 -杂芳基或 -(C₂-C₆) 烯基 -芳基的任意取代的基团;和

[0086] R²²、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0087] 在式 (III-a) 的优选的方面,本发明提供根据式 (III-b) 的化合物、

[0088]



[0089] 其药理学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式,其中:

[0090] V₁ 是选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基

基-、-(C₃-C₈) 环烯基-、-(C₁-C₆) 卤烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)O-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)O-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)O-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)O-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、(C₁-C₆) 烷基-NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)NR⁸-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)NR⁸-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)NR⁸-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)NR⁸-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)NR⁸-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷S(O)₂-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷S(O)₂-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷S(O)₂-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷S(O)₂-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷S(O)₂-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=S)NR⁸-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=S)NR⁸-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=S)NR⁸-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=S)NR⁸-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=S)NR⁸-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)NR⁷-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)NR⁷-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)NR⁷-(C₃-C₇) 环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-OC(=O)NR⁷-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)O-(C₀-C₆) 烷基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)O-(C₂-C₆) 炔基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)O-(C₂-C₆) 烯基-、-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)O-(C₃-C₇) 环烷基-和-(C₁-C₆) 烷基-NR⁷C(=O)O-(C₄-C₁₀)

烷基环烷基-的任意取代的基团；

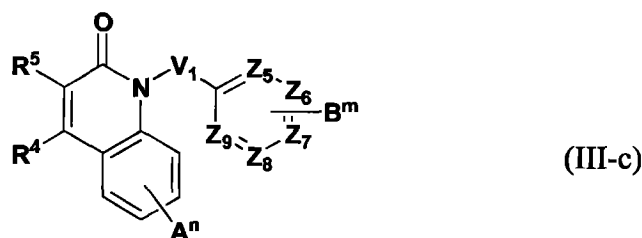
[0091] R^2 选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、和选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 氰烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 氰烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-杂芳基、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基芳基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{O}$ -杂芳基、杂芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-杂芳基、芳基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基 $-\text{OR}^{26}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SR}^{26}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{26}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{27}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{27}$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{26}$ 的任意取代的基团；

[0092] R^{26} 和 R^{27} 各自独立地是氢或选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 氰烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ 烷基环烷基-、杂芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-杂芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-杂芳基和 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-芳基的任意取代的基团；和

[0093] R^{26} 和 R^{27} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0094] 在式 (III-b) 的又一个优选的方面,本发明提供式 (III-c) 的化合物、

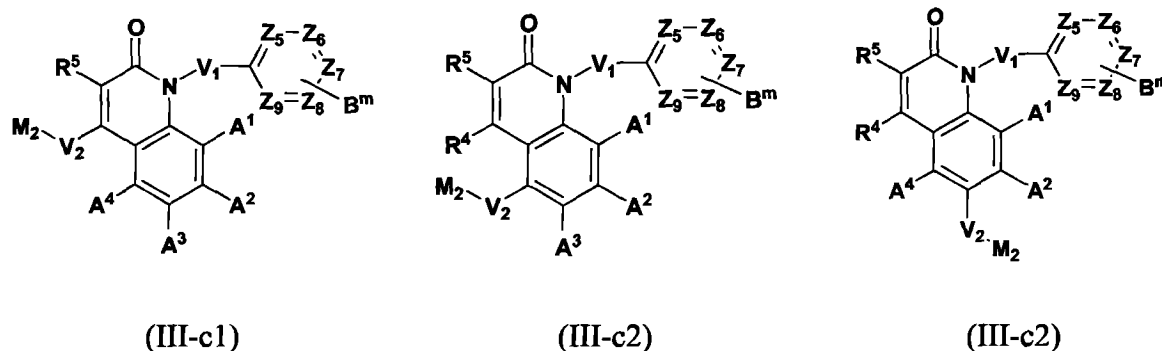
[0095]



[0096] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式。

[0097] 在式 (III-c) 的又一个优选的方面,本发明提供根据式 (III-c1)、(III-c2) 和 (III-c3) 中任意一项的化合物,

[0098]



[0099] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式,其中:

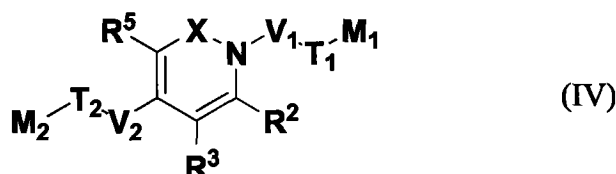
[0100] Z_5 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_8 和 Z_9 选自 C 或 N,前提是存在至少 2 个碳原子并且任意位点可以进一

步被 1 到 5 个 B^m 基团取代 ; 和

[0101] R⁴、R⁵、A¹、A²、A³ 和 A⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₂-C₆) 炔基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₂-C₆) 烯基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 卤烷基、-S-(C₁-C₆) 烷基、-S-(C₂-C₆) 炔基、-S-(C₂-C₆) 烯基、-S-(C₃-C₇) 环烷基、-S-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基、-(C₀-C₃) 烷基 -NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)R¹⁸、-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)OR¹⁸、-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -NR¹⁸C(=O)R¹⁹、-O-(C₀-C₃) 烷基 -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、-O-(C₀-C₃) 烷基 -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹、-O-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)R¹⁸、-O-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)OR¹⁸、-O-(C₀-C₃) 烷基 -C(=O)NR¹⁸R¹⁹ 和 -O-(C₀-C₃) 烷基 -NR¹⁸C(=O)R¹⁹ 的任意取代的基团。

[0102] 在式 (I) 的第三个优选的方面, 本发明提供根据式 (IV) 的化合物

[0103]



[0104] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N- 氧化物形式, 其中 :

[0105] X 选自 C(=O) 和 S(O)₂ ;

[0106] R²、R³ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NO₂、-CF₃、-SH、-NH₂、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤烷基、-O-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₃-C₆) 炔基、-O-(C₃-C₇) 环烷基、-O-(C₂-C₆) 烯基、-O-(C₂-C₆) 烷基 -OR¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、-O-(C₀-C₆) 烷基芳基、-(C₀-C₆) 烷基 -OR¹⁸、-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-杂芳基、杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、芳基、-O-芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₁-C₆) 卤烷基 -OR¹⁸、-(C₃-C₆) 炔基 -OR¹⁸、-(C₃-C₆) 烯基 -OR¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -SR¹⁸、-O-(C₂-C₆) -烷基 -SR¹⁸、-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)R¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -S(=O)₂R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂R¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₂-C₆) 烷基 -NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸-S(=O)₂R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -NR¹⁸S(=O)₂R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -C(=O)-NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸C(=O)-R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 C(=O)-NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -NR¹⁸C(=O)-R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -OC(=O)-R¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -C(=O)-OR¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-OR¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -C(=O)-R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-R¹⁸、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -O-C(=O)-NR¹⁸R¹⁹、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸-C(=NR¹⁹)-NR²⁰R²¹、-(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸-C(=O)-NR¹⁹R²⁰ 和 -(C₀-C₆) 烷基 -NR¹⁸-C(=S)-NR¹⁹R²⁰ 的任意取代的基团 ;

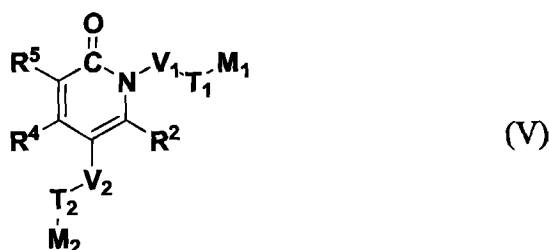
[0107] R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 各自独立地选自氢、和选自 -(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₁-C₆) 烷

基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-杂芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-杂芳基和 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基的任意取代的基团；和

[0108] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0109] 在式 (I) 的第四个优选的方面，本发明提供式 (V) 的化合物

[0110]



[0111] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式，其中：

[0112] R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 炔基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、 $-O-(C_0-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基- $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基- $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O$ -杂芳基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基、芳基、 $-O$ -芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 炔基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_3-C_6)$ 烯基 $-OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-SR^{18}$ 、 $-O-(C_2-C_6)$ -烷基 $-SR^{18}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-O-(C_2-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}S(=O)_2R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}C(=O)-R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-OC(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-OR^{18}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^{18}R^{19}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=NR^{19})-NR^{20}R^{21}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ 和 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{18}-C(=S)-NR^{19}R^{20}$ 的任意取代的基团；

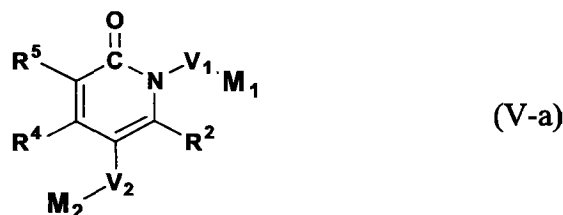
[0113] R^{18} 、 R^{18} 、 R^{20} 和 R^{21} 各自独立地选自氢、和选自 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、杂芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基杂芳基、芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-杂芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-杂芳基和 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基的任意取代的基团；和

[0114] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以结合在一起形成任意取代的 3 到 10 元非芳香族的杂环或任

意取代的 5 到 10 元芳香族的杂环。

[0115] 在式 (V) 的又一个优选的方面, 本发明提供根据式 (V-a) 的化合物、

[0116]



[0117] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式, 其中:

[0118] V_1 不是共价键;

[0119] V_2 选自共价键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)-$ 、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{10}S(O)_2-$ 、 $-NR^{10}C(=S)NR^{11}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-$ 、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_3-C_8)$ 环烯基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-C(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-C(=O)-(C_4-C_{10})$ 环烷基、 $-C(=O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)O-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C(=O)O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-C(=O)O-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-C(=O)O-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-C(=O)NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-C(=O)NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-C(=O)NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-S-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-S(O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)_2-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)_2-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-S(O)_2-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-S(O)_2NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)_2NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)_2NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-S(O)_2NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-NR^{10}C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^{10}C(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-NR^{10}C(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-NR^{10}C(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-NR^{10}C(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-NR^{10}C(=O)NR^{11}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-OC(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OC(=O)-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-OC(=O)-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-OC(=O)-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-OC(=O)-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-OC(=O)NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OC(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-OC(=O)NR^{10}-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-OC(=O)NR^{10}-(C_4-C_{10})$ 烷基环烷基、 $-OC(=O)NR^{10}-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-NR^{10}C(=O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^{10}C(=O)O-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-NR^{10}C(=O)O-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-NR^{10}C(=$

0) 0-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰C(=O) 0-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹²-(C₁-C₆) 烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹²-(C₂-C₆) 炔基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹²-(C₂-C₆) 烯基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹²-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹²-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)-(C₁-C₆) 烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)-(C₂-C₆) 炔基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)-(C₂-C₆) 烯基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰C(=NR¹¹)-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基-, -C(=NR¹⁰)NR¹¹-(C₁-C₆) 烷基-, -C(=NR¹⁰)NR¹¹-(C₂-C₆) 炔基-, -C(=NR¹⁰)NR¹¹-(C₂-C₆) 烯基-, -C(=NR¹⁰)NR¹¹-(C₃-C₇) 环烷基-, -C(=NR¹⁰)NR¹¹-(C₄-C₁₀) 烷基环烷基- 的任意取代的基团; 和

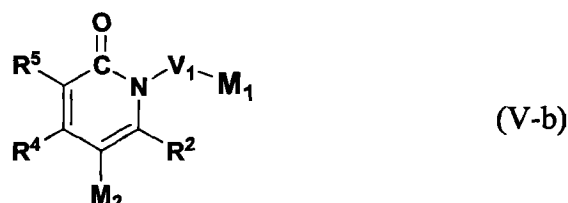
[0120] R², R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NO₂、-CF₃、-SH、-NH₂、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤烷基、-O-(C₁-C₆) 氰烷基、-O-(C₃-C₆) 炔基、-O-(C₃-C₇) 环烷基、-O-(C₂-C₆) 烯基、-O-(C₂-C₆) 烷基 -OR¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、-O-(C₆-C₆) 烷基芳基、-(C₆-C₆) 烷基 -OR¹⁸、-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基 -(C₁-C₆) 烷基、-O-杂芳基、-(C₁-C₆) 烷基 -杂芳基、-O-芳基、-(C₁-C₆) 烷基芳基、-(C₁-C₆) 卤烷基 -OR¹⁸、-(C₃-C₆) 炔基 -OR¹⁸、-(C₃-C₆) 烯基 -OR¹⁸、-(C₆-C₆) 烷基 -SR¹⁸、-O-(C₂-C₆) 烷基 -SR¹⁸、-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)R¹⁸、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂R¹⁸、-(C₆-C₆) 烷基 -NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₃) 烷基 -O-(C₂-C₆) 烷基 -NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₆) 烷基 -NR¹⁸-S(=O)₂R¹⁹、-(C₆-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -S(=O)₂NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -NR¹⁸S(=O)₂R¹⁹、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₆) 烷基 -NR¹⁸C(=O)-R¹⁹、-(C₆-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 C(=O)-NR¹⁸R¹⁹、-(C₆-C₃) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -NR¹⁸C(=O)-R¹⁹、-(C₆-C₆) 烷基 -OC(=O)-R¹⁸、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-OR¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -OC(=O)-R¹⁸、-O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-OR¹⁸、-(C₆-C₆) 烷基 -C(=O)-R¹⁸ 和 -O-(C₁-C₆) 烷基 -C(=O)-R¹⁸ 的任意取代的基团;

[0121] 在式 (V-a) 的又一个优选的方面, 本发明提供根据式 (V-a) 的化合物, 其中:

[0122] V₂ 选自共价键、-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR¹⁰-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR¹⁰-、-NR¹⁰-、-NR¹⁰C(=O)-、-NR¹⁰C(=O)NR¹¹-、-NR¹⁰S(O)₂-、-NR¹⁰C(=S)NR¹¹-、和选自 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₃-C₈) 环烯基、-(C₁-C₆) 卤烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基、-C(=O)-(C₁-C₆) 烷基-, -C(=O)-(C₄-C₁₀) 环烷基-, -C(=O)O-(C₁-C₆) 烷基-, -C(=O)O-(C₃-C₇) 环烷基-, -C(=O)NR¹⁰-(C₁-C₆) 烷基-, -C(=O)NR¹⁰-(C₃-C₇) 环烷基-, -S-(C₁-C₆) 烷基-, -S-(C₃-C₇) 环烷基-, -S(O)-(C₁-C₆) 烷基-, -S(O)-(C₃-C₇) 环烷基-, -S(O)₂-(C₁-C₆) 烷基-, -S(O)₂-(C₃-C₇) 环烷基-, -S(O)₂NR¹⁰-(C₁-C₆) 烷基-, -S(O)₂NR¹⁰-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰-(C₁-C₆) 烷基-, -(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰C(=O)-(C₁-C₆) 烷基-, -NR¹⁰C(=O)-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹-(C₁-C₆) 烷基-, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹-(C₃-C₇) 环烷基-, -NR¹⁰S(O)₂-(C₁-C₆) 烷基- 和 -NR¹⁰S(O)₂-(C₃-C₇) 环烷基- 的任意取代的基团。

[0123] 在式 (V-a) 的又一个优选的方面, 本发明提供式 (V-b) 的化合物

[0124]



[0125] 其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式，其中：

[0126] V_1 是选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)_2NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基-和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR^7S(O)_2-(C_0-C_6)$ 烷基- 的任意取代的基团；

[0127] R^7 是选自氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 氰烷基的基团；和

[0128] M_1 和 M_2 各自独立地是氢或选自芳基、杂芳基和 (C_3-C_7) 环烷基的任意取代的基团。

[0129] 在式 (V-b) 的又一个优选的方面，本发明提供根据式 (V-b) 的化合物，其中：

[0130] V_1 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其任选被一个或多个 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、氟或氰基取代；和

[0131] M_1 和 M_2 各自独立地是选自氢、芳基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、硫代萘基、吲哚基、嘧啶基、喹啉基、环己基和环戊基的任意取代的基团。

[0132] 最优选地，本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N-氧化物形式，其中：

[0133] X 是 $C(=O)$ ；

[0134] Y 选自 $-C(R^4)=C(R^5)-$ 、 $-C(R^5)=N-$ 和 $-N=C(R^5)-$ ；

[0135] R^1 是选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤烷基和 $-V_1-T_1-M_1$ 基团的任意取代的基团；

[0136] T_1 、 V_1 各自独立地是共价键或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)NR^7-(C_0-C_6)$ 烷基-和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-(C_0-C_6)$ 烷基- 的任意取代的基团，其优选被羟基、卤素和卤代 (C_1-C_6) 烷基取代，其中 R^7 是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0137] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、和选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和基团 $-V_2-T_2-M_2$ 的任意取代的基团，其优选被羟基取代；

[0138] T_2 、 V_2 各自独立地是共价键或选自 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{10}-$ 、和优选被羟基取代的选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-和 $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR^{10}-(C_1-C_6)$ 烷基- 的任意取代的基团，其中 R^{10} 优选是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0139] $(R^2$ 和 $R^3)$ 或 $(R^4$ 和 $R^5)$ 结合在一起可以形成任选地被等同于 $-V_2-M_2$ 的 n 个 A^n 基团取代的芳基；

[0140] M_1 和 M_2 各自独立地选自氢、任意取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、和选自 (C_{1-6}) 环烷基；芳基，优选苯基或萘基；杂芳基和杂环、优选吡啶基、吲哚基、咪唑基、噁二唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并四氢呋喃基和苯并噻吩基的任意取代的 3 到 10 元环；其

中任一前述环上的任意取代基选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基 ; $-(C_1-C_6)$ 烷氧基 ; 羟基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基 ; (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; (C_1-C_6) 烷氧基羰基 ; (C_1-C_6) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷基 ; (C_1-C_6) 烷氧基羰基氧基 ; (C_1-C_6) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; (C_1-C_6) 烷基羰基 ; (C_1-C_6) 烷基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; (C_1-C_6) 烷基羰基氧基 ; (C_1-C_6) 烷基噻吩 ; (C_1-C_6) 烷基磺酰基 ; 杂环 - 磺酰基, 优选吗啉基磺酰基和吡咯烷基磺酰基 ; (C_1-C_6) 烷基磺酰氨基 ; (C_1-C_6) 烯基 ; 芳基, 优选苯基 ; 羧基 (C_1-C_6) 烷基 ; 羰基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 卤素, 优选氟和氯 ; 羟基 ; 羟基 (C_1-C_6) 烷基 ; 苯基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 氰基 ; 氰基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 三氟 (C_1-C_6) 烷基 ; 三氟 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 氨基 ; 氨基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基羰基) 氨基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷氧基羰基) 氨基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基磺酰基) 氨基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基羰基) 氨基 (C_1-C_6) 烷氧基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基羰基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基羰基 (C_1-C_6) 烷基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基羰基 (C_1-C_6) 烷基氧基 ; 单和二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基 (C_1-C_6) 烷基氨基 ; 硝基 ; 三 (C_1-C_6) 烷基甲硅烷基 ; 杂环, 优选吗啉基 ; 杂环 $-(C_1-C_6)$ 烷基, 优选 (C_1-C_6) 烷基四唑基 ; 和杂环 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基, 其杂环优选是任选被氧、异噁唑基、咪唑基、四唑基或噻唑基取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基 ;

[0141] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 各自独立地是氢或任意取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基 ;

[0142] A^n 是氢或卤素 ; 和

[0143] n 是等于 0 或 1 的整数。

[0144] 本发明具体优选的化合物是下面列表中提及的化合物 (具体优选化合物列表), 以及其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式和其 N- 氧化物形式。

[0145] 1-(4- 甲氧苄基)-2- 氧代 -4- 苄基 -1,2- 二氢吡啶 -3- 腈

[0146] 1-(4- 甲苄基)-2- 氧代 -4- 苄基 -1,2- 二氢吡啶 -3- 腈

[0147] 1-(2- 甲苄基)-2- 氧代 -4-(噻吩 -2- 基)-1,2- 二氢吡啶 -3- 腈

[0148] 1- 肉桂基 -2- 氧代 -4-(噻吩 -2- 基)-1,2- 二氢吡啶 -3- 腈

[0149] 1-(2,4- 二氟苄基)-5-(苯并呋喃 -2- 基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0150] 1- 苄基 -5-(4- 氟苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0151] 1-(2,4- 二氟苄基)-5-(4- 氟苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0152] 1-(3- 氯苄基)-5-(4- 氟苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0153] 1- 苄基 -5-(4- 甲氧苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0154] 1-(3-(三氟甲基) 苄基)-5- 苄基吡啶 -2(1H)- 酮

[0155] 1-(4- 甲苄基)-5- 苄基吡啶 -2(1H)- 酮

[0156] 1-(2,4- 二氟苄基)-5-(噻吩 -2- 基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0157] 1- 苄基 -5-(4- 氯苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0158] 1-(3-(三氟甲基) 苄基)-5-(4- 氯苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0159] 1-(2,4- 二氟苄基)-5-(4- 氯苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0160] 1-(2,4- 二氯苄基)-5-(4- 甲氧苄基) 吡啶 -2(1H)- 酮

[0161] 1-(3- 氯苄基)-5- 苄基吡啶 -2(1H)- 酮

- [0162] 1-(3-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0163] 1-苄基-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0164] 1-(2,4-二氟苄基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0165] 1-苄基-5-(3-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0166] 1-苄基-5-(3-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0167] 1-苄基-5-(4-氰苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0168] 1-苄基-5-(3-硝苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0169] 1-苄基-5-(2-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0170] 1-苄基-5-(3,4-二甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0171] 1-苄基-5-(萘-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0172] 1-苄基-5-(2-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0173] 1-苄基-5-间-甲苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0174] 1-苄基-5-(3-氯-4-异丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0175] 乙基-4-(1-苄基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸酯
- [0176] 1-苄基-5-(2-氟-5-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0177] 1-苄基-5-(4-甲苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0178] 1-苄基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0179] 1-苄基-5-(4-乙酰基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0180] 2-(4-氟苄基)异喹啉-1(2H)-酮
- [0181] 1-(2-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0182] 1-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0183] 1-(4-硝苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0184] 1-(3,4-二氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0185] 1-(3-硝苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0186] 1-(3-甲氧苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0187] 1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0188] 1-苄基-5-(4-异丁氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0189] 1-苄基-5-(2-苯基乙炔基)吡啶-2(1H)-酮
- [0190] 1-苄基-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0191] 1-(4-甲氧苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0192] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0193] 3-((5-(4-甲氧苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄腈
- [0194] 1-(3-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0195] 5-(4-甲氧苯基)-1-(1-苯乙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0196] 5-(4-甲氧苯基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0197] 1-苄基-5-(4-乙基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0198] 1-苄基-5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0199] 1-苄基-5-(4-(二甲氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0200] 1-苄基-5-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮

- [0201] 1-苄基-5-(3,4-二氯苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0202] 1-((3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0203] 1-苄基-5-(4-叔丁基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0204] 1-苄基-5-(呋喃-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0205] 1-苄基-5-(4-丙氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0206] 1-苄基-5-(4-(三甲代甲硅烷基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0207] 1-苄基-5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0208] N-(4-氟苄基)-2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0209] 1-((5-氟苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0210] 1-苄基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0211] 1-苄基-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0212] 1-苄基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0213] 1-苄基-5-(4-甲氧苯基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮
- [0214] 1-(4-甲苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0215] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0216] 1-(4-(三氟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0217] 1-(3-氟-4-甲苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0218] 甲基 4-((5-(4-甲氧苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸酯
- [0219] 4-((5-(4-甲氧苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄腈
- [0220] 5-(4-甲氧苯基)-1-(萘-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0221] 1-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0222] 1-(3-氯-4-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0223] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0224] 1-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0225] 1-(2-氟-4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0226] 1-(4-氯苄基)喹啉-2(1H)-酮
- [0227] 1-苄基-5-苯乙基吡啶-2(1H)-酮
- [0228] 1-(3-氟苄基)-3-氯-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0229] 5-(4-甲氧苯基)-1-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0230] 1-(4-氯苄基)-5-(2,5-二氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0231] 1-(4-氯苄基)-5-(3-氟-4-甲苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0232] 1-(4-氯苄基)-5-(2-乙氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0233] 1-(4-氯苄基)-5-(喹啉-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0234] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0235] 1-(4-氯苄基)-5-(2-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0236] 甲基-3-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧代吡啶-3-基)苯基)丙酸酯
- [0237] 1-(4-氯苄基)-5-(4-异丁基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0238] 1-(4-氯苄基)-5-(4-仲丁基苯基)吡啶-2(1H)-酮

- [0239] 1-(4-氯苄基)-5-(4-乙烯基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0240] 1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0241] 1-(4-氯苄基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0242] 1-(4-氯苄基)-5-(4-乙酰基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0243] 3-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧代吡啶-3-基)苯基)丙酸
- [0244] 甲基 3-(3-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)丙酸酯
- [0245] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(乙基硫代)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0246] 1-(4-氯苄基)-5-(3-乙氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0247] N-(3-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)甲磺酰胺
- [0248] 1-(4-氯苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0249] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0250] 1-(4-氯苄基)-5-((3-甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0251] 1-(4-氯苄基)-5-(呋喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0252] 1-(4-氯苄基)-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0253] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(甲基硫代)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0254] 1-(4-氯苄基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0255] 叔丁基 2-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸酯
- [0256] 1-(3-氟苄基)-5-p-甲苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0257] 5-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)苯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0258] 1-(3-氟苄基)-5-(2-(3-甲氧苯基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮
- [0259] 1-(3-氟苄基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
- [0260] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(甲磺酰基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0261] 1-(4-氯苄基)-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0262] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0263] 1-(3-氟苄基)-4-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0264] 1-(3-氟苄基)-4-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0265] 1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0266] 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0267] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(4-(甲氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0268] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(4-乙酰基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0269] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0270] 1-(4-甲基-苄基)-2-氧代-4-噻吩-2-基-1,2-二氢-吡啶-3-腈
- [0271] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(3-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0272] 5-(4-甲氧苯基)-1-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0273] 1-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0274] 5-(4-甲氧苯基)-1-(4-苯丁基)吡啶-2(1H)-酮
- [0275] 1-(4-氯苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0276] 1-(4-氯苄基)-5-((甲基(苯基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0277] 1-(4-氯苄基)-5-((苄基(甲基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

- [0278] 1-(4-氯苄基)-5-((苯氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0279] (Z)-5-(3-甲氧基苯乙烯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0280] (E)-5-(3-甲氧基苯乙烯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0281] 1-(3-氟苄基)-4-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮
- [0282] 1-(4-氯苄基)-5-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0283] 乙基 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙酸酯
- [0284] 1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苯基)(羟基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0285] 1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0286] 1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧基苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0287] 5-(4-甲氧基苯基)-1-(2-氧代-2-苯乙基)-1H-吡啶-2-酮
- [0288] 1-((4-氯苯氧基)甲基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0289] 5-(4-甲氧基苯基)-1-(2-苯氧乙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0290] 1-(4-氯苄基)-5-(4-仲丁氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0291] 1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基苯甲酰基)吡啶-2(1H)-酮
- [0292] 5-(3-甲氧基苯乙基)-1-(4-氯-3-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0293] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(3-甲氧基苯乙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0294] 5-(3-甲氧基苄基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0295] 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯乙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0296] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0297] 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0298] 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0299] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯氧甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0300] 1-(4-氯苄基)-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0301] 1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苯基)(甲基)氨基)吡啶-2(1H)-酮
- [0302] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯氧甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0303] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(噻吩-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0304] 4-(1-(3,4-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
- [0305] N-(4-(1-(3,4-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)甲磺酰胺
- [0306] N-(3-氯苄基)-2-(5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0307] N-苄基-2-(5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0308] N-(3-甲氧基苄基)-2-(5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0309] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0310] 1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0311] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0312] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0313] 1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0314] 1-(2,4-二氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0315] 1-(2-甲苯基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0316] 1-(2,3-二氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮

- [0317] 1-(4-氯苄基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
- [0318] N-(4-硝苄基)-2-(5-(4-甲氧苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0319] N-(4-甲苄基)-2-(5-(4-甲氧苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0320] N-(4-(三氟甲基)苄基)-2-(5-(4-甲氧基苄基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺
- [0321] 1-(4-氯苄基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0322] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0323] 1-(2,4,6-三氟苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0324] 1-(2-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0325] 5-(4-甲氧苄基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
- [0326] 4-(1-(4-甲氧苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
- [0327] 1-(4-甲氧苄基)-5-(4-乙酰基苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0328] 5-(4-甲氧苄基)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
- [0329] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3,4-二甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0330] 5-(4-甲氧苄基)-1-((5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0331] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0332] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0333] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吗啉代磺酰基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0334] 1-((4-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0335] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0336] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮
- [0337] 甲基 1-(4-氯苄基)-2-氧代-5-苯基-1,2-二氢吡啶-3-羧酸酯
- [0338] 1-(4-氯苄基)-3-(羟甲基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0339] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-吗啉代乙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0340] 1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0341] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0342] 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙腈
- [0343] 5-(4-((2H-四唑-5-基)甲氧基)苄基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0344] 1-丁基-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0345] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-吗啉代丙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
- [0346] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-(二甲氨基)丙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0347] 4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲基碳酸酯
- [0348] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氧代丙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0349] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-异丁氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0350] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基-3-甲苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0351] 甲基 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)醋酸酯
- [0352] 5-(4-(1H-四唑-5-基)苄基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

- [0353] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐
- [0354] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0355] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0356] 1-(4-氯-2-氟苄基)-3-氟-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0357] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0358] 1-异丁基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0359] 1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0360] 5-(4-甲氧苯基)-1-(戊-4-炔基)吡啶-2(1H)-酮
- [0361] 1-(环己基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0362] N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺
- [0363] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0364] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0365] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧七环-7-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0366] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0367] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0368] 叔丁基 4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基氨基甲酸酯
- [0369] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0370] 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲氧基-5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0371] N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺
- [0372] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0373] 1-(4-氯苄基)-5-(3-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0374] N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)乙酰胺
- [0375] N-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
- [0376] N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)乙酰胺
- [0377] N-(3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
- [0378] 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0379] 5-(4-甲氧苯基)-1-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0380] 1-(4-(甲氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0381] 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮
- [0382] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0383] 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺
- [0384] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-氨基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

- [0385] 1-(4-(乙氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0386] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(乙氧基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0387] N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)乙酰胺
- [0388] N-乙酰基-N-(2-(4-[1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]苯氧基)乙基)乙酰胺
- [0389] N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)甲磺酰胺
- [0390] N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)甲磺酰胺
- [0391] N-乙酰基-N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)乙酰胺
- [0392] N-(3-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)丙基)乙酰胺
- [0393] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-异丙基吡啶-2(1H)-酮
- [0394] 1-(4-氯苄基)-5-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0395] 1-(4-氯苄基)-5-(3-氨基-4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0396] 1-(4-氯苄基)-5-(4-吗啉代苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0397] 1-(4-氯苄基)-5-(5-甲基噻吩-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0398] 1-(4-氯苄基)-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0399] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0400] 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0401] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(乙氧基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0402] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(苄氧基甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0403] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(羟甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0404] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(二甲氨基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0405] 1-(4-氯苄基)-5-(喹喔啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0406] 甲基 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸酯
- [0407] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(3-羟丙基)苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0408] 4-(1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
- [0409] N-(3-(1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄基)甲磺酰胺
- [0410] 3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄腈
- [0411] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0412] 1-(4-氯苄基)-5-(6-氯吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0413] N-(5-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-甲氧苯基)甲磺酰胺
- [0414] 5-(4-甲氧苯基)-1-戊基吡啶-2(1H)-酮
- [0415] 1-(环丙基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0416] 5-(4-甲氧苯基)-1-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2(1H)-酮

- [0417] 1-(环戊基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0418] 甲基 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)醋酸酯
- [0419] 1-(4-氯苄基)-5-环己基吡啶-2(1H)-酮
- [0420] 1-(4-氯苄基)-5-(喹啉-7-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0421] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(呋喃-2-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0422] 5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0423] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-羟丙-2-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0424] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(异丁氧基甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0425] 1-(4-氯苄基)-5-苯基吡嗪-2(1H)-酮
- [0426] 1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0427] 1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-吗啉代乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0428] 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰 icacid
- [0429] 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
- [0430] 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺
- [0431] N-(2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄氧基)乙基)乙酰胺
- [0432] 1-(4-氯苄基)-5-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0433] 1-(4-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0434] 2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N-甲基乙酰胺
- [0435] 3-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N-甲基丙酰胺
- [0436] 3-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺
- [0437] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0438] 1-异戊基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0439] 2-氧代-1-(3-苯丙基)-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0440] 4-(呋喃-2-基)-1-异戊基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0441] 4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1-(3-苯丙基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0442] 1-(4-甲基苯基甲基)-4-(呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0443] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0444] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(3-甲氧基苯基)丁基)吡啶-2(1H)-酮
- [0445] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-苯丁基)吡啶-2(1H)-酮
- [0446] 1-(4-氯苄基)-5-丁基吡啶-2(1H)-酮
- [0447] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)嘧啶-2(1H)-酮
- [0448] 1-苄基-5-(4-甲氧苯基)嘧啶-2(1H)-酮
- [0449] 1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)吡嗪-2(1H)-酮
- [0450] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-(二甲氨基)乙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0451] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-甲氧基乙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0452] 1-(4-氯苄基)-5-(4-(丙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

- [0453] 1-(3,3-二甲基丁基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0454] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0455] 1-(4-氯苄基)-4-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0456] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(4-甲氧苯基)丁基)吡啶-2(1H)-酮
- [0457] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0458] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯氧基丙基)吡啶-2(1H)-酮
- [0459] 1-异戊基-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
- [0460] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0461] 1-(4-氯苄基)-5-丙氧基吡啶-2(1H)-酮
- [0462] 1-(4-氯苄基)-5-(环己基甲氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0463] 1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苄氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0464] 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0465] 1-(4-氯苄基)-5-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮
- [0466] 1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0467] 1-(4-氯苄基)-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2(1H)-酮
- [0468] 1-(4-氯苄基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0469] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0470] 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0471] 1-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0472] 1-(4-氯苄基)-3-氯-5-苯基吡啶-2(1H)-酮
- [0473] 1-(4-氯-2-氟苄基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0474] 5-(2-甲氧苄基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮
- [0475] N-(3-(1-(4-氯苄基)-5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺
- [0476] 5-(4-甲氧基苄基氨基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
- [0477] 5-(4-羟基苄基氨基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
- [0478] 1-(4-氯苄基)-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2(1H)-酮
- [0479] 1-异丁基-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0480] 1-(环己基甲基)-2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0481] 2-氧代-4-(噻吩-2-基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0482] 5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(4-甲氧苯基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0483] 1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0484] 1-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0485] 2-氧代-1-(戊烷-2-基)-4-(噻吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0486] 5-(4-甲氧苯基)-1-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0487] 5-(4-甲氧苯基)-1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0488] 5-(苯氧基甲基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0489] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮的异构体混合物

- [0490] 1-(4-氯苄基)-3-氯-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0491] N-(3-(5-氯-1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)甲磺酰胺
- [0492] 1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0493] 5-(4-甲氧苯基)-1-(戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0494] 5-(4-甲氧苯基)-1-((4-甲基环己基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0495] 1-异戊基-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0496] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-异戊基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0497] 1-(4-乙氧基苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0498] 1-异戊基-5-(4-甲氧苯基)嘧啶-2(1H)-酮
- [0499] 1-异戊基-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0500] 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-((3-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮
- [0501] 1-(4-氯苄基)-5-(2-氟-4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮
- [0502] 1-(4-氯苄基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [0503] 2-氧代-1-丙基-4-(噁吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0504] 1-丁基-2-氧代-4-(噁吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0505] 1-(2-甲基丁基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0506] 1-(4-氯苄基)-2-氧代-4-(噁吩-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-腈
- [0507] 6-氯-1-异戊基喹啉-2(1H)-酮
- [0508] 4-(4-甲氧基苯乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮
- [0509] 5-(4-甲氧基苯乙氧基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮。

[0510] 术语定义

[0511] 下面所列为说明书和权利要求中使用的用于描述本发明的各种术语的定义。

[0512] 为了避免混淆,应当理解本说明书中“(C₁-C₆)”是指含有1、2、3、4、5或6个碳原子的碳基。“(C₀-C₆)”是指含有0、1、2、3、4、5或6个碳原子的碳基。本说明书中“C”是指碳原子,“N”是指氮原子和“S”是指硫原子。

[0513] 如果一个基团的下标显示为整数0(零),则表示这个基团不存在,也就是说在基团之间为直接的键。

[0514] 当两个或多个键彼此邻接时,假定它们等同于一个键。例如基团-A-B-,其中A和B均可为一个键,则这个基团就被描述成一个单键。

[0515] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“键”指饱和的共价键。

[0516] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“烷基”包括直链和支链烷基,可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基或异己基、叔己基。术语“(C₀-C₃)烷基”指具有0、1、2或3个碳原子的烷基基团,可以是甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0517] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“环烷基”指任意取代的不含有杂原子的碳环,其中不包含杂原子,但包含包括单-、二-和三环饱和的碳环,以及稠环系统。此处的这些稠环系统包含一个部分或例如苯环的全部不饱和的环,例如苯环。以形成例如苯并-稠碳环的稠环系统。环烷基还包括例如螺稠环系统的稠环系统。环烷基的举例实例包

括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢化萘、金刚烷、茛满基、茛基、1,2,3,4-四氢化萘等。术语“(C₃-C₇)环烷基”可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。

[0518] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“烯基”包括直链和支链烯基基团。术语“(C₂-C₆)烯基”是指具有2到6个碳原子和1到或2个双键的烯基基团,可以是但不局限于乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、巴豆基、戊烯基、异戊烯基和己烯基。

[0519] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“炔基”包括直链和支链炔基基团。术语“(C₂-C₆)炔基”指具有2到6个碳原子和1到或2个三键的炔基基团,可以是但不局限于乙炔基、炔丙基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、异戊炔基和己炔基。

[0520] 术语“芳基”是指任意取代的包含至少一个不饱和芳香环的单环或双环烃环系统。术语“芳基”的举例实例和适宜值为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、吡啶基、茛基等。

[0521] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“杂环芳基杂芳基”是指任意取代的单环或双环不饱和芳香环系统,其中包含至少一个独立地选自包含N、O或S集合中的杂原子。“杂环芳基杂芳基”的举例实例可以是但不局限于噻吩、噻吩基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑啉酮基、噁唑酮基、thiazolonyl 噻唑酮基、四唑基和噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、四氢三唑并吡啶基、四氢三唑并嘧啶基、苯并呋喃基、硫代萘基、吡啶基、异吡啶基、pyridonyl 吡啶酮基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基(phtalazinyll)、1,5-二氮杂萘基(naphthyridinyll)、喹啉基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡啶基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、cynnolyll、蝶啶基、呋喃基、苯并三唑基、吡唑并吡啶基、嘌呤基等。

[0522] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“烷基芳基”“烷基杂环芳基杂芳基”和“烷基环烷基”分别指各自地烷基基团通过烷基基团取代与芳基、杂环芳基杂芳基或环烷基基团连接在一起的取代基。术语“(C₁-C₆)烷基芳基”包括芳基-C₁-C₆-烷基基团,例如苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-苯丙基、2-苯丙基、3-苯丙基、1-萘甲基、2-萘乙甲基等。术语“(C₁-C₆)烷基杂环芳基杂芳基”包括杂环芳基杂芳基-C₁-C₃-烷基基团,其中杂环芳基杂芳基举例的实例与上述描述定义的中例举的那些定义相同,例如2-呋喃甲基、3-呋喃甲基、2-噻吩甲基、3-噻吩甲基、1-咪唑乙甲基、2-咪唑甲基、2-噻唑乙基、2-吡啶甲基、3-吡啶甲基、1-喹啉甲基等。。

[0523] 本说明书中,除非另外指明,术语“杂环”是指含有至少一个独立地选自N、O和S的杂原子的任意取代的、单环或双环饱和、部分饱和或不饱和的环系。

[0524] 在本说明书中,除非另有说明,否则含有独立地选自C、N、O和S中的一个或多个原子的5元或6元环结构包括芳环和杂芳环以及饱和的或不饱和的碳环和杂环。这些环的实例可以是但不限于呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、三唑基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、苯基、环己基、环戊基、环己烯基等。

[0525] 在本说明书中,除非另有说明,否则包含单独独立地选自包含C、N、O和S的集合中的一个或多个原子的3元到10元环状结构包括芳香环和杂芳杂环,以及饱和的和不饱和的碳环和杂环。这些环状化合物的举例实例可以是但不局限于咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、

哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、四氢硫代吡喃噻喃基、呋喃基、吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噁唑烷酮基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、咪唑基、三唑基、苯基、环丙基、氮杂环丙烷基、环丁基、氮杂环丁烷基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基等。

[0526] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“卤素”可以为氟、氯、溴或碘。

[0527] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“卤烷基”是指被一个或多个卤素基团取代的上述定义的烷基基团。术语“(C₁-C₆) 卤烷基”可以包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基和二氟乙基。术语“O-C₁-C₆- 卤烷基”可以包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和氟乙氧基。

[0528] 在本说明书中,除非另有说明,否则术语“氰烷基”是指被一个或多个氰基取代的上述定义的烷基基团。

[0529] 本说明书中,除非另外指明,术语“任意取代”是指还具有一个或多个取代基的基团,所述取代基优选选自(C₁-C₆) 烷基;(C₁-C₆) 烷氧基;羟基(C₁-C₆) 烷氧基;(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基;(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷氧基;(C₁-C₆) 烷氧基羰基;(C₁-C₆) 烷氧基羰基(C₁-C₆) 烷基;(C₁-C₆) 烷氧基羰氧基;(C₁-C₆) 烷氧基羰基(C₁-C₆) 烷氧基;(C₁-C₆) 烷基羰基;(C₁-C₆) 烷基羰基(C₁-C₆) 烷氧基;(C₁-C₆) 烷基羰氧基;(C₁-C₆) 烷基噻吩;(C₁-C₆) 烷基磺酰基;杂环-磺酰基,优选吗啉基磺酰基和吡咯烷基磺酰基;(C₁-C₆) 烷基磺酰氨基;(C₁-C₆) 烯基;芳基,优选苯基;羧基(C₁-C₆) 烷基;羰基(C₁-C₆) 烷氧基;卤素,优选氟和氯;羟基;羟基(C₁-C₆) 烷基;苯基(C₁-C₆) 烷氧基;氰基;氰基(C₁-C₆) 烷氧基;三氟(C₁-C₆) 烷基;三氟(C₁-C₆) 烷氧基;氨基;氨基(C₁-C₆) 烷氧基;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基;单和二((C₁-C₆) 烷基羰基)氨基;单和二((C₁-C₆) 烷氧基羰基)氨基;单和二((C₁-C₆) 烷基羰基)氨基(C₁-C₆) 烷基;单和二((C₁-C₆) 烷基磺酰基)氨基(C₁-C₆) 烷氧基;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基(C₁-C₆) 烷氧基;单和二((C₁-C₆) 烷基羰基)氨基(C₁-C₆) 烷氧基;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基羰基;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基羰基(C₁-C₆) 烷基;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基羰基(C₁-C₆) 烷基氧;单和二((C₁-C₆) 烷基)氨基(C₁-C₆) 烷基氨基;硝基;三(C₁-C₆) 烷基甲硅烷基;杂环,优选吗啉基;杂环-(C₁-C₆) 烷基,优选(C₁-C₆) 烷基四唑基;和杂环-(C₁-C₆) 烷氧基,所述杂环优选为任选地被氧、异噁唑基、咪唑基、四唑基或噻唑基取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基。

[0530] 本说明书中,术语“溶剂合物”是指由溶质(例如式(I)的化合物)和溶剂形成的各种化学计量的配合物。该溶剂是药学上可接受的溶剂例如优选水,这些溶剂不可干扰溶质的生物学活性。

[0531] 本说明书中,除非另外指明,否则术语“mGluR2 正性别构调节剂”或“mGluR2 别构调节剂”还指其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式及其N-氧化物形式。

[0532] 药物组合物

[0533] 本文描述的 mGluR2 正性别构调节剂,及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物可以与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂中。适宜的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和灭菌水或有机溶液。这些药物组合物中存在的 mGluR2 正性别构调节剂的量足够提供本文描述范围内的所需剂量。本发明化合物的配制和施用技术可

参见Remington:the Science and Practice ofPharmacy,第19版,Mack Publishing Co., Easton, PA(1995)。

[0534] 给对象施用的 mGluR2 正性别构调节剂的量将取决于疾病或病症的类型和严重性或条件,还取决于对象的特征,例如一般健康、年龄、性别、体重和药物耐受性。技术人员将能够根据这些和其它因素来确定适当的剂量。常规使用的 CNS 药物的有效剂量是技术人员熟知的。总的日剂量通常在约 0.05 到 2000mg 的范围内。

[0535] 本发明涉及每单位剂量提供约 0.01 到 1000mg 的活性成份的药物组合物。该组合物可以通过任何适当的途径施用,例如以胶囊等形式口服,以注射液的形式胃肠外施用,以膏剂或洗剂的形式局部施用,以滴眼液的形式眼部施用,以栓剂的形式直肠施用,以例如贴片的递送系统的形式鼻内或经皮施用。。

[0536] 对于口服施用,其 mGluR2 正性别构调节剂可以与适当的固体或液体载体或稀释剂组合形成胶囊、片剂、丸剂、散剂、糖浆剂、溶液、混悬剂等。

[0537] 片剂、丸剂、胶囊等含有约 0.01 到约 99 重量百分比的活性成份和粘合剂例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂例如磷酸二钙;崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸;润滑剂例如硬脂酸镁;和甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除上述类型的物质外,其可以含有液体载体例如油脂。

[0538] 各种其它材料可作为包衣存在或改进剂量单位的物理形式。例如,可以用紫胶、糖或二者共用来包被片剂。除了活性成份以外,糖浆剂或酏剂还可包含蔗糖作为甜味剂、甲基和丙基苯甲酸酯类用作防腐剂、染料和调味剂例如樱桃或橙调味剂。

[0539] 对于胃肠外施用,公开的 mGluR2 正性别构调节剂可以与无菌水或有机介质组合形成注射用溶液或悬液。例如,可以使用芝麻油或花生油溶液、丙二醇水溶液等,以及化合物的药学上可接受的水溶性盐的水溶液。还可以在甘油、液体聚乙二醇及其与油的混合物中制备分散剂。在常规的储藏和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0540] 此外,对于前面描述的制剂,化合物还可以配制成贮库制剂。这种长效制剂可通过植入施用,例如皮下或肌内,或通过肌肉内注射施用。因此,例如,作为在可接受的油中的乳剂,或离子交换树脂,或难溶性的衍生物,例如难溶的盐。

[0541] 优选公开的 mGluR2 的正性别构调节剂或包含这些化合物的药物制剂以单位剂量形式施用给哺乳动物。单位剂量可以是本领域公知的任何单位剂量,例如一粒胶囊、一个 IV 袋、一片片剂或一个小瓶。组合物单位剂量中活性成分的含量为有效量,并且可根据所涉及的具体治疗发生变化。应当理解,根据患者的年龄和病症可能有必要对剂量作出适当的常规变动。剂量也依赖于施用途径,包括口服、气雾剂、直肠、经皮、皮下、静脉注射、肌肉注射、腹膜内和鼻内等一系列的施用途径。

[0542] 药理学

[0543] 本发明提供的化合物是代谢型受体的正性别构调节剂,尤其是 mGluR2 的正性别构调节剂。本发明的化合物没有表现出与谷氨酸识别位点、邻位配体位点结合,而是与受体的七次跨膜区域内的别构位点发生结合。存在谷氨酸或 mGluR2 激动剂,当谷氨酸或 mGluR2 激动剂存在时,本发明中的化合物能增加 mGluR2 的应答。希望本发明提供的化合物通过其增加受体对谷氨酸或 mGluR2 激动剂的应答来强化受体的应答,从而具有对 mGluR2 的作用。因此,本发明涉及用作药物的化合物,以及本发明的化合物的用途,或生产用于治疗或预防

包括人在内的哺乳动物的病症的药物的本发明药物组合物,其治疗或预防可受到 mGluR2 别构调节剂,尤其是正性 mGluR2 别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

[0544] 本发明还涉及本发明的化合物和药物组合物用于生产药物的的用途,所述药物用于治疗或预防、改善、控制或减少包括人在内的哺乳动物体内与谷氨酸功能失调有关的各种神经和精神障碍的危险,其治疗或预防可受到 mGluR2 正性别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

[0545] 当本发明涉及本发明的化合物或组合物用于制备例如治疗哺乳动物的药物的用途时,应当理解这些用途被解释为在某些权限内用作例如治疗哺乳动物,包括向需要该例如治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或组合物的方法。

[0546] 具体而言,与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神病症包括一种或多种下面的病症或疾病:急性神经和精神病症例如心脏旁路手术和移植并发的脑缺陷、卒中、脑缺血、脊髓挫伤、头部外伤、围产期缺氧、心跳骤停、低血糖症的神经细胞损伤、痴呆(包括 AIDS 引起的痴呆)、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、眼部损伤、视网膜病、认知障碍、先天性的和药物引起的帕金森氏病、肌肉强直相关的肌肉痉挛和失常包括震颤、癫痫、抽搐、偏头痛(包括偏头痛头疼)、尿失禁、物质耐受、物质戒除(包括例如阿片、尼古丁、烟草制品、酒精、苯并二氮䓬类、可卡因、镇静剂、催眠药等在内的物质),精神病、精神分裂症、焦虑(包括全身性焦虑症、恐慌症和强迫症),心境障碍(包括抑郁、躁狂、双相障碍),三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼睛黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛(包括急性和慢性状态、剧烈疼痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和外伤后疼痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包括嗜睡症)、注意缺陷/多动障碍以及品行障碍。

[0547] 具体而言,所述病症或疾病是选自焦虑症、精神病、人格障碍、物质相关病症、饮食失调、心境障碍、偏头痛、癫痫或痉挛症、儿童期病症、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血的中枢神经系统病症。

[0548] 优选地,中枢神经系统病症是焦虑症,选自恐惧症、全身性焦虑症(GAD)、强迫症(OCD)、恐慌症、创伤后应激障碍(PTSD)、社交恐惧症和其它恐怖症。

[0549] 优选地,中枢神经系统病症是精神病,选自精神分裂症、妄想症、分裂情感障碍、精神分裂症样障碍和物质引起的精神病。

[0550] 优选地,中枢神经系统病症是人格障碍,选自强迫性人格障碍和精神分裂症、精神分裂症型障碍。

[0551] 优选地,中枢神经系统病症是物质相关病症,选自酒精滥用、酒精依赖、酒精戒除、酒精戒除谵妄、酒精引起的精神病、安非他明依赖、安非他明戒除、可卡因依赖、可卡因戒除、尼古丁依赖、尼古丁戒除、阿片样物质依赖、阿片样物质戒除。

[0552] 优选地,中枢神经系统病症是饮食失调,选自神经性食欲缺乏和易饿症。

[0553] 优选地,中枢神经系统病症是心境障碍,选自双相障碍(I 和 II)、循环情绪症、抑郁、心境恶劣、重症抑郁和物质引起的心境障碍。

[0554] 优选地,中枢神经系统病症是偏头痛。

[0555] 优选地,中枢神经系统病症是癫痫或惊厥病症,选自全身性非惊厥癫痫症、全身性惊厥癫痫症、癫痫小发作癫痫持续状态、癫痫大发作癫痫持续状态、伴有或不伴有意识损伤的部分发作癫痫、婴儿痉挛、部分性癫痫持续状态和其它形式癫痫。

[0556] 优选地,中枢神经系统病症是注意缺陷 / 多动障碍。

[0557] 优选地,中枢神经系统病症是认知障碍,选自谵妄、物质引起的持续性谵妄、痴呆、HIV 疾病引起的痴呆、亨廷顿舞蹈病引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、阿尔茨海默型痴呆、物质引起的持续性痴呆和轻度认知障碍。

[0558] 上述的病症中,焦虑、精神分裂症、偏头痛、抑郁和癫痫的治疗尤为重要。

[0559] 目前,美国精神病学协会的第四版精神疾病诊断和统计手册 (DSM-IV) 提供了确定本文描述的病症的诊断工具。本领域技术人员公认存在神经和精神病病症的替代命名法、疾病分类学和分类体系,并且其随医学和科学进展而演变。

[0560] 由于包括式 I 的化合物的这些 mGluR2 正性别构调节剂提高 mGluR2 对谷氨酸的应答,因此本方法使用内源性谷氨酸是一个优点。

[0561] 由于包括式 I 的化合物的 mGluR2 正性别构调节剂提高 mGluR2 对激动剂的应答,因此,应理解本发明通过施用有效量的包括通式 I 的化合物的 mGluR2 正性别构调节剂与 mGluR2 激动剂的组合而延伸到与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神病的治疗。

[0562] 本发明的化合物可以与一种或多种治疗、预防、控制、改善或降低疾病或病症风险的另外的药物进行组合使用,式 (I) 的化合物或该另外的药物可对所述的疾病或病症是有效的,其中药物组合在一起比任何单独的药物更安全或更有效。

[0563] 合成方法

[0564] 可以通过本领域公知的有机合成方法或下面的合成方案制备本发明的化合物,尤其是式 (I)、(II)、(II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-c1)、(II-c2)、(II-c3)、(III)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-c1)、(III-c2)、(III-c3)、(IV)、(V)、(V-a) 和 (V-b) 的化合物。在下述的所有方案中,应当理解,根据有机化学的一般原理在需要的地方使用敏感或反应性基团的保护基。根据标准的方法处理保护基 (T. W. Green and P. G. M. Wuts, 1991, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.)。然后在合成的方便阶段使用对本领域技术人员显而易见的方法除去这些基。

[0565] 本发明的化合物可表示为可拆分为其单独的 R- 或 S- 对映体的对映体混合物。例如,当需要特定的立体异构体时,可以通过不对称合成或用手性辅助剂衍生化并分离所得的非对映异构体的混合物。然后可以去除辅助基团以提供理想的纯对映体。作为替代方案,当分子中含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基官能团时,可通过从各种溶剂如光学活性酸盐中分步结晶或通过文献中其它已知方法 (例如手性柱色谱) 进行拆分。

[0566] 可通过本领域公知的任意适当方法对终产物、中间体或原材料进行分离 (E. L. Eliel, S. H. Wilen and L. N. Mander, 1984, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience)。

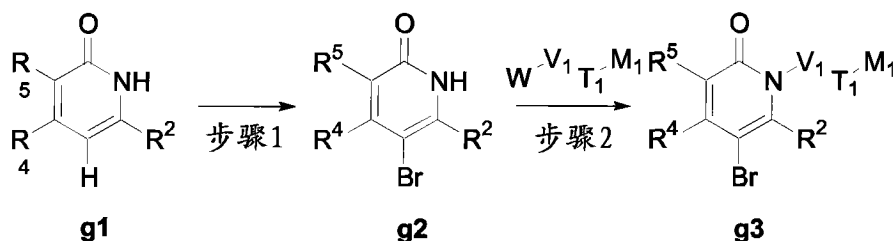
[0567] 采用本领域熟知的合成路线可以制备许多式 (I) 到 (V-b) 的杂环化合物,其中 M_1 或 M_2 是杂芳基或杂环基 (A. R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

[0568] 下面的合成方案示出本文公开的 mGluR2 调节剂的合成。实施例中提供了进行这些反应的具体条件。在一个实施方案中,本发明提供式 V 的化合物,其中可以使用适当的起始材料 (即吡啶衍生物或吡啶酮衍生物) 通过烷基化 (N-C, 键形成) 引入 $V_1T_1M_1$ 基团。可以通过烷基化 (O-C 或 N-C, 键形成)、还原胺化 (C-N, 键形成), 或通过离去基 Cl、Br、I 或

OP 的置换来引入该 $V_1T_1M_1$ 基团, 其中 OP 被定义为离去基 (例如甲苯磺酸酯和甲基磺酸酯) (C-N 或 C-O, 键形成)。C-N、C-O 和 C-C 键形成是有机化学领域的技术人员所熟知的。下述合成方案示出合成本发明化合物的示例性方法, 但是不应将其作为本发明中化合物的唯一可能的合成途径。

[0569] 吡啶酮 g1 是可商业获得的或可以用文献中描述的方法合成 (Synthesis, 2002, 79-82; Tetrahedron Asymmetry, 1998, 2027; J. Heterocycl. Chem., 1974, 251; Synth. Commun., 1994, 1367)。适当取代的吡啶 g1 的选择性溴化得到溴代吡啶 g2。众所周知, 该溴化作用可能产生异构体 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 197-202), 可以通过结晶或柱色谱来拆分所述异构体。然后可以采用精心设计的 $W-V_1T_1M_1$ 基团 (其中 W 是 Cl、Br 或 OP) 通过烷基化一步引入基团 $V_1T_1M_1$, 或作为替代方案, 使用采用 Mitsunobu 条件的 $HO-V_1T_1M_1$ 基团 (Tetrahedron Letters, 1994, 2819-2822)。文献中描述该步骤可以得到可通过结晶或柱色谱分离的不期望的 O-烷基化产物。

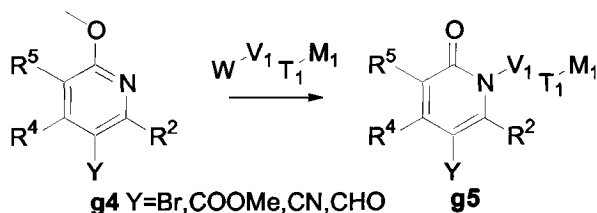
[0570]



[0571] 方案 1

[0572] 作为替代方案, 可以通过适当取代的 2-甲氧基吡啶和精心设计的 $W-V_1T_1M_1$ 的反应来引入基团 $V_1T_1M_1$, 其中 W 是 Cl、Br 或 OP (方案 2)。

[0573]



[0574] 方案 2

[0575] 适当取代在本发明上下文中是指如限定在优选取代基列表中的取代基或可以是上述优选取代基的前体的取代基, 并且因此采用本领域技术人员了解的方法进行保护。

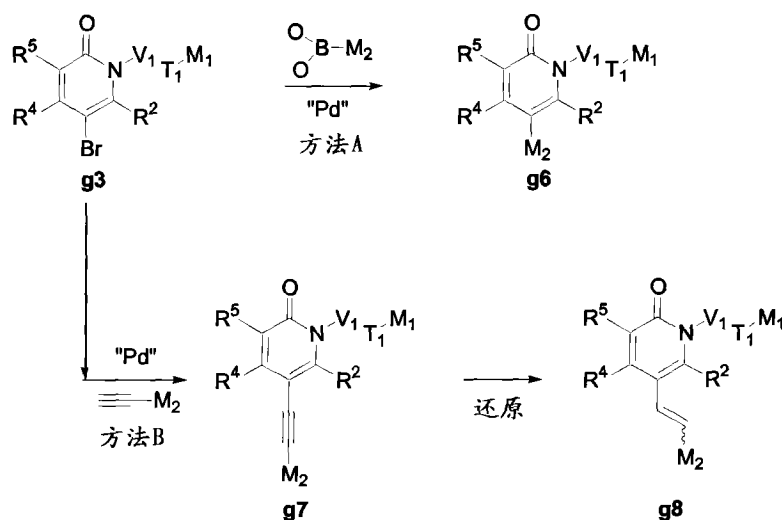
[0576] 可以通过碳-碳键形成来引入 $V_2T_2M_2$ (方案 3)。

[0577] ● 在 Suzuki-Miyaura 条件下使用硼酸 (Chem. Rev., 1995, 95, 54, 263), 其中 V_2T_2 是键并且 M_2 是芳基、杂芳基、环烯芳基或环烯杂芳基 (方法 A)。

[0578] ● 在 Sonogashira 条件下使用适当的亚烷基 (J. Med. Chem., 2000, 43, 4288-4312), 其中 V_2T_2 是亚烷基并且 M_2 是芳基、烷芳基、杂芳基或烷基杂芳基 (方法 B)。

[0579] ● 在 Heck 条件下使用适当的烷叉基, 其中 V_2T_2 是烷叉基并且 M_2 是芳基、烷芳基、杂芳基或烷基杂芳基。

[0580]

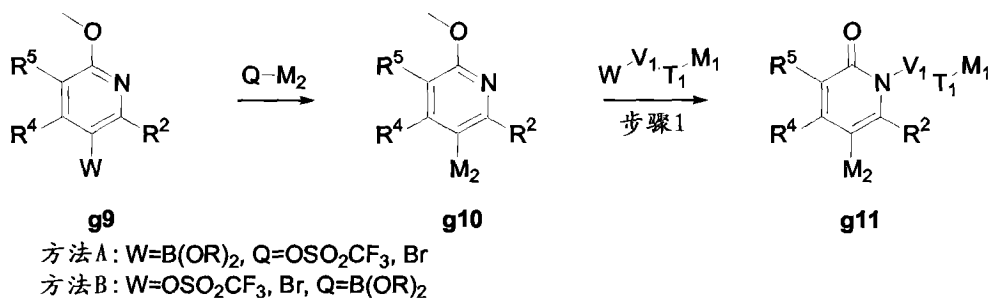


[0581] 方案 3

[0582] Suzuki-Miyaura (方法 A、方案 3) 碳-碳偶联反应需要在适当的溶剂例如二噁烷、甲苯、二甲氧基乙烷或 DMF 中的催化剂例如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dppf})$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和含水或不含水的碱例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氟化铯。Sonogashira (方法 B、方案 3) 碳-碳偶联反应需要在适当的溶剂例如 DMF、乙腈或苯中的催化剂例如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。典型地, 助催化剂例如碘化亚铜和碱例如三乙胺、二异丙胺或 KOAc 也将存在于反应混合物中。Suzuki-Miyaura 和 Sonogashira 反应典型地在 0°C 到 150°C 温度范围内反应。典型地, 该反应保持 1 到 24 小时, 12 小时通常是足够的。采用标准的技术例如溶剂萃取、柱色谱、结晶、蒸馏和升华可以分离和纯化该反应产物。有机化学领域的技术人员熟知使用例如 Pd/C 和 H_2 或甲酸铵 (作为氢源) 在催化条件下对化合物 g7 进行加氢, 得到部分还原的也是本发明一部分的类似物 g8。值得注意的是在这些条件下不能实现完全加氢转化, 因此应该展望另一种方法以实现完全还原的化合物 (方案 8)。

[0583] 本发明人意识到 $\text{V}_1\text{T}_1\text{M}_1$ 中的一些化学基团与前述的碳-碳键形成反应 (即 Sonogashira、Heck 或 Suzuki-Miyaura) 不相容。因此, 可以在合成中较晚引入 $\text{V}_1\text{T}_1\text{M}_1$ 基团 (方案 4、方法 A) 并且例如可以在第一步中对适当取代的 2-甲氧基吡啶 5-硼酸 g9 进行 Sonogashira 反应。文献中完整描述了从具有芳基和杂芳基三氟化物或溴化物的商业前体来合成这些硼酸 (J. Org. Chem., 2002, 67, 7541-7543)。芳基和杂芳基溴化物可从商业来源获得。该合成还可以从适当取代的 2-甲氧基吡啶进行, 所述 2-甲氧基吡啶 5 位上的卤化物或三氟化物在 Suzuki-Miyaura 反应中和硼化合物 Q-M_2 反应, 其中 Q 是 $\text{B}(\text{OR})_2$ 。(方法 B)。

[0584]

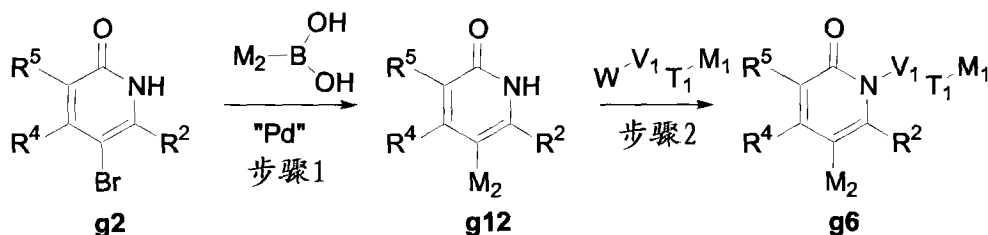


[0585] 方案 4

[0586] 同样地, 在第一个步骤中可以将 $\text{V}_2\text{T}_2\text{M}_2$ (此情况下 V_2 和 T_2 是键并且 M_2 是芳基、烯芳

基、芳基或杂芳基) 基团引入到 g2 (方案 5), 以得到化合物 g12, 然后将化合物 g12 在类似于方案 1、步骤 2 中描述的那些条件下与 $W-V_1T_1M_1$ 反应。

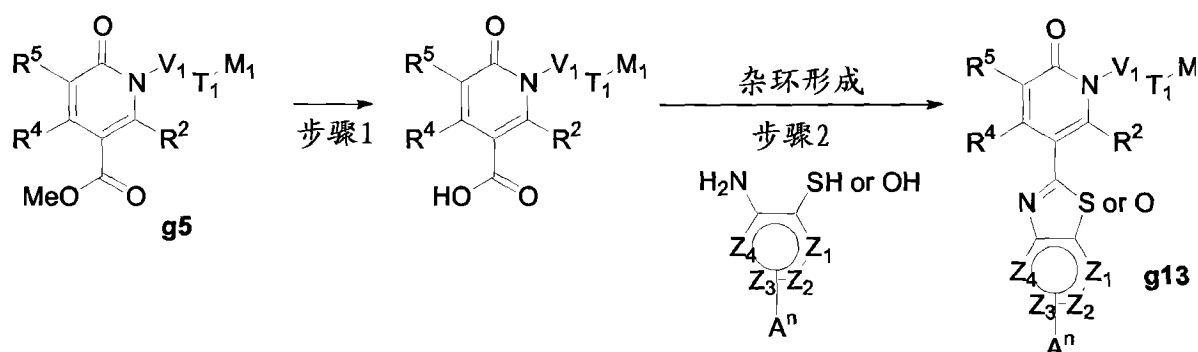
[0587]



[0588] 方案 5

[0589] 有机化学领域的技术人员熟知存在于化合物 g5 (其中 Y 是 COOMe、CN 或 CHO) 的官能团可以进一步转化成作为示例的化合物 g13, 其中 Y 是 COOMe (方案 6)。

[0590]

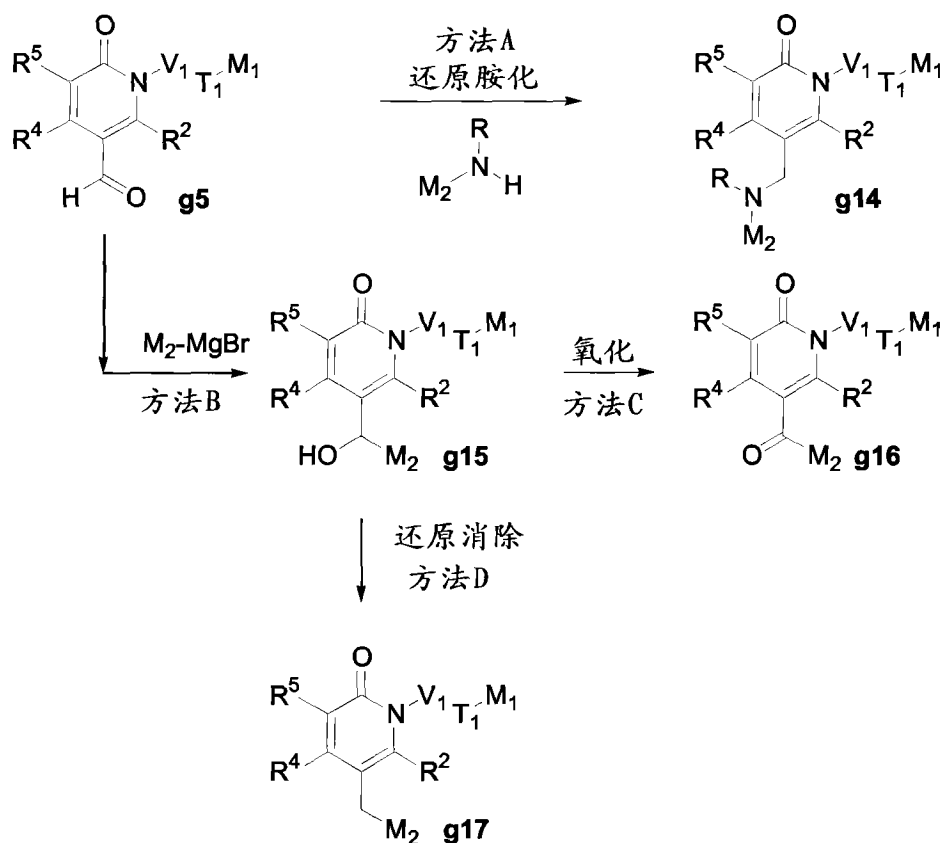


[0591] 方案 6

[0592] 从酯 g5 产生的酸化合物是对于杂环例如苯并噻唑、噁二唑、苯并噁唑或异噁唑形成的极好定位点。本发明的组合物不仅仅局限于上述的杂环, 而是延伸到我们的优选列举的可以通过相似的方案合成的杂环。(A. R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

[0593] 有机化学领域的技术人员熟知存在于化合物 g5 (其中 Y 是 COOMe、CN 或 CHO) 的官能团可以进一步转化成作为示例的化合物 g14、g15、g16 和 g17 (方案 7)。

[0594]

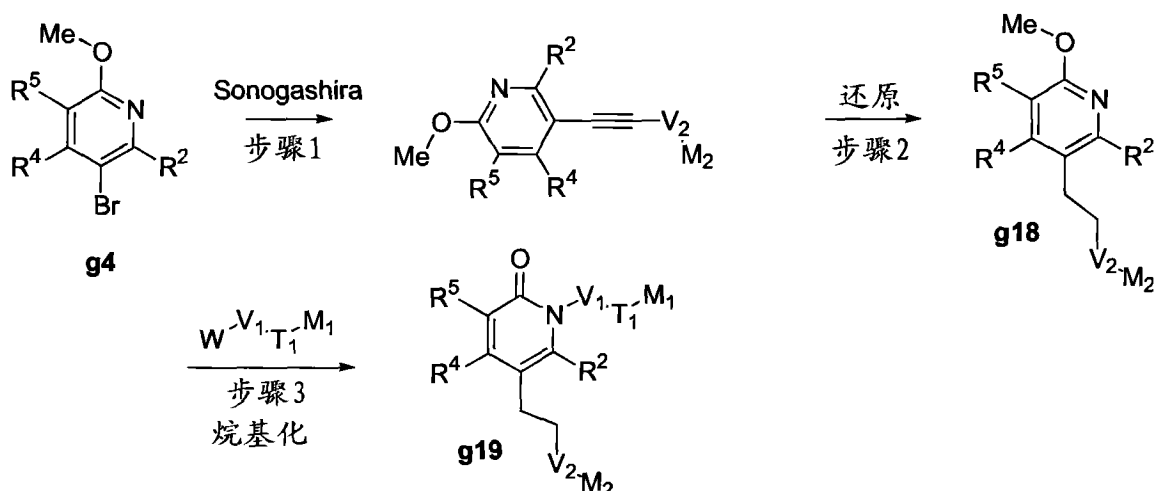


[0595] 方案 7

[0596] 文献中较好地记载了还原胺化得到化合物 g14 (HeIv. Chim. Acta, 1998, 81, 1754)。醇 g15 的合成可以使用有机金属试剂例如本文举例说明的 Grignard 试剂。然而, 可以使用许多替代的有机金属试剂并且文献中很好地举例说明了其制备和用途 (M. Schlosser, 1994, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.)。化合物 g15 可以随后通过氧化转化成酮 g16 或通过还原消除转化成烷基 g17。

[0597] 本发明人意识到本发明的具体化合物例如化合物 g19, 既不是化合物 g5 也不是化合物 g3, 是相容的中间体, 因此, 化合物 g4 是适当的起始材料 (方案 8)。

[0598]

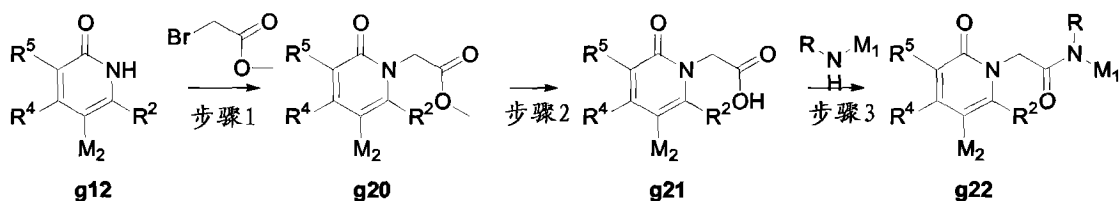


[0599] 方案 8

[0600] 前述方案中已经描述了方案 8 中使用的所有方法。

[0601] 有机化学领域的技术人员将认识到可以逐步构建 $V_1T_1M_1$ 基团以得到化合物 g20 和 g22 (方案 9)。

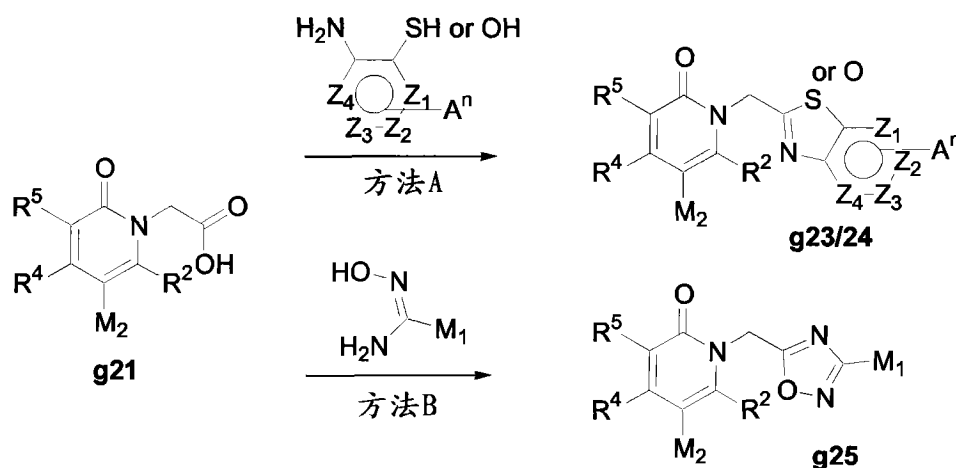
[0602]



[0603] 方案 9

[0604] g21 中存在的酸部分对于杂环形成例如同样是本发明化合物的苯并噻唑 g23、苯并噁唑 g24、噁二唑 g25 和异噁唑 (方案 10) 的极好定位点。本发明的组合物不仅仅局限于上述的杂环,而是延伸到我们的优选列举的可以通过相似的方案合成的杂环。(A. R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press; Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 120-122)。

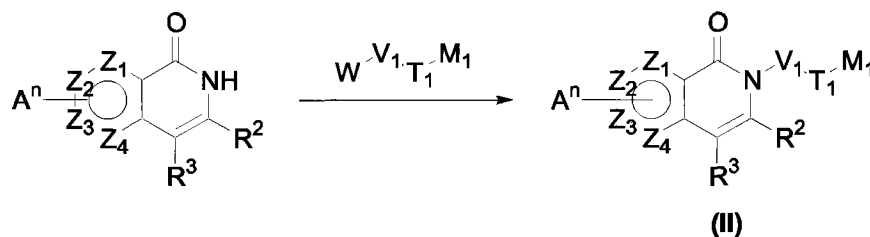
[0605]



[0606] 方案 10

[0607] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (II) 的化合物 (方案 11)。当起始材料 (即异喹啉-1-酮衍生物) 不可商业获得时。其合成较好地描述在文献中 (Chem. Ber., 1972, 3726-3747; Chem. Pharm. Bull., 1982, 1680-1691, Chem. Pharm. Bull., 1986, 2754-2759)。有机化学领域的技术人员熟知使用相似的化学可以引入权利要求中限定的优选取代基。可以使用精心设计的 $W-V_1T_1M_1$ 基团 (其中 W 是 Cl、Br 或 OP), 在碱例如 NaH、 K_2CO_3 或 NaHMDS 的存在下, 在适当的溶剂中例如 THF 或 DMF 中来引入 $V_1T_1M_1$, 值得注意的是这些步骤可能产生可以通过结晶或柱色谱分离的不期望的 O-烷基化产物。

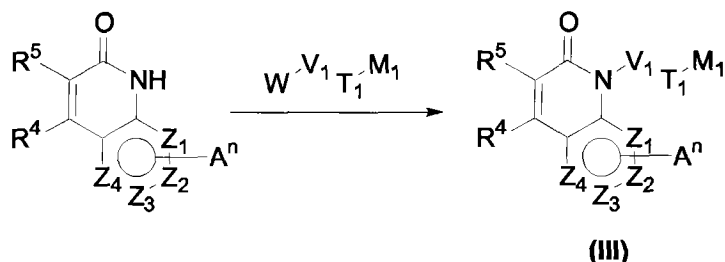
[0608]



[0609] 方案 11

[0610] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (III) 的化合物 (方案 12)。文献中较好地描述了相似化合物的合成 (Magn. Reson. Chem., 26, 1988, 511-517; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1980, 197-202; J. Heterocycl. Chem., 1983, 1707-1708, Heterocycles, 1997, 483-492)。有机化学领域的技术人员熟知使用相似的化学可以引入权利要求中限定的优选取代基。可以使用精心设计的 $W-V_1T_1M_1$ 基团 (其中 W 是 Cl、Br 或 OP), 在碱例如 NaH 或 K_2CO_3 存在下, 或作为替代方案, 使用采用 Mitsunobu 条件的 $HO-V_1T_1M_1$ 来引入 $V_1T_1M_1$ (Tetrahedron Letters, 1994, 2819-2822)。值得注意的是这些步骤可能产生可以通过结晶或柱色谱分离的不期望的 O-烷基化产物。

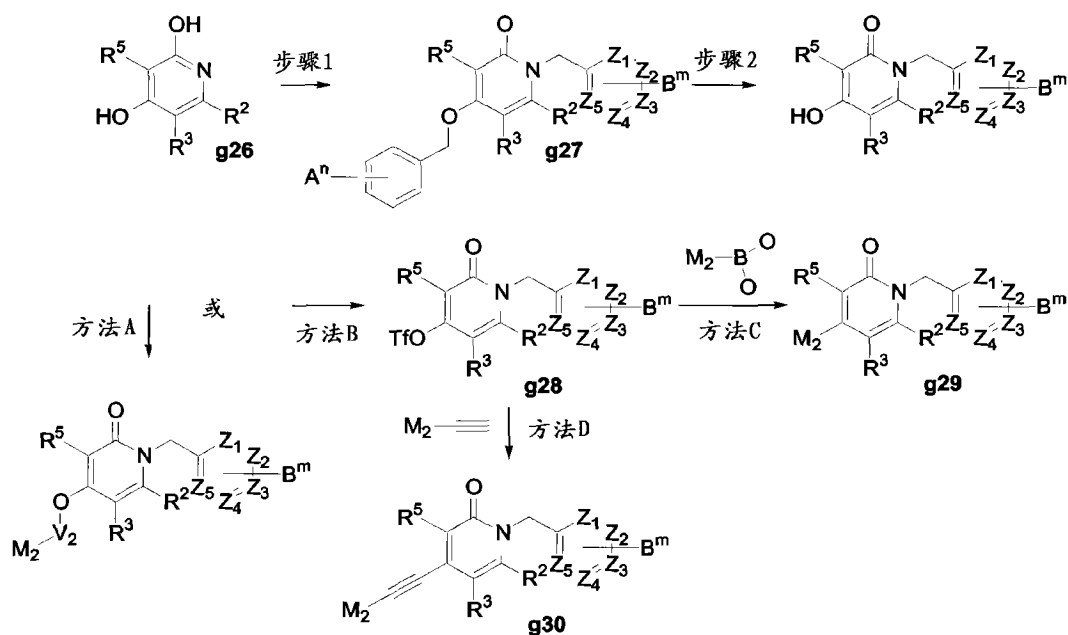
[0611]



[0612] 方案 12

[0613] 在本发明的另一个实施方案中,提供式 (IV) 的化合物 (方案 13)。

[0614]



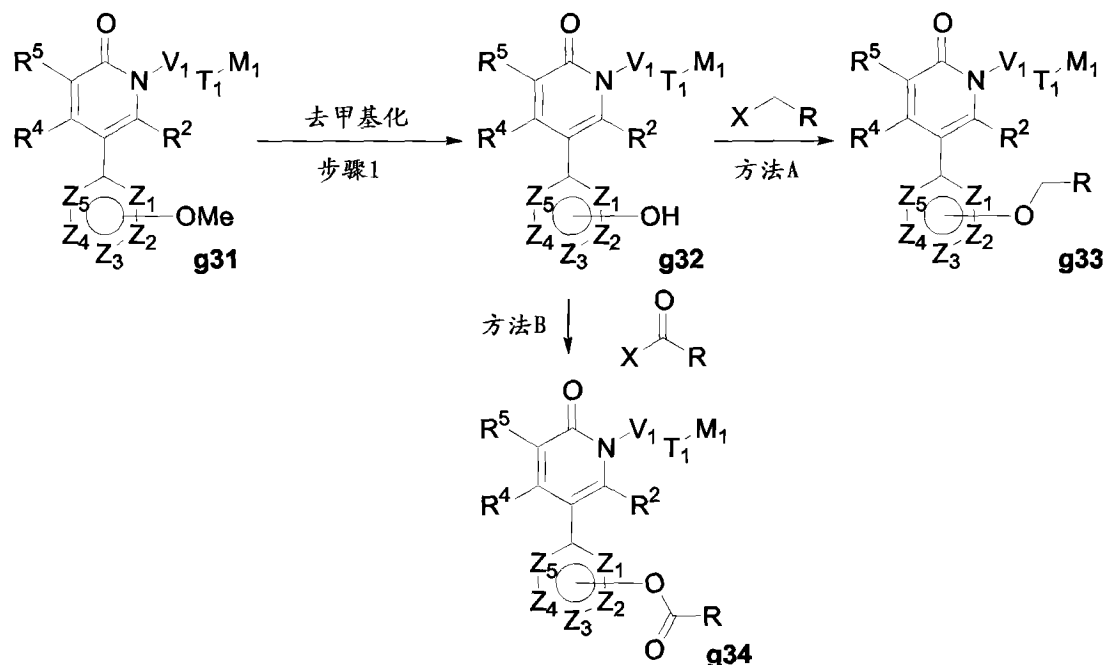
[0615] 方案 13

[0616] 使用碱例如 K_2CO_3 , 在适当的溶剂例如 THF、 CH_3CN 或 DMF 中并加热到 $80^\circ C$, 实现 2,4-二羟基吡啶 (可商业获得) 与取代的苄基卤化物的烷基化。该转化可能产生产物混合物, 该产物混合物可以随后分离成分离中间体 g27。使用 Pd/C 和 H_2 或甲酸铵 (作为氢源) 可以选择性地实现羟苄基部分的去保护。随后的醇可以或如前述被烷基化或转化成三氟化物。三氟化物 g28 是相当敏感分子, 用于碳-碳键形成 (本文用 Suzuki-Miyaura 反应或 Sonogashira 偶联, 方案 3 举例说明)。

[0617] 在本发明的另一个实施方案中, 可以根据方案 14 制备式 (V) 的化合物。可以在

BBr₃ 存在下对化合物 g31 去保护 (J. Med. Chem. ,1997, 40, 2085-2101)。所得的醇 g32 可以被 XCH₂R 烷基化,其中 X 可以是良好的离去基例如 Cl、Br、I 或 OP,在碱例如 K₂CO₃、Cs₂CO₃ 或 NaH 存在下、在适当的溶剂例如 DMF、丙酮或四氢呋喃中并在适当的温度下,或醇 g32 可被 XCOR 烷基化,其中 X 是 Cl,在碱例如 Et₃N 或 DIEA 存在下、在适当的溶剂中。

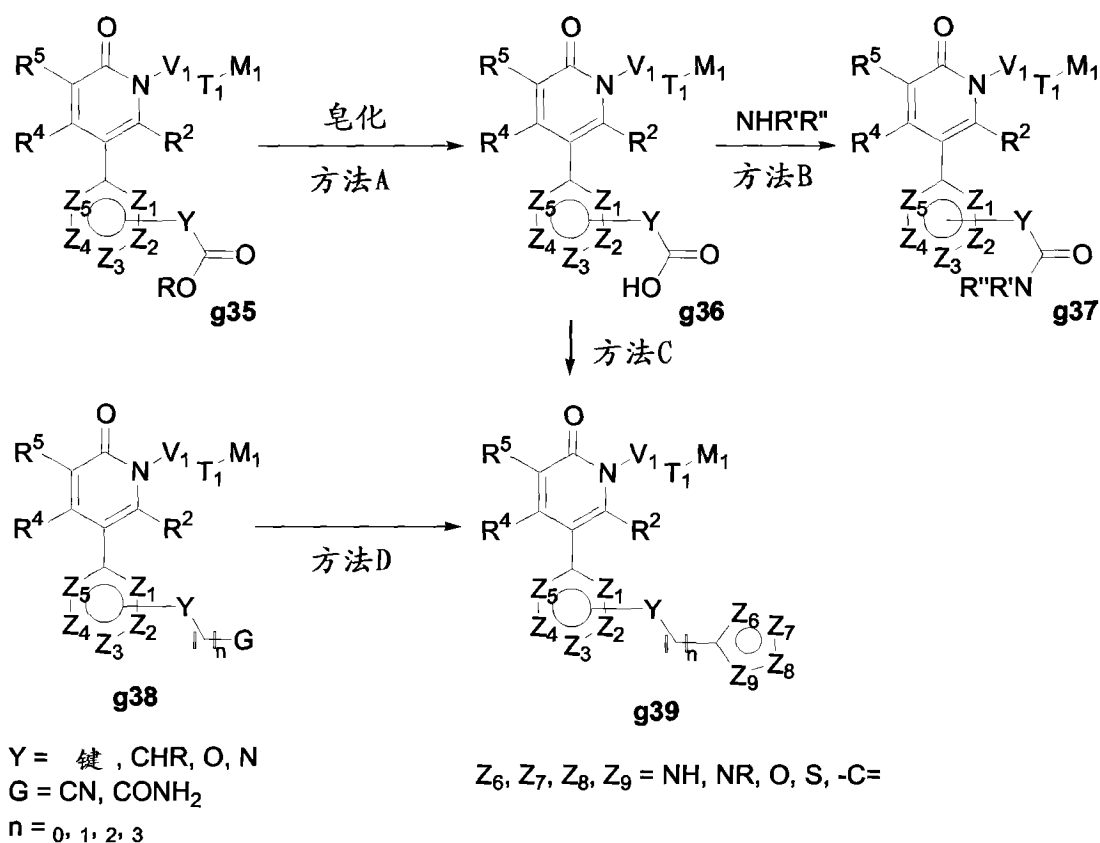
[0618]



[0619] 方案 14

[0620] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 15 中举例说明的合成顺序制备式 (V) 的化合物。可以通过标准步骤水解化合物 g35,然后与伯胺或仲胺反应以产生化合物 g37(方案 6)。化合物 g36 和 g38 代表对于杂环形成例如噻唑、噁二唑、噁唑或异噁唑的极好定位点(酸、腈或酰胺)。本发明的组合物不仅仅局限于上述的杂环,而是延伸到我们的优选列举的可以通过相似的方案合成的杂环。(A. R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

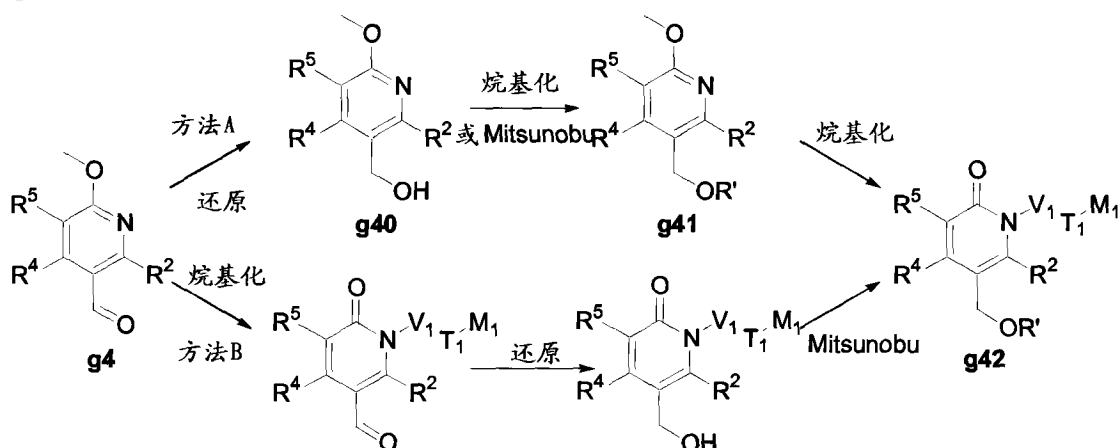
[0621]



[0622] 方案 15

[0623] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 16 制备式 (V) 的化合物。有机化学领域的技术人员熟知可以使用 LiAlH_4 还原醛 g4 得到醇 g40,可以在碱例如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或 NaH 存在下、在适当的溶剂例如 DMF、丙酮或四氢呋喃中使用 $\text{R}'\text{X}$ (其中 X 是 Cl、Br 或 OP),或作为替代方案,使用 $\text{R}'\text{OH}$ 与方案 1 中描述的 Mitsunobu 条件,将所述醇 g40 进行烷基化。另一种合成化合物 g42 的方法是首先将化合物 g4 烷基化,然后还原并在最后进行第二次烷基化。

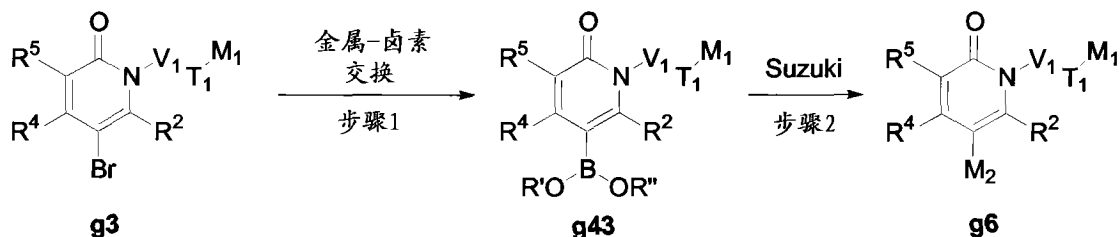
[0624]



[0625] 方案 16

[0626] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 17 中举例说明的合成顺序制备式 (V-b) 的化合物。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下,通过金属-卤素交换可以将化合物 g3 转化成硼酯。所得的硼酯可以通过方案 3 中描述 Suzuki-Miyaura 偶联与 M_2 进行偶联。

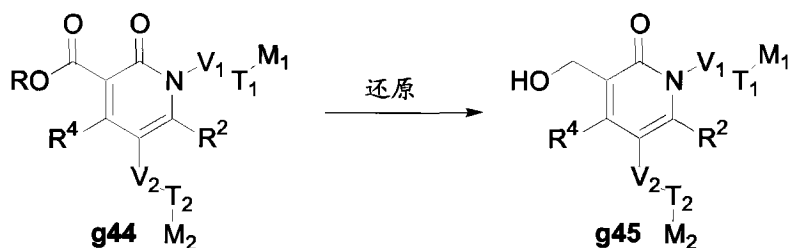
[0627]



[0628] 方案 17

[0629] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 18 制备式 (V) 的化合物。有机化学领域的技术人员熟知可以使用 $LiAlH_4$ 还原酯 **g44** 得到醇 **g45**。

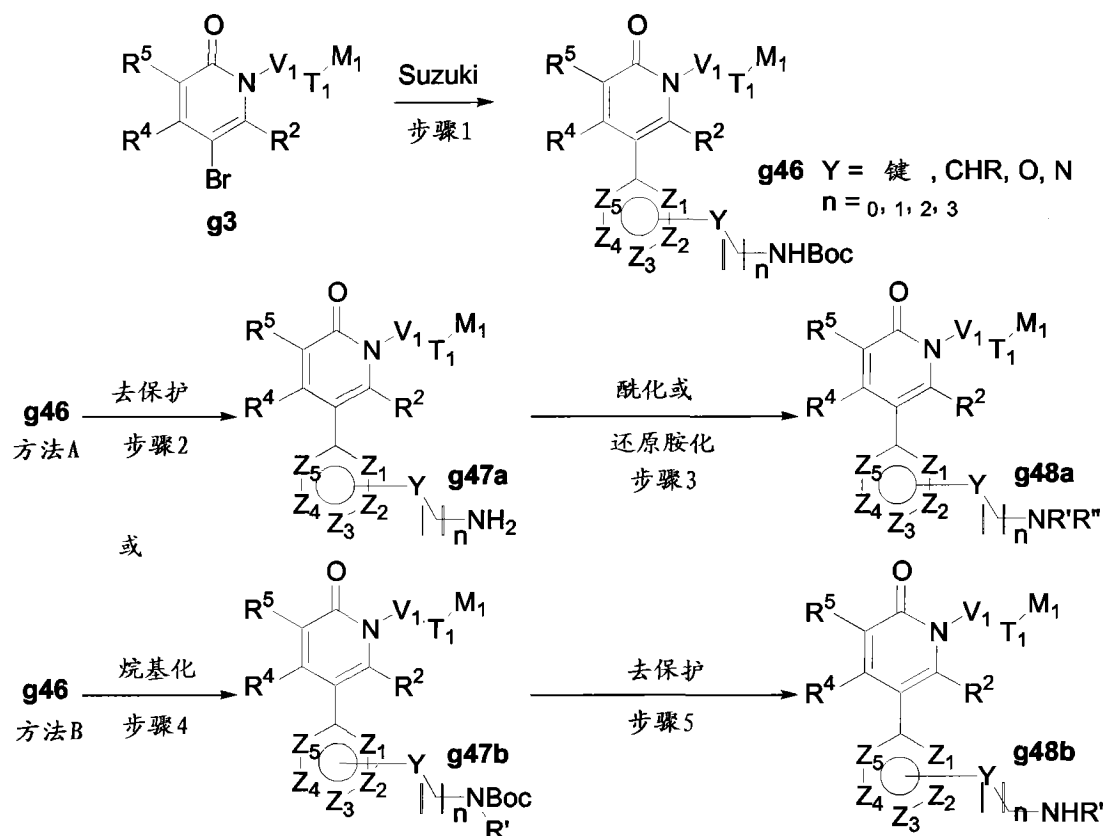
[0630]



[0631] 方案 18

[0632] 在本发明的另一个实施方案中,还可以根据方案 19 中举例说明的合成顺序制备式 (V) 的化合物。化合物 **g3** 可以与被保护性氨基部分取代的硼化合物进行 Suzuki-Miyaura 偶联。然后在方法 A 中,可以在本领域熟知的经典条件例如 HCl 或 TFA 下实现化合物 **g46** 中 Boc 基的去除。然后,或通过标准步骤将所得的伯胺进行酰化或进行还原胺化 (方案 7)。并且在方法 B 中,可以首先使用优选的 NaH 作为碱和四氢呋喃作为有机溶剂来烷基化,随后在酸条件下去保护 (例如该反应可以在有机溶剂例如 DCM 中与酸例如 TFA 典型地在室温下进行,得到化合物 **g48b**)。

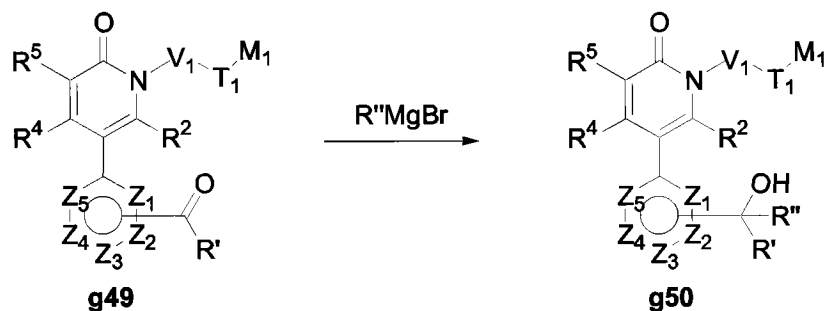
[0633]



[0634] 方案 19

[0635] 醇 **g50** 的合成可能需要有机金属试剂例如本文举例说明的 Grignard 试剂 (方案 20)。然而,可以使用许多替代的有机金属试剂并且文献中较好地举例说明了其制备和使用 (M. Schlosser, 1994, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.)。

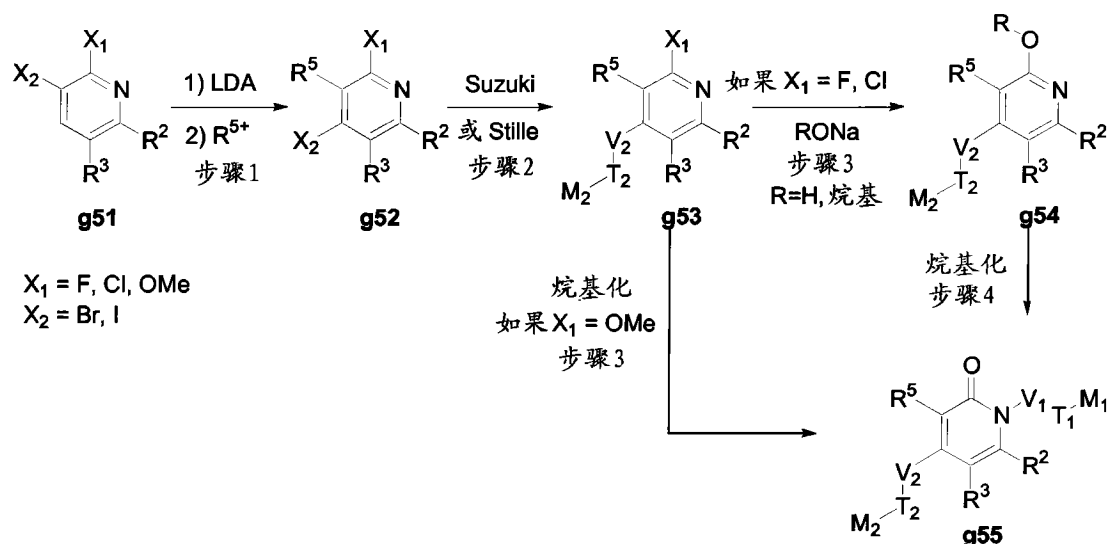
[0636]



[0637] 方案 20

[0638] 本发明的另一个实施方案提供式 (IV) 的化合物 (方案 21 中举例说明)。取代的 3-溴-吡啶或 3-碘吡啶 **g51** 可以在低温 (例如 -78°C) 下并在溶剂例如 THF 或二乙醚与异丙基氨基锂中直接进行邻位金属化,随后被亲电卤素源 (例如 Br_2 或 I_2) 终止。然后,4-卤吡啶 **g52** 可以在方案 3 描述的那些的相似条件下通过碳-碳键形成反应而被官能化 (步骤 2、本文通过 Suzuki-Miyaura 或 Stille 反应举例)。用甲醇中的甲醇钠进行 2-卤吡啶 **g53** 的置换得到 2-甲氧基吡啶 **g54**。然后如方案 2 中所述进行后续的烷基化,得到吡啶酮 **g55**。

[0639]

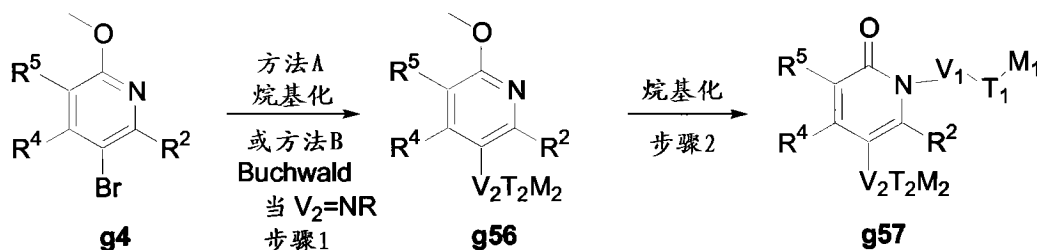


[0640] 方案 21

[0641] 本发明的另一个实施方案提供式 (V) 的化合物 (方案 22 中举例说明)。方法 A, 取代的 5-溴-2-甲氧基-吡啶 **g4** 在 -78°C 下并在溶剂例如 THF 或二乙醚与丁基锂中进行锂-卤素交换, 并用取代的烷基溴 ($\text{M}_2\text{V}_2\text{T}_2\text{X}$) 终止, 得到化合物 **g56**。然后如实施例 1 中所述进行烷基化得到化合物 **g57**。

[0642] 以相似的方法, 化合物 **g4** 可涉及在本领域公知的条件下使用钯、适当的催化剂和配体的与胺的 Buchwald 反应 (方法 B), 得到烷基化后的化合物 **g57** (其中 $\text{V}_2 = \text{NH}$ 或 N-烷基)。

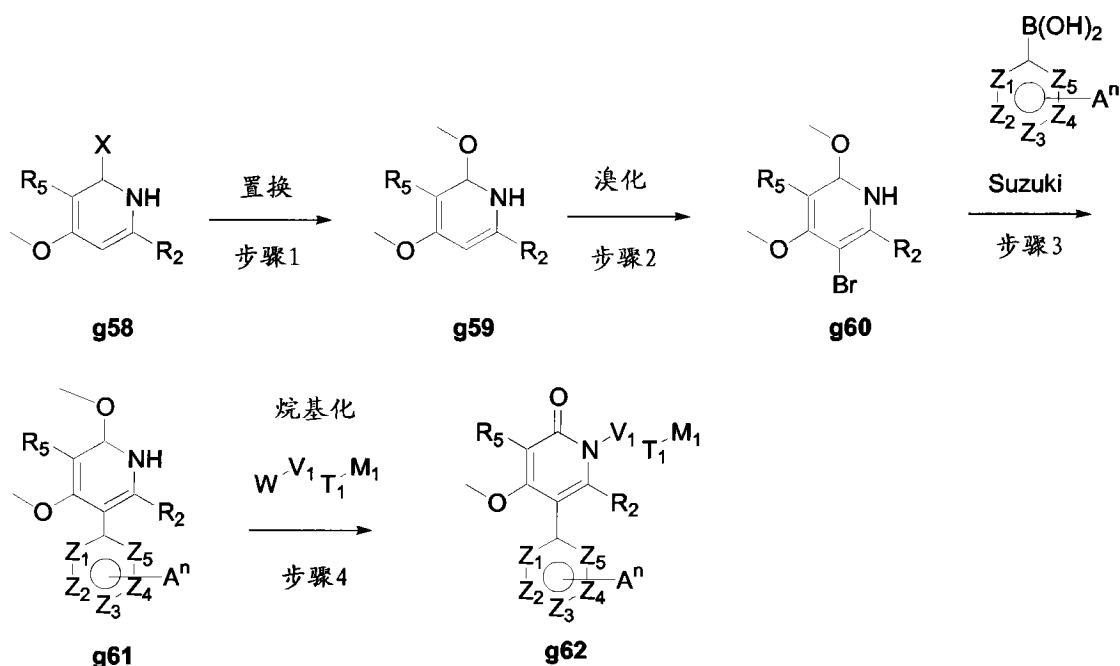
[0643]



[0644] 方案 22

[0645] 本发明的另一个实施方案提供式 (V-b) 的化合物 (方案 23)。步骤 1, 通过甲醇中的甲醇钠进行 2-卤吡啶 **g58** (其中 $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ 或 F) 的亲核置换得到 2-甲氧基吡啶 **g59**。使用溴、含水的溴化钾、氢氧化钾和水进行溴化反应 (步骤 2)。然后, 溴吡啶 **g60** 在方案 3 描述的那些的相似条件下通过碳-碳键形成反应被官能化 (步骤 3、本文通过 Suzuki-Miyaura 反应举例)。步骤 4, 随后如方案 2 中所述进行烷基化得到化合物 **g62**。

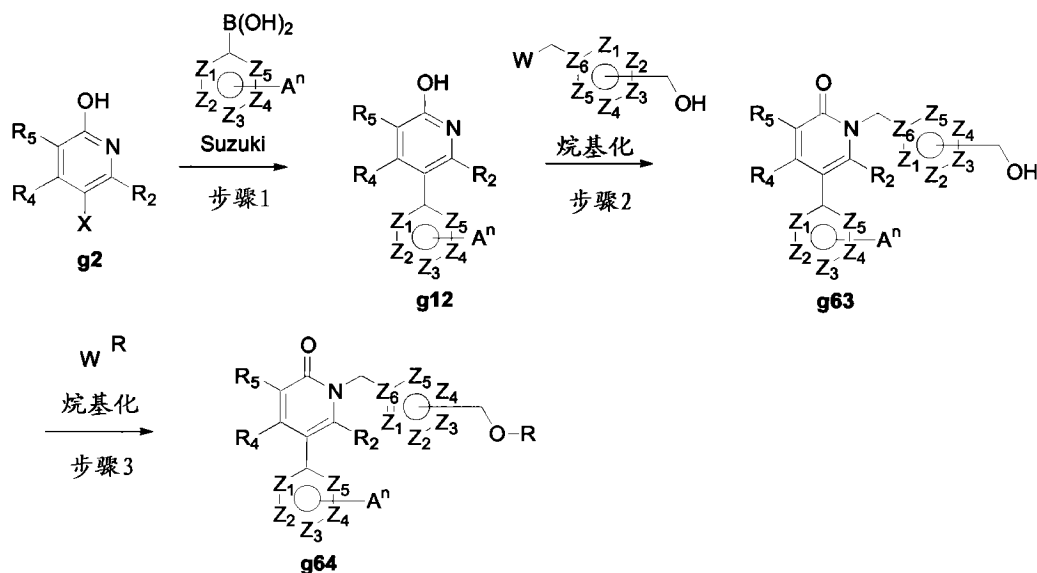
[0646]



[0647] 方案 23

[0648] 本发明的另一个实施方案提供式 (V-b) 的化合物 (方案 24)。步骤 1, 首先在方案 3 描述的那些的相似条件下, 通过碳-碳键形成反应 (步骤 1、本文通过 Suzuki-Miyaura 反应举例) 使取代的吡啶 **g2** (其中 $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ 或 TfO) 官能化。用烷基卤 (W-R_1)、 NaI 在 MeCN 中并在 70°C 下进行烷基化 (步骤 2)。使用标准的 Williamson 醚合成将所得的醇 **g63** 烷基化 (步骤 3, NaH 、 DMF 和烷基卤在 0°C), 得到化合物 **g64**。

[0649]

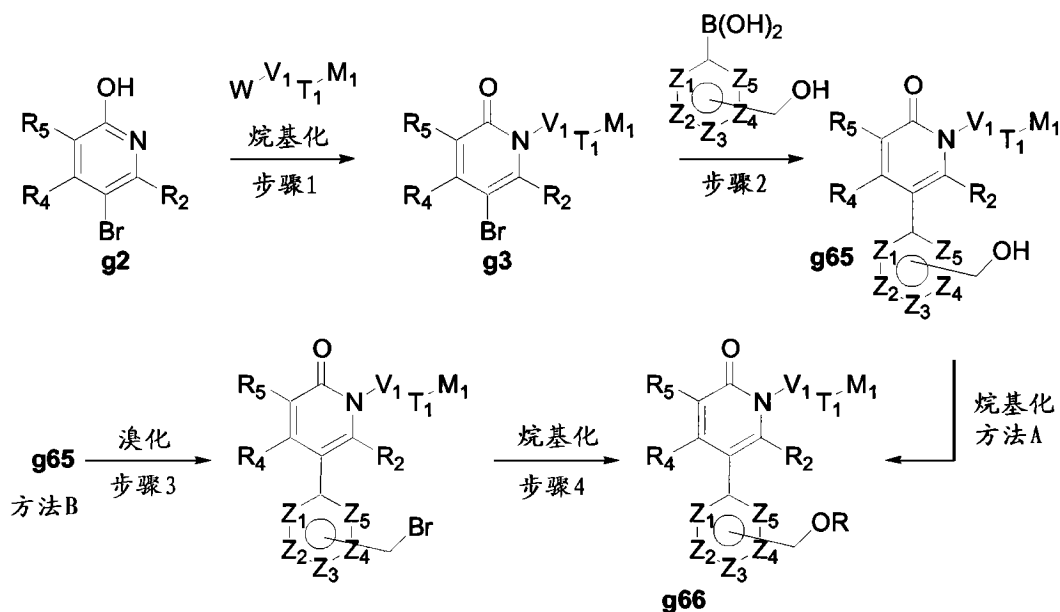


[0650] 方案 24

[0651] 本发明的另一个实施方案提供式 (V-b) 的化合物 (方案 25)。如实施例 1 所述进行 2-羟基吡啶 **g2** 的烷基化。步骤 2, 首先在方案 3 描述的那些的相似条件下, 通过碳-碳键形成反应 (本文通过 Suzuki-Miyaura 反应举例) 将溴吡啶 3 官能化。然后将醇 **g65** 进行烷基化得到化合物 **g66**。或使用 PPh_3 、 NBS 和 Et_2O 在 -20°C 下, 将化合物 **g65** 溴化 (步骤 3)。使用标准的 Williamson 醚合成将所得溴化物烷基化得到化合物 **g66** (步骤 4, 烷基醇、

NaH 和 DMF 在 0℃)。

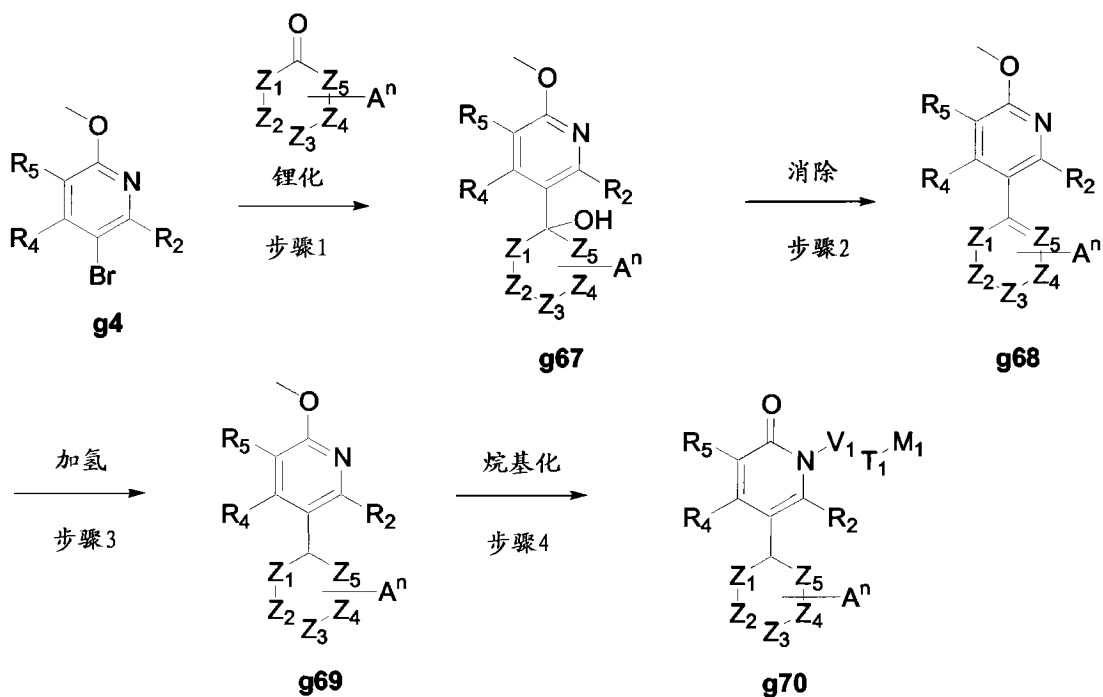
[0652]



[0653] 方案 25

[0654] 本发明的另一个实施方案提供式 (V-b) 的化合物 (方案 26)。步骤 1, 在 -78℃ 下并在溶剂例如 THF 与丁基锂中, 使取代的 5-溴-2-甲氧基-吡啶 g4 与取代的羧基化合物进行锂-卤素交换。然后在室温下用 MsCl、TEA 和 DCM 消除所得的醇 g67 (步骤 2)。然后在标准条件下 (H₂、Pd/C 在 EtOH 中) 对石蜡 g68 加氢。最后, 如方案 2 中所述将化合物烷基化得到化合物 g70。

[0655]

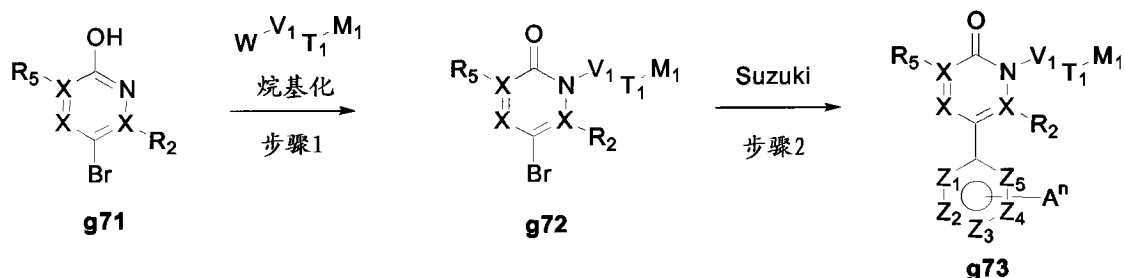


[0656] 方案 26

[0657] 本发明的另一个实施方案提供式 (I) 的化合物 (方案 27)。其中 W 是 Cl、Br、I 和 OTf, 利用标准条件将吡啶 g71 烷基化 (步骤 1)。NaH、DMF 或 K₂CO₃、MeCN, 在室温下, 升高温

度或用微波辐射。作为替代方案,其中 W 是 OH,通过 Mitsunobu 反应使用 DEAD、PPh₃、THF 在室温或 60℃ 下进行烷基化。然后,溴吡嗪 g72 在方案 3 描述的那些的相似条件下进行碳-碳键形成反应(步骤 2,本文通过 Suzuki-Miyaura 反应举例),得到化合物 g73。

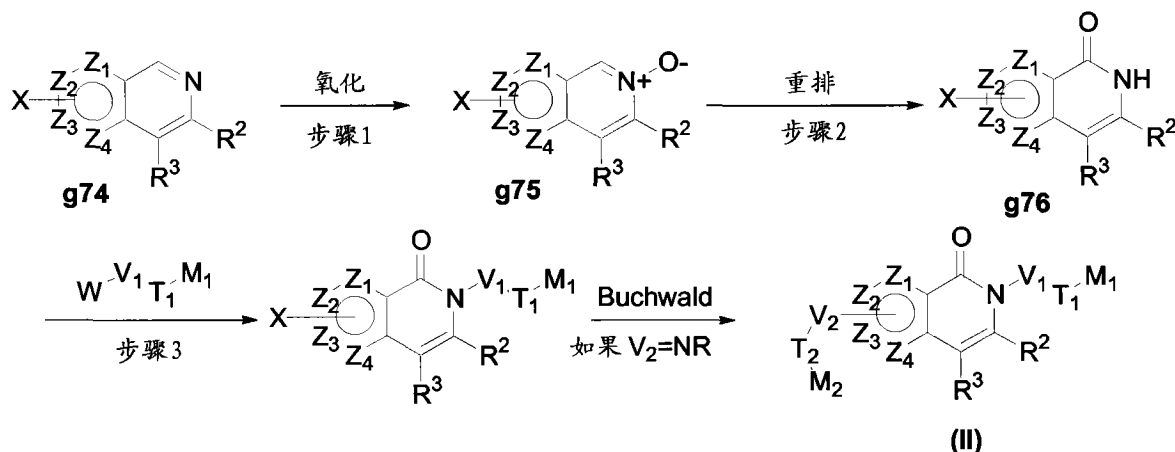
[0658]



[0659] 方案 27

[0660] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 28 中举例说明的合成顺序制备式 (II) 的化合物。异喹啉 g74 可以通过与 mCPBA 氧化随后在乙酸酐存在下进行 N-氧化物的重排,然后进行碱性氢氧化钠裂解而转化成异喹啉酮 g76 (杂环, 1996, 42, 415)。最后,如方案 1 中所述将所得的异喹啉酮 g76 烷基化并如方案 22 进行 Buchwald 偶联 (如果 V₂ = NR)。显然,可以通过如前述相同方法引入 V₁T₁M₁ 或 V₂T₂M₂ 基团。

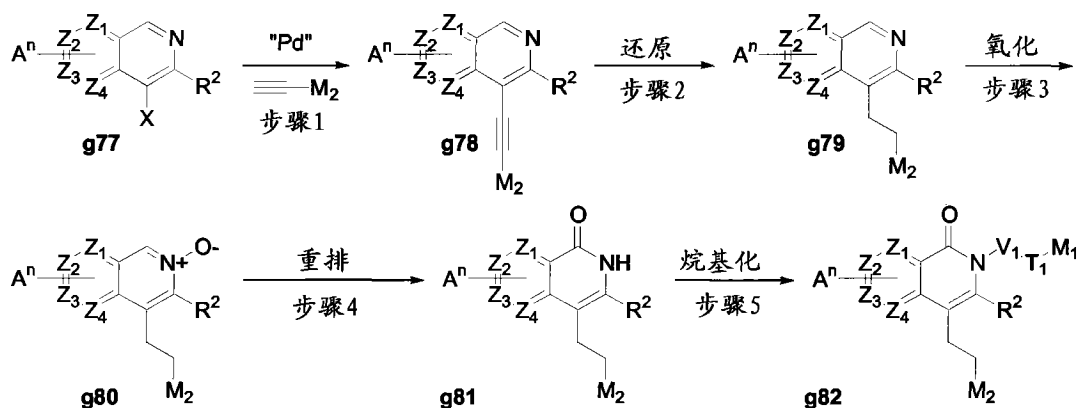
[0661]



[0662] 方案 28

[0663] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 29 中举例说明的合成顺序制备式 (II) 的化合物。化合物 g77 可以进行 Sonogashira 偶联并还原 (方案 8) 得到化合物 g79。然后如方案 29 所示可以将异喹啉转化成烷基化的异喹啉酮 g82。

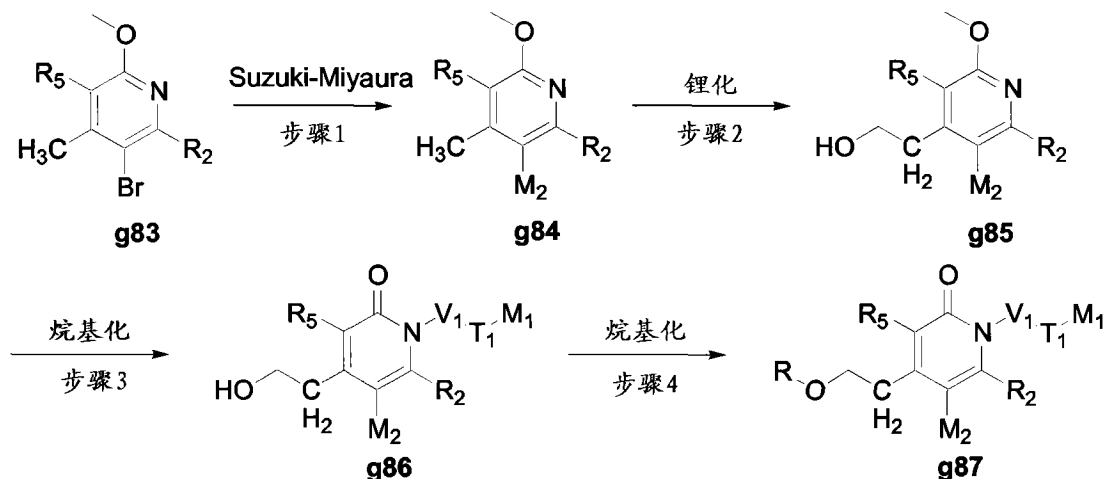
[0664]



[0665] 方案 29

[0666] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 30 制备式 (V-b) 的化合物。可以在方案 3 描述的那些的相似条件下,通过碳-碳键形成反应(本文通过 Suzuki-Miyaura 反应举例)将溴吡啶 g83 官能化。通过强碱例如丁基锂或 LDA 在 THF 中并在低温下(例如 -78°C)将所得的吡啶 g84 锂化,并且随后用多聚甲醛终止,检查后得到醇 g86。通过 NaI 在乙腈中并升高温度使用 $W-V_1T_1M_1$ 进行 N-烷基化得到化合物 g86。可以通过方案 24,步骤 3 中描述的方法将所得的醇 g86 烷基化。

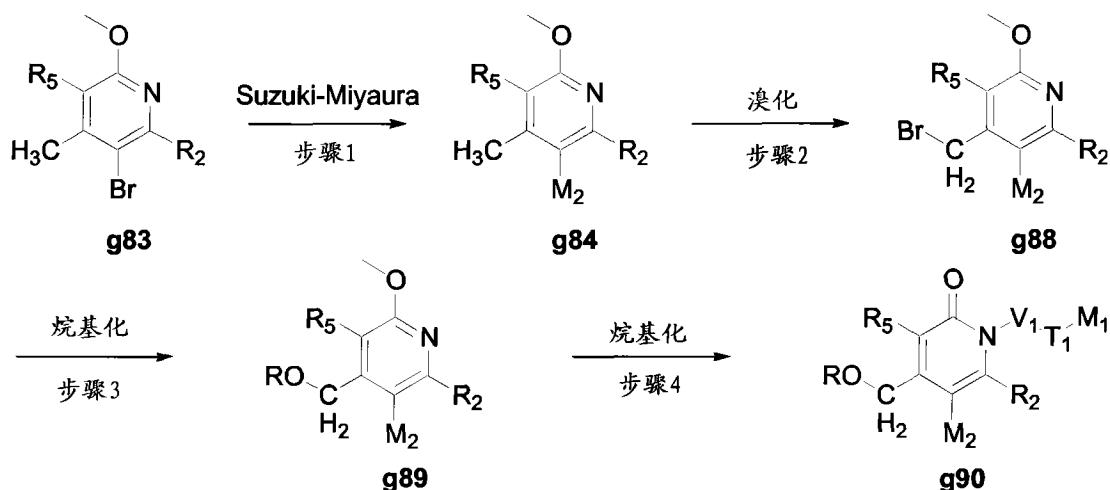
[0667]



[0668] 方案 30

[0669] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 31 制备式 (V-b) 的化合物。如方案 30 所述制备吡啶 g84。在 UV 光下、在 CCl_4 中、在回流下、用 NBS 进行溴化得到化合物 g88。使用 ROH 和甲醇钠在回流下进行烷基化得到化合物 g89。然后通过方案 1 中描述的方法将所得的醇 g89 进行烷基化。

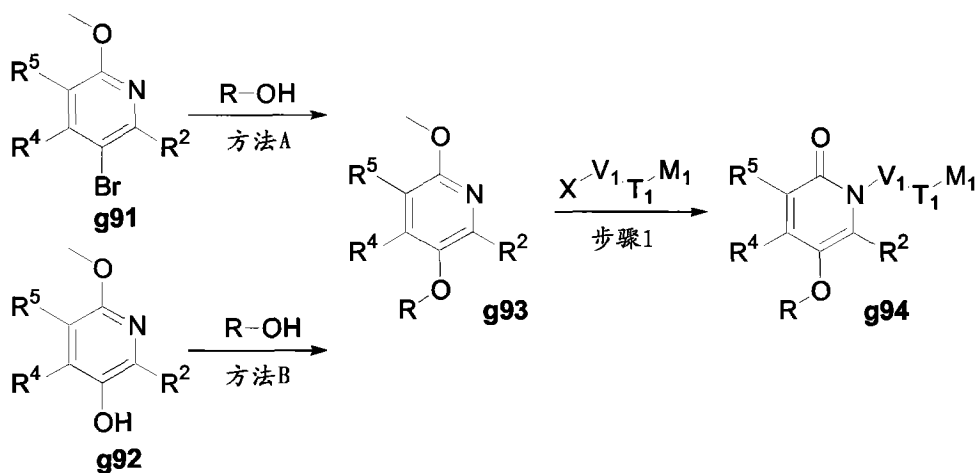
[0670]



[0671] 方案 31

[0672] 可以使用本领域公知的任何一种步骤例如分别使用铜催化偶联反应条件其中 R 是芳基或通过 Mitsunobu 反应条件其中 R 是烷基, 由溴化物 g91 或醇 g92 合成化合物 g93 (方案 32)。最后, 可以在有机溶剂例如乙腈或二甲基甲酰胺中、用碱例如 K_2CO_3 , 用例如烷基卤来烷基化所得的醚 g93。

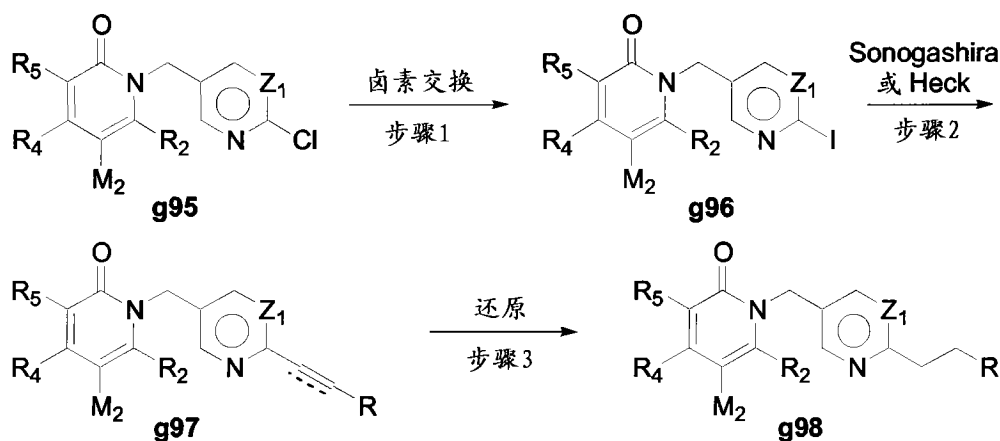
[0673]



[0674] 方案 32

[0675] 可以通过卤素交换由吡啶 g95 (如方案 1 和 3 中描述进行制备) 合成化合物 g96 (方案 33)。然后分别通过 Sonogashira 或 Heck 条件, 将碘吡啶与炔或烯偶联。然后可以如前述例示的加氢来还原所得的不饱和化合物 g97, 得到化合物 g98。

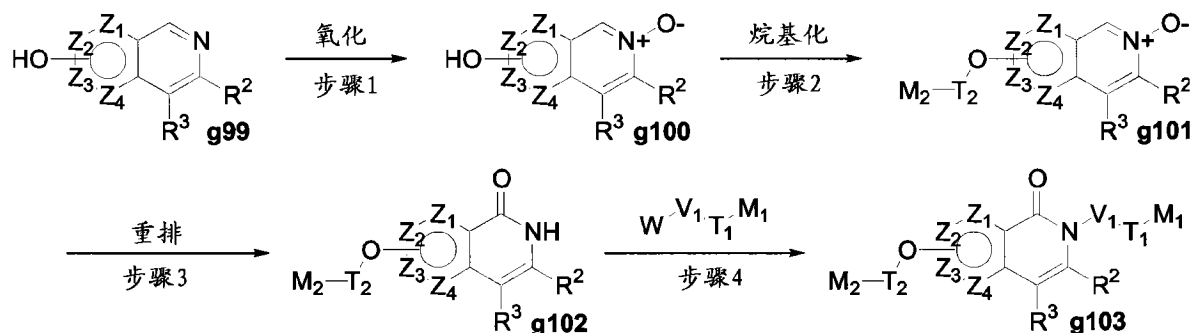
[0676]



[0677] 方案 33

[0678] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案 34 中举例说明的合成顺序制备式 (II) 的化合物。异喹啉 g99 通过在 MCPBA 存在下的氧化以及随后通过标准的烷基化而转化成其 N-氧化物 g100。N-氧化物 g101 在乙酸酐和碱性氢氧化钠裂解存在下的重排得到异喹啉酮 g102。最后,如方案 1 所述将所得的异喹啉酮 g102 烷基化。显然,可以通过如前述相同方法引入 $V_1T_1M_1$ 或 $V_2T_2M_2$ 基团。

[0679]



[0680] 方案 34

[0681] 实验

[0682] 下面的实施例举例说明了制备本发明的化合物的几种方法。

[0683] 除非另外指明,否则所有的原料均自商业供应商得到并且不经过进一步纯化而使用。

[0684] 具体而言,实施例和整个说明书中可以使用以下缩写。

[0685]

AcOEt (乙酸乙酯)	M (摩尔)
AcOH (乙酸)	MeOH (甲醇)
BBr ₃ (三溴化硼)	mg (毫克)
BINAP (±-1,1'-双(2-萘))	MgSO ₄ (硫酸镁)
Br ₂ (溴)	MHz (兆赫兹)
CDCl ₃ (重氢氯仿)	min (分钟)
CCl ₄ (四氯化碳)	μL (微升)
CH ₂ Cl ₂ (二氯甲烷)	mL (毫升)
MCPBA (3-氯过苯甲酸)	mmol (毫摩尔)
DEAD (偶氮二甲酸二乙酯)	M. p. (熔点)
DIBAL (二异丁基氢化铝)	NaBH(OAc) ₃ (三乙酸硼氢化钠)
DME (二甲氧基乙烷)	Na ₂ CO ₃ (碳酸钠)

DMF(二甲基甲酰胺)	NaH(氢化钠)
DMSO(二甲基亚砷)	NaHCO ₃ (碳酸氢钠)

[0686]

Dppf(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)	NaHMDS(六甲基二硅基氨基钠)
EDCI·HCl(1-3(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺,盐酸盐)	NaI(碘化钠)
Et ₃ N(三乙胺)	NaO ^t Bu(叔丁氧基钠)
Et ₂ O(二乙醚)	Na ₂ SO ₄ (硫酸钠)
EtOH(乙醇)	NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)
g(克)	NH ₄ Cl(氯化铵)
¹ H(质子)	NH ₄ OH(氢氧化铵)
H ₂ (氢)	NMR(核磁共振)
HCl(盐酸)	Pd ₂ (dba) ₃ (二亚苄基丙酮钯)
HPLC(高效液相色谱)	PdCl ₂ (dppf) ₂ (双(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯)
Hz(赫兹)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (双(三苯基膦)二氯化钯)
KBr(溴化钾)	Pd(OAc) ₂
K ₂ CO ₃ (碳酸钾)	Pd(PPh ₃) ₄ (四(三苯基膦)钯)
KOAc(乙酸钾)	PPh ₃ (三苯基膦)
KI(碘化钾)	Rf
KOtBu(叔丁氧钾)	RT(保留时间)
KOH(氢氧化钾)	TFA(三氟乙酸)
K ₃ PO ₄ (磷酸钾)	THF(四氢呋喃)
LCMS(液相色谱质谱)	TLC(薄层色谱)
LiAlH ₄ (氢化铝锂)	

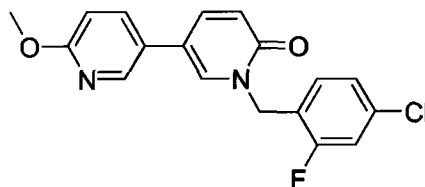
[0687] 对盐水的所有引用是指 NaCl 的饱和水溶液。除非另外指明,否则所有温度以℃表示(摄氏度)。不是所有反应都是在惰性空气和室温下进行的,除非另外指明。

[0688] 所用的微波炉是装有内置探头的 Biotage(Optimizer™) 装置,所述内置探头监测反应温度和压力、并且通过计算机控制维持所需温度。

[0689] 实施例

[0690] 实施例 1:1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 6-51)

[0691]



[0692] 步骤 1:5-溴吡啶-2(1H)-酮

[0693] 根据方案 1 步骤 1:室温下,用 NBS(1.06 当量,110mmol,19.8g) 处理 2-羟基吡啶(1 当量,100mmol,10.0g) 在 AcOH(100mL) 中的混合物 4 小时。用 EtOH 浓缩、共沸该混合物两次,然后将固体溶解在热 EtOH(100mL) 中。冷却至室温后,过滤除去沉淀并从 EtOH 中重结晶得到浅褐色固体状的 5-溴吡啶-2(1H)-酮(51.7mmol,9.00g,149%)。

[0694] Rf = 0.60(AcOEt/MeOH/NEt₃ 100/15/1);LC(XTerra RP₁₈,3.5 μm,3.0×50mm 柱):RT = 0.59 ~ 2.46 分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺ = 174,176。

[0695] 步骤2:1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮

[0696] 根据方案1步骤2:将 K_2CO_3 (10当量, 0.11mmol, 16.0g) 和1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苄 (1.5当量, 17.0mmol, 3.90g) 加入到5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1当量, 11.0mmol, 2.00g) 在THF (100mL) 中的溶液中。室温下搅拌该悬液2小时并在60℃下搅拌17小时。过滤反应混合物并减压浓缩母液。用 CH_2Cl_2 /AcOEt 80/20作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱70g SiO_2) 纯化粗产物, 得到白色固体状的标题化合物1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (9.10mmol, 2.87g, 79%)。

[0697] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μ m, 3.0×50mm 柱): RT = 4.12 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 316, 318$ 。

[0698] 步骤3:1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮

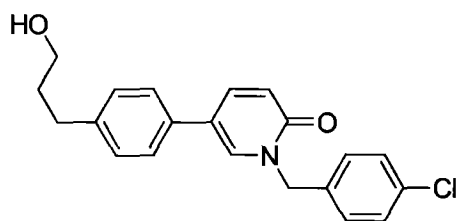
[0699] 根据方案3方法A: 向1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1当量, 1.00mmol, 0.40g) 在二噁烷/ K_3PO_4 (2M, 10mL) 中的混合物添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.3当量, 0.4mmol, 0.4g) 和6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (1.5当量, 2.00mmol, 0.30g), 然后在80℃加热反应混合物17小时。用AcOEt 稀释混合物。用盐水洗涤有机级分, Na_2SO_4 干燥, 减压过滤并浓缩。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱25g SiO_2 , CH_2Cl_2 /AcOEt 70/30) 纯化粗产物并通过在戊烷/ Et_2O 中结晶得到白色固体状的1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮 (0.91mmol, 0.40g, 91%)。

[0700] M. p.: 136 °C; LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μ m, 3.0×50mm 柱): RT = 4.13 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 345, 347$;

[0701] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.87 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.53 (d, J = 9.5Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.0Hz and 8.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0Hz and 10.2Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.20 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3Hz, 1H)。

[0702] 实施例2:1-(4-氯苄基)-5-(4-(3-羟丙基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 2-16)

[0703]



[0704] 步骤1:1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮

[0705] 根据方案1步骤2:根据实施例1步骤2中描述的步骤由5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1当量, 29.0mmol, 5.00g, 实施例1步骤1) 和4-氯苄溴 (1.2当量, 34.0mmol, 7.10g) 制备标题化合物。浓缩溶剂后, 加入水。用AcOEt 萃取水相, 并用 Na_2SO_4 干燥合并的有机级分, 减压过滤并浓缩。利用戊烷/ Et_2O 50/50 重结晶粗产物得到白色固体状的1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (26.2mmol, 7.82g, 91%)。

[0706] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μ m, 3.0×50mm 柱): RT = 4.18 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 299, 301$ 。

[0707] 步骤2:1-(4-氯苄基)-5-(4-(3-羟丙基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

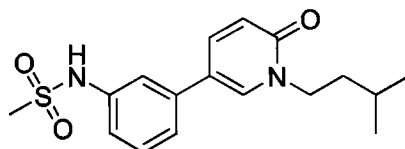
[0708] 根据方案 3 方法 A:向 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.33mmol, 0.10g) 在二噁烷/饱和 NaHCO_3 水溶液 (1:1, 6mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.15 当量, 0.05mmol, 58mg) 和 4-(3-羟丙基) 苯基硼酸 (1.5 当量, 0.50mmol, 90.0mg), 然后在 90℃ 搅拌反应 4.5 小时。使反应冷却并用 AcOEt 稀释。反应经饱和 NH_4Cl 溶液、盐水洗涤并萃取有机相 ($\times 3$)。干燥合并的有机级分 (Na_2SO_4), 减压过滤并浓缩。用纯 AcOEt 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 15g SiO_2) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-(4-(3-羟丙基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (0.22mmol, 78mg, 66%)。

[0709] M. p.: 165 °C; $R_f = 0.05$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20); LC (XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): $R_T = 3.78$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 354, 356$;

[0710] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 1.64-1.77 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.46 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.44 (4H), 7.47 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.83 (dd, $J = 2.6\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H)。

[0711] 实施例 3: N-(3-(1-异戊基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯基) 甲磺酰胺 (最终化合物 8-02)

[0712]



[0713] 步骤 1: 5-溴-1-异戊基吡啶-2(1H)-酮

[0714] 根据方案 1 步骤 2: 根据实施例 1 步骤 2 中描述的步骤由 5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.01mmol, 1.73g) 和 1-异戊基溴 (1 当量, 0.01mmol, 1.51g) 制备标题化合物。反应条件: 在乙腈中回流 3 小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (80/20) 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 SiO_2) 纯化粗产物, 得到褐色油状的 5-溴-1-异戊基吡啶-2(1H)-酮 (6.23mmol, 1.52g, 62%)。

[0715] 步骤 2: N-(3-(1-异戊基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯基) 甲磺酰胺

[0716] 根据方案 3 方法 A: 根据实施例 2 步骤 2 中描述的步骤由 5-溴-1-异戊基吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.41mmol, 0.10g) 和 3-(甲磺酰胺基) 苯基硼酸 (1.5 当量, 0.61mmol, 0.13g) 制备标题化合物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (80/20) 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 15g SiO_2) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 N-(3-(1-异戊基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯基) 甲磺酰胺 (0.32mmol, 0.11g, 77%)。

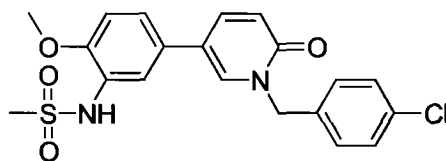
[0717] M. p.: 159 °C; $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 50/50); LC (XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): $R_T = 3.49$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 335$;

[0718] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ 0.93 (d, 6H), 1.49-1.62 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.70 (dd, $J = 2.6\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0719] 实施例 4: N-(5-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-甲氧苄基) 甲

磺酰胺 (最终化合物 2-56)

[0720]



[0721] 步骤 1: 4-甲氧基-3-(甲磺酰胺基)苯基硼酸

[0722] 在 -78°C 下, 向 3-氨基-4-甲氧基苯基硼酸 (1 当量, 2.10mmol, 0.35g) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中添加 Et_3N (6 当量, 13.0mmol, 1.7mL)。搅拌反应 30 分钟然后加入甲磺酰氯 (1.1 当量, 2.30mmol, 0.26g)。然后在 -78°C 下搅拌反应 1 小时。使反应升温到室温并用 CH_2Cl_2 稀释。反应经 1.0N HCl 水溶液洗涤并萃取有机相 ($\times 3$)。干燥合并的有机级分 (Na_2SO_4), 减压过滤并浓缩, 得到白色固体状的 4-甲氧基-3-(甲磺酰胺基)苯基硼酸 (1.92mmol, 0.49g, 96%)。LC (XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 2.11 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 246$ 。

[0723] 步骤 2: N-(5-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-甲氧苯基)甲磺酰胺

[0724] 根据方案 3 方法 A: 根据实施例 1 步骤 3 中描述的步骤由 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 1.80mmol, 0.55g, 实施例 2 步骤 1) 和 4-甲氧基-3-(甲磺酰胺基)苯基硼酸 (1.1 当量, 2.00mmol, 0.49g) 制备标题化合物。反应条件: 80°C 下 4 小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (90/10) 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 然后从戊烷/ Et_2O 中重结晶得到白色固体状的 N-(5-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-甲氧苯基)甲磺酰胺 (0.31mmol, 0.32g, 41%)。

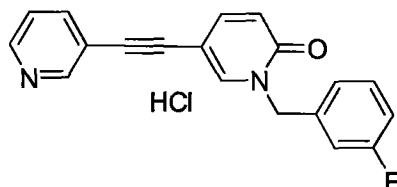
[0725] M. p.: 151°C ; LC (XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 3.75 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 419, 421$;

[0726]

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.68 (dd, $J = 3.5\text{Hz}$, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 1H)。

[0727] 实施例 5: 1-(3-氟苄基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐 (最终化合物 7-02)

[0728]



[0729] 步骤 1: 1-(3-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮

[0730] 根据方案 1 步骤 2: 根据实施例 2 步骤 1 中描述的步骤由 5-溴吡啶-2(1H)-酮 (实施例 1 步骤 1) 和 3-氟苄溴制备 1-(3-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮。用戊烷/ Et_2O 50/50 洗涤粗产物得到白色固体状的 1-(3-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (10.7mmol, 3.00g, 62%)。

[0731] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.05 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 283。

[0732] 步骤 2:1-(3-氟苄基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐

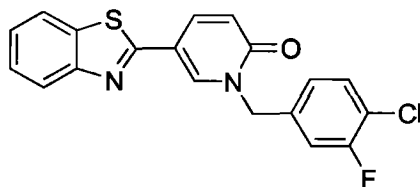
[0733] 根据方案 3 方法 B:在氮气保护下,搅拌碘化铜(0.1 当量,6.7mg,35 μ mol)和 Et₃N(20 当量,7.09mmol,1.00mL)在 DMF(5mL)中的混合物 10 分钟。向反应混合物中添加 PdCl₂(PPh₃)₂(0.1 当量,35 μ mol,25mg),室温下再搅拌反应混合物 15 分钟。相继向反应混合物中添加 1-(3-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮(1 当量,0.35mmol,0.10g)和 3-乙炔基吡啶(1.2 当量,0.43mmol,0.04g)。80℃下搅拌 4 小时后,用水终止反应混合物,用 AcOEt(3 $\times$ 30mL)洗涤水层。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机级分,减压过滤并浓缩。用 CH₂Cl₂/AcOEt90/10+二噁烷中的 1% 2M HCl 作为洗脱剂,通过硅胶色谱纯化粗产物,得到浅褐色固体的 1-(3-氟苄基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(32 μ mol,11mg,9%)。

[0734] M. p.:179℃;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.68 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 305;

[0735] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d⁶) δ 5.12(s, 2H), 6.50(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.11-7.20(3H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.51(dd, J = 5.0Hz and 8.0Hz, 1H), 7.58(dd, J = 2.5Hz and 9.4Hz, 1H), 7.96-8.00(m, 1H), 8.37(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.59(dd, J = 1.6Hz and 5.0Hz, 1H), 8.73(d, J = 2.1Hz, 1H)。

[0736] 实施例 6:1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 6-19)

[0737]



[0738] 步骤 1:2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑

[0739] 根据方案 4 方法 A:根据实施例 2 步骤 2 中描述的步骤由 2-溴苯并[d]噻唑(1 当量,0.91mmol,0.20g)和 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(1.5 当量,1.36mmol,0.21g)制备标题化合物。用环己烷/AcOEt95/5 作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 25gSiO₂)纯化粗产物,得到白色固体状的 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑(0.74mmol,0.18g,82%)。

[0740] 步骤 2:1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0741] 根据方案 4 步骤 1:在 90℃下,搅拌 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑(1 当量,0.25mmol,60mg)、NaI(5 当量,1.20mmol,0.19g)和 4-氯-3-氟苄溴(5 当量,1.20mmol,0.28g)在乙腈(10mL)中的混合物 14 小时。在 CH₂Cl₂和水之间分配粗剩余物。用 CH₂Cl₂萃取水层。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并蒸发。用 CH₂Cl₂/AcOEt 95/5 作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂)纯化粗产物,得到浅褐色固体状的 1-(4-氯-3-氟苄基)-5-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(0.14mmol,0.05g,58%)。

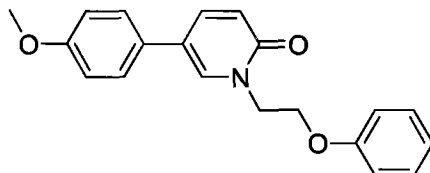
[0742] M. p.:164℃;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.89 分钟;MS m/

z (CI) [MH]⁺ = 371, 373 ;

[0743] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 5.26(s, 2H), 6.61(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.96(d, J = 7.7Hz, 1H), 8.11(dd, J = 2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.11-8.13(m, 1H), 8.81(d, J = 2.6Hz, 1H).

[0744] 实施例7:5-(4-甲氧苯基)-1-(2-苯氧乙基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物5-18)

[0745]



[0746] 步骤1:5-(4-甲氧苯基)-(1H)-吡啶-2-酮

[0747] 根据方案5步骤1:根据实施例2步骤2中描述的步骤由5-溴吡啶-2(1H)-酮(1当量, 17.2mmol, 3.00g, 实施例1步骤1)和4-甲氧基苯基硼酸(1.5当量, 25.9mmol, 3.93g)制备标题化合物。反应条件:120℃下4.5小时。用纯AcOEt、然后用AcOEt/MeOH 95/5作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱70gSiO₂)纯化粗产物,得到白色固体状的5-(4-甲氧苯基)-(1H)-吡啶-2-酮(11.9mmol, 2.40g, 69%)。

[0748] R_f = 0.48 (AcOEt/MeOH 90/10); LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 2.56 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 202。

[0749] 步骤2:5-(4-甲氧苯基)-1-(2-苯氧乙基)吡啶-2(1H)-酮

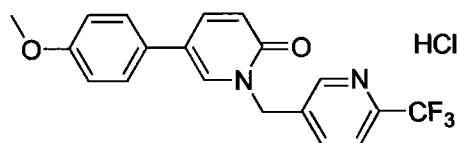
[0750] 根据方案5步骤2:向5-(4-甲氧苯基)-(1H)-吡啶-2-酮(1当量, 0.30mmol, 60mg)在THF(3mL)中的溶液中添加K₂CO₃(10当量, 3.00mmol, 0.41g)。室温下搅拌反应30分钟然后加入1-(2-溴乙氧基)苯(3当量, 0.90mmol, 0.18g)。在60℃下搅拌反应12小时。浓缩溶剂后,加入乙腈(3mL)随后加入K₂CO₃(10当量, 3.00mmol, 0.41g)和1-(2-溴乙氧基)苯(10当量, 3.00mmol, 0.60g)。然后在180℃下微波反应5分钟。减压过滤并浓缩该反应物。用CH₂Cl₂/AcOEt(80/20)作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱10g SiO₂)纯化粗产物,得到黄色油状的5-(4-甲氧苯基)-1-(2-苯氧乙基)吡啶-2(1H)-酮(0.13mmol, 42mg, 44%)。

[0751] R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/AcOEt 90/10); LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.31 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 322 ;

[0752] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 3.86(s, 3H), 4.33-4.37(m, 2H), 4.38-4.43(m, 2H), 6.67(d, J = 10.1Hz, 1H), 6.87-6.90(m, 2H), 6.95-6.99(m, 3H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.32-7.35(m, 2H), 7.59-7.62(m, 2H).

[0753] 实施例8:5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(最终化合物4-47)

[0754]

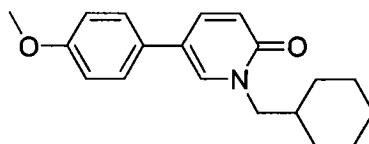


[0755] 根据方案5步骤2:根据实施例1步骤2中描述的步骤由5-(4-甲氧苯基)-(1H)-吡啶-2-酮(1当量,0.50mmol,0-10g,实施例7步骤1)和5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(1.5当量,0.74mmol,0.15g)制备标题化合物。反应条件:70℃下6小时和室温下48小时。通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱10g SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 90/10)纯化粗产物。将纯化的油溶解在Et₂O中并加入HCl(4M在二噁烷中)。过滤、干燥所得的沉淀,得到白色固体状的5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(83 μmol, 30mg, 17%)。

[0756] M. p.: 168 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.06 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 361;

[0757] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 3.76(s, 3H), 5.27(s, 2H), 6.51(d, J = 9.4Hz, 1H), 6.98(d, J = 6.7Hz, 2H), 7.51(d, J = 6.7Hz, 2H), 7.83(dd, J = 2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 7.88(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.00(dd, J = 1.7Hz and 8.2Hz, 1H), 8.28(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.81(d, J = 1.7Hz, 1H)。

[0758] 实施例9: 1-(环己基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物4-03)
[0759]



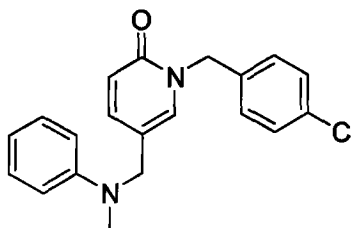
[0760] 根据方案5步骤2:向5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(1当量,0.35mmol,70mg,实施例7步骤1)在乙腈(2mL)中的溶液中添加K₂CO₃(10当量,3.50mmol,0.48g)和(溴甲基)环己烷(10当量,3.50mmol,0.49mL)。在180℃下微波反应10分钟。冷却该反应,然后减压过滤并浓缩。使用CH₂Cl₂/AcOEt(80/20, Rf = 0.3)作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱15gSiO₂)纯化粗产物,得到无色油状的1-(环己基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.11mmol, 32mg, 31%)。

[0761] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.72 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 298;

[0762] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.09(m, 2H), 1.09-1.32(m, 3H), 1.53-1.78(m, 5H), 1.78-2.00(m, 1H), 3.74(d, J = 7.3Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 6.57(d, J = 9.4Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29-7.35(3H), 7.49(dd, J = 2.7Hz, 9.4Hz, 1H)。

[0763] 实施例10: 1-(4-氯苄基)-5-((甲基(苯基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物3-07)

[0764]



[0765] 步骤1: 1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲醛

[0766] 根据方案2:根据实施例6步骤2中描述的步骤由6-甲氧基烟酰醛(1当量,

13.4mmol, 1.83g) 和 4-氯-苄溴 (2 当量, 26.8mmol, 5.50g) 制备标题化合物。反应条件: 回流 17 小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25gSiO_2) 纯化粗产物, 得到橙色固体状的 1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (9.08mmol, 2.25g, 68%)。

[0767] LC(XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 3.51$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 248$ 。

[0768] 步骤 2: 1-(4-氯苄基)-5-((甲基(苯基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

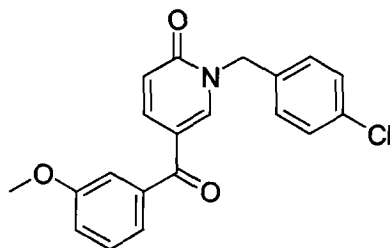
[0769] 根据方案 7 方法 A: 搅拌 N-甲基苯胺 (1 当量, 0.40mmol, 0.04mL) 和 1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (1 当量, 0.40mmol, 0.10g) 在 CH_2Cl_2 中的溶液 10 分钟。然后室温下加入 AcOH (1 当量, 0.40mmol, 0.02mL) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 当量, 0.60mmol, 0.10g)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 用水终止, 并用 CH_2Cl_2 萃取水相。有机级分经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 然后在戊烷/二异丙醚中结晶, 得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-((甲基(苯基)氨基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.12mmol, 0.04g, 29%)。

[0770] M. p.: 106°C ; LC(XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.43$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 339, 341$;

[0771] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 0.9\text{Hz}$ and 8.8Hz , 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 2.6\text{Hz}$ and 9.3Hz , 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H)。

[0772] 实施例 11: 1-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基苯甲酰基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 3-12)

[0773]



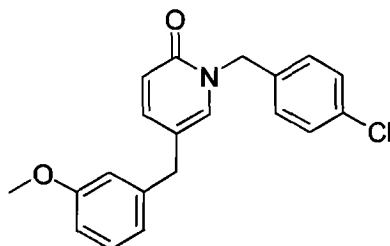
[0774] 根据方案 7 方法 C: 室温下, 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 搅拌 1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧基苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.28mmol, 0.10g, 实施例 41) 和二氧化锰 (30 当量, 8.43mmol, 0.73g) 过夜。结束时, 通过硅藻土垫过滤粗混合物并浓缩滤液。在 CH_2Cl_2 和水之间分配粗剩余物。用 CH_2Cl_2 萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 真空浓缩, 得到白色固体状的标题化合物 (0.28mmol, 0.10g, 100%)。

[0775] M. p.: 104°C ; LC(XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.41$ 分钟; MS m/z $\text{ES}^+ = 354, 356$;

[0776] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.17 (3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.33-7.39 (3H), 7.89 (dd, $J = 2.6\text{Hz}$ and 9.6Hz , 1H), 7.97 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H)。

[0777] 实施例 12: 5-(3-甲氧基苄基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 3-02)

[0778]



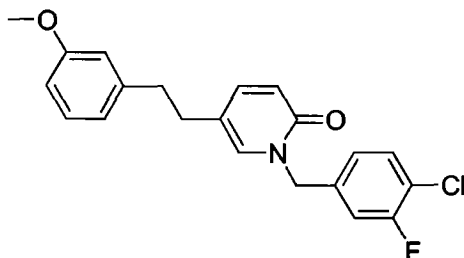
[0779] 根据方案 7 方法 D:将三乙基甲硅烷 (3 当量, 0.84mmol, 0.10g) 加入到 1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧苄基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.28mmol, 0.10g, 实施例 41) 中的 TFA (2mL) 溶液中。室温下搅拌混合物 1 小时, 结束时, 加入 MeOH 并蒸发溶液。在水和 CH_2Cl_2 之间分配粗剩余物。用 CH_2Cl_2 萃取水层。合并的有机层相继用盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产物。通过快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO_2) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5 到 90/10) 纯化粗产物, 得到黄色油状的 5-(3-甲氧苄基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮 (0.20mmol, 0.07g, 71%)。

[0780] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 4.49 分钟; MS $m/z\text{ES}^+$ = 340, 342;

[0781] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 3.65 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.57 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.5Hz and 9.3Hz, 1H), 7.21-7.25 (3H), 7.32 (d, J = 8.5Hz, 2H).

[0782] 实施例 13: 5-(3-甲氧基苄基)-1-(4-氯-3-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 7-06)

[0783]



[0784] 步骤 1: 5-(3-甲氧基苯乙炔基)-2-甲氧基吡啶

[0785] 根据方案 8 步骤 1: 将 Et_3N (15 当量, 12.0mmol, 1.68mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 当量, 0.04mmol, 17.5mg)、 PPh_3 (0.2 当量, 0.16mmol, 41.8mg) 和 5-溴-2-甲氧基吡啶 (1 当量, 0.80mmol, 0.15g) 加入到碘化铜 (0.05 当量, 0.04mmol, 7.6mg) 在 DMF (8mL) 中的搅拌溶液中。然后加入 1-乙炔基-3-甲氧基苯 (1.1 当量, 0.88mmol, 0.12g) 并且用微波加热混合物 (120 $^\circ\text{C}$ / 25 分钟), 室温下搅拌过夜。将所得溶液倒入水中, 用 AcOEt 萃取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 减压过滤并蒸发。用戊烷/ Et_2O 98/2 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 得到无色油状的 5-(3-甲氧基苯乙炔基)-2-甲氧基吡啶 (0.64mmol, 154mg, 81%)。

[0786] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 5.13 分钟; MS $m/z\text{ES}^+$ = 240。

[0787] 步骤 2: 2-甲氧基-5-(2-(3-甲氧苄基)乙基)吡啶

[0788] 根据方案 8 步骤 2: 在室温、 H_2 保护和大气压下, 搅拌 5-(3-甲氧基苯乙炔基)-2-甲氧基吡啶 (1 当量, 0.64mmol, 154mg) 和 Pd/C (15mg) 的 MeOH (10mL) 悬液过夜。然

后通过硅藻土垫过滤所得的混合物并用 MeOH 洗涤。减压浓缩滤液,得到无色油状的 2-甲氧基-5-(2-(3-甲氧苯基)乙基)吡啶 (0.49mmol, 0.12g, 77%)。

[0789] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.66 分钟;MS m/zES⁺ = 244。

[0790] 步骤 3:5-(3-甲氧基苯乙基)-1-(4-氯-3-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮

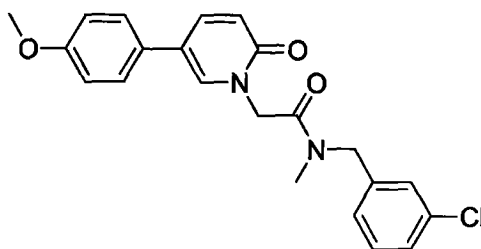
[0791] 根据方案 8 步骤 3:根据实施例 6 步骤 2 中描述的步骤由 2-甲氧基-5-(2-(3-甲氧苯基)乙基)吡啶 (1 当量, 0.25mmol, 0.06g) 和 4-氯-3-氟苄溴 (2 当量, 0.49mmol, 0.11g) 制备标题化合物。反应条件:100℃下 12 小时。通过快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25gSiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2) 纯化所得的黑褐色油,得到黄色油状的 5-(3-甲氧基苯乙基)-1-(4-氯-3-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮 (0.14mmol, 55.0mg, 60%)。

[0792] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.68 分钟;MS m/zES⁺ = 372, 374;

[0793] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 2.65(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.79(t, J = 7.4Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.98(s, 2H), 6.59(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.60-6.65(2H), 6.72-6.75(m, 1H), 6.79-6.82(m, 1H), 6.90-6.94(m, 1H), 6.99(d, J = 2.0Hz and 9.6Hz, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 7.23(dd, J = 2.5Hz and 9.2Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 1H)。

[0794] 实施例 14:N-(3-氯苄基)-2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)-N-甲基乙酰胺 (最终化合物 5-24)

[0795]



[0796] 步骤 1:2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯

[0797] 根据方案 9 步骤 1:根据实施例 1 步骤 2 中描述的步骤由 5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 3.73mmol, 0.75g, 实施例 7 步骤 1) 和溴乙酸乙酯 (1.2 当量, 4.47mmol, 0.50mL) 制备标题化合物。在 60℃下搅拌反应 12 小时。减压过滤并浓缩反应得到黄色油。通过二异丙醚粉碎该产物,得到白色固体状的 2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (3.38mmol, 0.97g, 91%)。

[0798] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.53 分钟;MS m/z(CI) [MH]⁺ = 288。

[0799] 步骤 2:2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸

[0800] 根据方案 9 步骤 2:在 0℃下,向 2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (1 当量, 3.38mmol, 0.97g) 在水/EtOH(1:1, 20mL) 中的溶液中添加氢氧化锂 (10 当量, 33.8mmol, 1.44g)。然后将反应升温到室温并搅拌 2 小时。然后将反应冷却到 0℃并用 1M HCl 溶液酸化到 pH = 2。减压过滤所得的沉淀,得到白色固体状的 2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸 (2.56mmol, 0.66g, 76%)。

[0801] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 2.89 分钟;MS m/z(CI) [MH]⁺ = 260。

[0802] 步骤3:N-(3-氯苄基)-2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)-N-甲基-乙酰胺

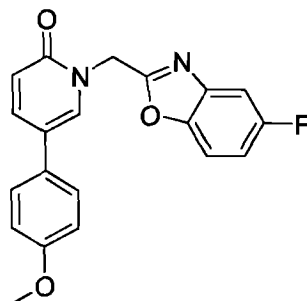
[0803] 根据方案9步骤3:室温下,向(3-氯苄基)-N-甲基甲酰胺(1当量,0.19mmol,0.03g)、2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸(1当量,0.19mmol,0.05g)和羟基苯并三唑(1.1当量,0.21mmol,0.03g)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加EDCI·HCl(1.5当量,0.29mmol,55mg)。室温下搅拌该反应12小时,然后用AcOEt稀释。盐水洗涤该反应,萃取有机相(×3)。干燥合并的有机级分(Na₂SO₄),减压过滤并浓缩。用CH₂Cl₂/AcOEt(50/50)作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱10gSiO₂)纯化粗产物,得到黄色油状的N-(3-氯苄基)-2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基-乙酰胺(0.11mmol,44mg,57%)。

[0804] LC(XTerra RP₁₈,3.5μm,3.0×50mm柱):RT=4.06分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=397,399;

[0805] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)mixture 2:1 of isomers δ 2.79(s, 3Hb), 3.05(s, 3Ha), 3.77(s, 3Ha, 3Hb), 4.54(s, 2Ha), 4.70(s, 2Hb), 4.93(s, 2Hb), 4.93(s, 2Ha), 6.47(d, J=9.5Hz, 1Hb), 6.49(d, J=9.5Hz, 1Ha), 7.00(d, J=8.5Hz, 2Ha, 2Hb), 7.23(d, J=7.6Hz, 1Ha), 7.30-7.35(m, 2Ha, 2Hb), 7.35-7.41(m, 1Ha, 2Hb), 7.41-7.51(m, 2Ha, 2Hb), 7.82(dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1Ha, 1Hb), 7.96(d, J=2.5Hz, 1Ha), 7.98(d, J=2.5Hz, 1Hb).

[0806] 实施例15:1-((5-氟苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物4-51)

[0807]



[0808] 根据方案10方法A:在1小时内,将PPh₃(3当量,1.04mmol,0.27g)在1:1乙腈/吡啶(3mL)中的溶液逐滴加入到2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸(1当量,0.35mmol,0.09g,实施例14步骤2)、2-氨基-4-氟苯酚(1当量,0.35mmol,0.04g)、Et₃N(3当量,1.04mmol,0.15mL)和CCl₄(4当量,1.39mmol,0.13mL)在1:1乙腈/吡啶(3mL)中的混合物中。室温下搅拌反应混合物2天。减压除去溶剂并将剩余物溶解在CH₂Cl₂和NH₄OH中。用CH₂Cl₂萃取水相3次。用盐水洗涤洗合并的有机级分,Na₂SO₄干燥,减压过滤并浓缩。用CH₂Cl₂/AcOEt 90/10作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱15g SiO₂)纯化粗产物,得到褐色固体状的1-((5-氟苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.06mmol,0.02g,16%)。

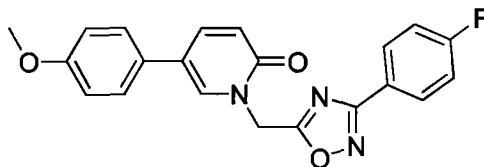
[0809] M.p.:115 °C;Rf=0.21(CH₂Cl₂/AcOEt 90/10);LC(XTerra RP₁₈,3.5μm,3.0×50mm柱):RT=4.06分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=351;

[0810] ¹H NMR(500MHz,

CDCl_3) δ 3.84(s, 3H), 5.46(s, 2H), 6.74(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05–7.12(m, 1H), 7.35(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.40(dd, $J = 8.3\text{Hz}$ and 2.6Hz , 1H), 7.46(dd, $J = 9.1\text{Hz}$ and 4.2Hz , 1H), 7.58(d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J = 9.5\text{Hz}$ and 2.6Hz , 1H).

[0811] 实施例 16 : 1-((3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 4-42)

[0812]



[0813] 根据方案 10 方法 B : 室温下搅拌 2-(5-(4-甲氧苯基)-2-氧吡啶-1(2H)-基)乙酸 (1 当量, 0.23mmol, 60mg, 实施例 14 步骤 2)、4-氟苯基酰胺脒 (1.2 当量, 0.28mmol, 43mg)、1-羟基苯并三唑 (1 当量, 0.23mmol, 35mg)、EDCI·HCl (1.5 当量, 0.35mmol, 67mg) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物 12 小时, 然后在 100°C 加热 3 天。将该溶液倒入盐水和 AcOEt 中并且用 AcOEt 萃取水相 2 次。合并的有机级分用盐水洗涤 1 次, Na_2SO_4 干燥, 减压过滤并浓缩。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 15g SiO_2) 纯化粗产物, 得到黄色固体状的标题化合物 (0.12mmol, 44mg, 50%)。

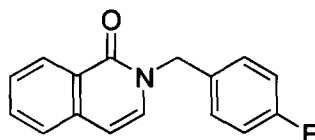
[0814] M. p. : 123°C ; $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10); LC (XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $RT = 4.39$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 378$;

[0815]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 3.85(s, 3H), 5.46(s, 2H), 6.73(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.13–7.18(m, 2H), 7.36(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.53(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J = 9.5\text{Hz}$ and 2.3Hz , 1H), 8.05–8.08(m, 2H).

[0816] 实施例 17 : 2-(4-氟苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (最终化合物 13-01)

[0817]



[0818] 根据方案 11 : 在 0°C 下, 向 NaHMDS (2 当量, 3.00mmol, 0.50g) 在 THF (3mL) 中的溶液中添加溶解在 THF (3mL) 和 DMF (5mL) 中的异喹啉-1(2H)-酮 (1 当量, 1.00mmol, 0.20g)。在 0°C 下搅拌该反应混合物 10 分钟, 然后冷却到 -70°C 。将 1-(溴甲基)-4-氟苯 (4 当量, 4.00mmol, 0.80g) 加入到一部分反应混合物中。将反应混合物升温到室温, 持续 1 小时。结束时, 真空浓缩反应混合物并在水和 AcOEt 之间分配粗剩余物, 用 AcOEt 萃取水层。相继用水 ($2\times 30\text{mL}$)、HCl (1M, $2\times 30\text{mL}$)、盐水 ($2\times 20\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, Na_2SO_4 干燥, 减压过滤并蒸发得到黄色油。用环己烷/AcOEt 80/20 作为洗脱剂, 通过硅胶纯化粗产物, 得到白色固体状的 2-(4-氟苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (0.70mmol, 0.26g, 74%)。

[0819] M. p. : 107°C ; LC (XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $RT = 3.76$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 254$;

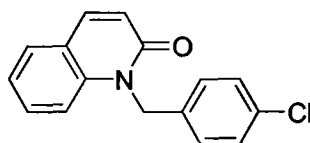
[0820]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.16(s, 2H), 6.67(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.14–7.18(m, 2H), 7.37–7.39(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.60(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.66(m, 1H),

7.71 (m, 1H), 8.23 (m, 1H).

[0821] 实施例 18 : 1-(4-氯苄基)喹啉-2(1H)-酮 (最终化合物 15-04)

[0822]



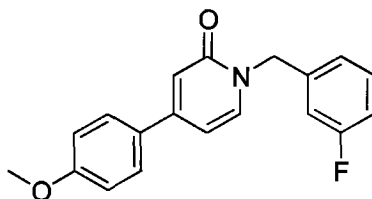
[0823] 根据方案 12 : 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤由喹啉-2-醇 (1 当量, 0.69mmol, 0.10g) 和 1-(溴甲基)-4-氯苯 (1.5 当量, 1.03mmol, 0.21g) 制备标题化合物。反应条件 : 回流 17 小时。用纯 CH_2Cl_2 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱纯化剩余物, 得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)喹啉-2(1H)-酮 (0.55mmol, 0.15g, 79%)。

[0824] M. p. : 139 °C ; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.40 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 270, 272.

[0825] ¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.52 (s, 2H), 6.80 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.13-7.24 (4H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 1.5Hz and 7.9Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.5Hz, 1H).

[0826] 实施例 19 : 1-(3-氟苄基)-4-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 11-03)

[0827]



[0828] 步骤 1 : 1-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)吡啶-2(1H)-酮

[0829] 根据方案 13 步骤 1 : 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤由吡啶-2,4-二醇 (1 当量, 2.52mmol, 0.28g) 和 1-(溴甲基)-3-氟苯 (3 当量, 7.56mmol, 0.93mL) 制备标题化合物。反应条件 : 在 DMF 中回流 17 小时。通过硅胶快速色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 1-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (0.95mmol, 0.29g, 36%)。

[0830] M. p. : 121 °C ; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.33 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 328 ;

[0831] ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (d, 1H, J=7.88Hz) ; 7.47-7.42 (m, 1H) ; 7.40-7.38 (m, 1H) ; 7.28-7.26 (m, 2H) ; 7.18 (m, 1H) ; 7.10-7.07 (m, 3H) ; 6.08-6.06 (dd, 1H, J = 2.8Hz, J = 7.56Hz) ; 5.93 (d, 1H, J = 2.83Hz) ; 5.09 (s, 2H) ; 5.02 (s, 2H).

[0832] 步骤 2 : 1-(3-氟苄基)-4-羟基吡啶-2(1H)-酮

[0833] 根据方案 13 步骤 2 : 将 1-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.95mmol, 0.29g) 和 Pd/C (0.3 当量, 0.29mmol, 30.3mg) 在 MeOH (3mL) 中的悬液进行加氢直到完全 (30 分钟)。通过硅藻土过滤悬液, 真空浓缩滤液, 得到白色粉末状的 1-(3-氟苄基)-4-羟基吡啶-2(1H)-酮 (0.75mmol, 0.16g, 79%)。

[0834] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 2.88 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ =

220。

[0835] 步骤 3 : 1-(3-氟苄基)-1,2-二氢-2-氧吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

[0836] 根据方案 13 方法 B : 在 -78°C 下, 向 1-(3-氟苄基)-4-羟基吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 1.00mmol, 0.30g) 和吡啶 (3 当量, 4.00mmol, 0.30mL) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐 (2 当量, 3.00mmol, 0.50mL) 溶液。使该溶液升温到室温并进一步搅拌 1 小时。用冷水终止混合物。并且用 CH_2Cl_2 萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 减压过滤并蒸发, 得到粘性油状的粗产物 1-(3-氟苄基)-1,2-二氢-2-氧吡啶-4-基三氟甲磺酸酯 (0.90mmol, 0.41g, 90%)。该粗产物不需要进一步纯化直接用于下一步。

[0837] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.34 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 352。

[0838] 步骤 4 : 1-(3-氟苄基)-4-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

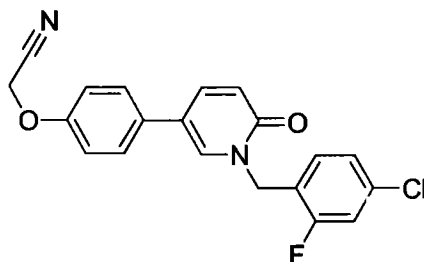
[0839] 根据方案 13 方法 C : 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤由 1-(3-氟苄基)-1,2-二氢-2-氧吡啶-4-基三氟甲磺酸酯 (1 当量, 0.28mmol, 0.10g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量, 0.43mmol, 65mg) 制备标题化合物。用环己烷/AcOEt 70/30 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱纯化粗产物, 得到白色固体状的标题化合物 (0.17mmol, 52mg, 59%)。

[0840] M. p. : 114°C ; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.18 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 310 ;

[0841] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.80 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 2.1Hz and 7.2Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 2.1Hz and 6.8Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.1Hz, 1H)。

[0842] 实施例 20 : 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-苯氧基)乙腈 (最终化合物 6-46)

[0843]



[0844] 步骤 1 : 1-(2-氟-4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

[0845] 根据方案 3 方法 A : 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤由 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 16.4mmol, 5.20g, 实施例 1 步骤 2) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量, 25.0mmol, 3.80g) 制备标题化合物。用 CH_2Cl_2 /AcOEt 95/5 到 80/20 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱纯化粗产物, 得到白色固体状的 1-(2-氟-4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮 (16.4mmol, 5.64g, 100%)。

[0846] Rf = 0.29 (CH_2Cl_2 /AcOEt 90/10) ; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.58 分钟 ; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 344, 346。

[0847] 步骤 2 : 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苄基)吡啶-2(1H)-酮

[0848] 根据方案 14 步骤 1 : 在 -50°C 下, 将 BBr_3 (4 当量, 65.6mmol, 6.56mL) 加入到

1-(2-氟-4-氯苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (16.4mmol, 5.64g) 的 CH_2Cl_2 溶液中。在 -40°C 下搅拌反应混合物 1.5 小时, 室温下过夜, 然后在 -30°C 下加入 BBr_3 (20mL) 并在室温下搅拌反应混合物 4 小时。将反应混合物冷却到 -40°C 然后逐滴加入 MeOH (50mL) 并在室温下继续搅拌粗混合物。蒸发后, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 通过硅胶色谱 (300g SiO_2) 纯化粗混合物, 得到橙色固体状的 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮 (14.9mmol, 4.80g, 83%)。

[0849] M. p. : 207°C ; LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 3.67 分钟 ; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 330$;

[0850] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.16 (s, 2H), 6.47 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=2.1\text{Hz}$ and 8.7Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.45 (dd, $J=2.1\text{Hz}$ and 10.1Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=2.7\text{Hz}$ and 9.5Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 9.51 (s, 1H).

[0851] 步骤 3 : 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-苯氧基)乙腈

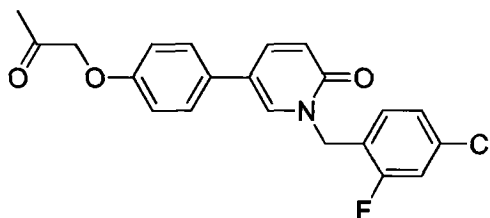
[0852] 根据方案 14 方法 A : 在 180°C 下微波加热 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 1.21mmol, 0.40g)、 K_2CO_3 (10 当量, 12.1mmol, 1.68g) 和 2-溴乙腈 (1 当量, 1.21mmol, 0.15g) 在乙腈 (10mL) 中的悬液 5 分钟。过滤反应混合物, 浓缩滤液并将所得的粗剩余物溶解在 CH_2Cl_2 中。用水洗涤有机相, MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗油, 然后在乙腈中粉碎, 得到白色固体状的 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)-苯氧基)乙腈 (0.51mmol, 0.19g, 42%)。

[0853] M. p. : 160°C ; LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.20 分钟 ; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 369, 371$;

[0854] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.19 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.52 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=2.0\text{Hz}$ and 8.4Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=2.0\text{Hz}$ and 10.1Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.86 (dd, $J=2.7\text{Hz}$ and 9.5Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H).

[0855] 实施例 21 : 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氧丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 6-40)

[0856]



[0857] 根据方案 14 方法 A : 在 110°C 下微波加热 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.61mmol, 0.20g, 实施例 20 步骤 2)、 K_2CO_3 (10 当量, 6.10mmol, 0.84g) 和氯丙酮 (4 当量, 2.43mmol, 0.20mL) 在 THF (10mL) 中的悬液 30 分钟。过滤并蒸发后, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化

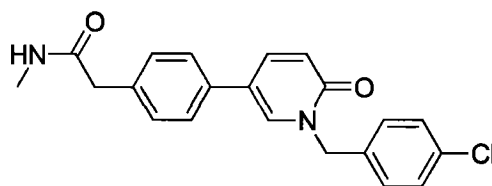
所得的粗油,然后用 Et_2O 洗涤,干燥得到白色固体状的 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氧代丙氧基)苄基)吡啶-2(1H)-酮 (0.12mmol, 46mg, 20%)。

[0858] M. p. :127 °C ;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱) :RT = 4.02 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 386, 388 ;

[0859] ¹H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.16(s, 3H), 4.83(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.50(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.93-7.02(m, 2H), 7.15-7.24(m, 1H), 7.27(dd, J = 2.1Hz and 8.7Hz, 1H), 7.42-7.51(3H), 7.83(dd, J = 2.4Hz and 9.3Hz, 1H), 8.11(d, J = 2.4Hz, 1H).

[0860] 实施例 22 :2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)-苄基)-N-甲基乙酰胺 (最终化合物 2-44)

[0861]



[0862] 步骤 1 :2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)-苄基)乙酸

[0863] 根据方案 3 方法 A :根据实施例 2 步骤 2,由 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.67mmol, 0.20g, 实施例 2 步骤 1) 和 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基)乙酸 (1.5 当量, 1.00mmol, 0.26g) 制备标题化合物。反应条件 :90°C 下 4.5 小时。将反应混合物酸化然后用 AcOEt 萃取。用盐水洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2 , AcOEt/MeOH 95/5) 纯化剩余物, 得到白色固体状的标题化合物 (0.24g, 100%)。

[0864] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱) :RT = 3.53 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 354, 356。

[0865] 步骤 2 :2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)-苄基)-N-甲基乙酰胺

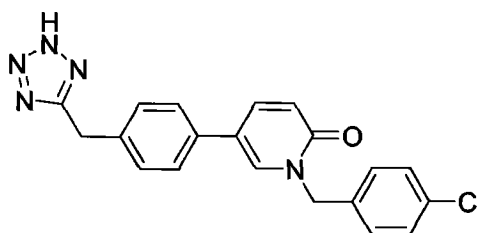
[0866] 方案 15 方法 B :根据实施例 14 步骤 3,由 2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)-苄基)乙酸 (1 当量, 0.10mmol, 50mg) 和甲胺 (2M 在 MeOH 中, 0.10mmol, 0.07mL) 制备标题化合物。然后通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 50/50) 纯化, 得到白色固体状的标题化合物 (0.07mmol, 34mg, 66%)。

[0867] M. p. :183 °C ;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱) :RT = 3.32 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 367, 369 ;

[0868] ¹H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.56(d, J = 4.6Hz, 3H), 3.36(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.52(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.33-7.45(4H), 7.49(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.83(dd, J = J = 2.6Hz, 9.45Hz, 1H), 7.92-8.01(m, 1H), 8.24(d, J = 2.6Hz, 1H).

[0869] 实施例 23 :5-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)-苄基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 2-51)

[0870]



[0871] 步骤1: 2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)苯基)乙腈

[0872] 根据方案3方法A:如实施例2步骤2所述,用4-(氰甲基)苯基硼酸(1.5当量,0.50mmol,80.9mg)和1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮(1当量,0.33mmol,0.10g,实施例2步骤1)作为底物合成标题化合物。用CH₂Cl₂/AcOEt,通过硅胶快速色谱(AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO₂)纯化粗产物,得到黄色固体状的2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)苯基)乙腈(0.33mmol,110mg,98%)。

[0873] M. p.: 172 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.18 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 335, 337。

[0874] 步骤2: 5-(4-((2H-四唑-5-基)甲基)苯基)-1-(4-氯苄基)吡啶-2(1H)-酮

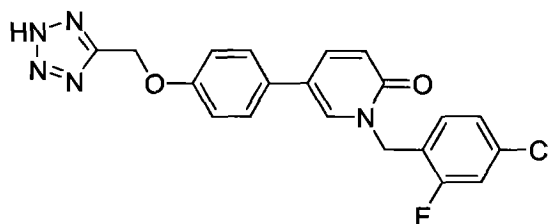
[0875] 根据方案15方法D:在氮气保护和110°C下,加热2-(4-(1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧吡啶-3-基)苯基)乙腈(1当量,0.24mmol,0.08g),并与在甲苯(4mL)中的二丁基氧化锡(0.22当量,0.05mmol,0.01g)和叠氨基三甲基甲硅烷(6.0当量,1.43mmol,0.19mL)一起过夜。在真空下过滤该悬液并浓缩滤液。用MeOH/AcOEt 20/80作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO₂)纯化粗产物,并在二异丙醚中重结晶得到白色固体状的标题化合物(0.09mmol,35mg,39%)。

[0876] M. p.: 231 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 3.56 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 376, 378;

[0877] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.99(s, 2H), 5.13(s, 2H), 6.48(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.35-7.40(4H), 7.42(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.80(dd, J = 2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.21(d, J = 2.5Hz, 1H)。

[0878] 实施例24: 5-(4-((2H-四唑-5-基)甲氧基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物6-65)

[0879]



[0880] 根据方案15方法D:根据实施例23步骤2描述的步骤,由2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙腈(1当量,0.35mmol,0.13g,实施例20步骤3)制备标题化合物。用CH₂Cl₂/MeOH 95/5作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO₂)纯化粗产物,然后在Et₂O中粉碎,得到白色固体状的5-(4-((2H-四唑-5-基)甲氧基)苯基)-1-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2(1H)-酮(85 μmol, 35mg, 24%)。

[0881] M. p.: 197 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 3.57 分钟; MS m/z

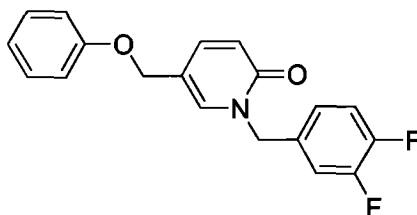
z (CI) $[MH]^+ = 412, 414$;

[0882]

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3.00–3.60 (br. s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.11–7.17 (m, 2H), 7.18–7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 2.0$ Hz and 8.4Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.0$ Hz and 10.2Hz, 1H), 7.47–7.60 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 2.7$ Hz and 9.5Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

[0883] 实施例 25 : 1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯氧基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 16-03)

[0884]



[0885] 步骤 1 : (6-甲氧基吡啶-3-基) 甲醇

[0886] 根据方案 16 方法 A : 在 0°C 下, 搅拌 6-甲氧基烟酰醛 (1 当量, 2.19mmol, 0.30g) 和 $LiAlH_4$ (0.5 当量, 1.05mmol, 0.04g) 在 THF (10mL) 中的溶液 30 分钟, 并在室温下过夜。添加 AcOEt 后, 用水稀释反应混合物。用饱和 NH_4Cl 溶液洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。用 CH_2Cl_2 /AcOEt 80/20, 通过硅胶色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化所得的粗剩余物, 得到灰白色油状的 (6-甲氧基吡啶-3-基) 甲醇 (1.80mmol, 0.26g, 90%)。

[0887] LC (XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 1.86 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 140$ 。

[0888] 步骤 2 : 2-甲氧基-5-(苯氧基甲基)吡啶

[0889] 根据方案 16 方法 A : 将苯酚 (1.5 当量, 2.80mmol, 0.26g)、 PPh_3 (2 当量, 3.70mmol, 1.20g) 和 DEAD (2 当量, 3.70mmol, 1.60g) 加入到 (6-甲氧基吡啶-3-基) 甲醇 (1 当量, 1.87mmol, 0.26g) 的 THF (6mL) 溶液中。室温下搅拌反应混合物过夜。溶剂蒸发后, 用水稀释反应混合物。用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。用环己烷/AcOEt 85/15、通过硅胶色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化所得的粗剩余物, 得到灰白色油状的 2-甲氧基-5-(苯氧基甲基)吡啶 (0.93mmol, 0.20g, 49%)。

[0890] LC (XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.46 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 216$ 。

[0891] 步骤 3 : 1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯氧基甲基)吡啶-2(1H)-酮

[0892] 根据方案 16 方法 A : 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤, 由 2-甲氧基-5-(苯氧基甲基)吡啶 (1 当量, 0.46mmol, 0.10g) 和 4-(溴甲基)-1,2-二氟苯 (3 当量, 1.39mmol, 0.18mL) 制备标题化合物。反应条件 : 在 DMF (5mL) 中回流 3 天。用 CH_2Cl_2 /AcOEt 90/10, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗油, 然后在二异丙醚中重结晶, 得到白色固体状的 1-(3,4-二氟苄基)-5-(苯氧基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.14mmol, 0.04g, 29%)。

[0893] M. p. : 89°C; LC (XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 4.29 分钟; MS m/z (CI) $[MH]^+ = 328$;

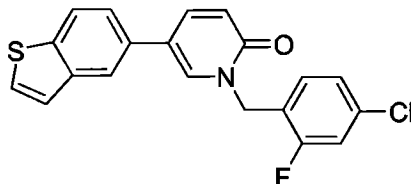
[0894]

1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 4.80 (s, 2H), 5.06 (s,

2H), 6.45 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 2.5\text{Hz}$ and 9.3Hz , 1H), 7.99 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H).

[0895] 实施例 26: 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 6-69)

[0896]



[0897] 步骤 1: 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0898] 根据方案 17 步骤 1: 在氮气保护下, 向 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 1.26mmol, 0.40g, 实施例 1 步骤 2) 的脱气二噁烷 (20mL) 溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (dioxaborolane) (1.3 当量, 1.64mmol, 0.42g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.03 当量, $38\mu\text{mol}$, 28mg)、dppf (0.06 当量, $76\mu\text{mol}$, 42mg) 和 KOAc (3 当量, 3.79mmol, 0.37g)。80℃ 下搅拌反应混合物 4 小时并用水终止, 用 AcOEt 萃取水相。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 得到灰白色油状的 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (0.74mmol, 0.27g, 59%)。

[0899] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱): RT = 3.03 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 364, 366$ 。

[0900] 步骤 2: 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(苯并[b]噻吩-5-基)吡啶-2(1H)-酮

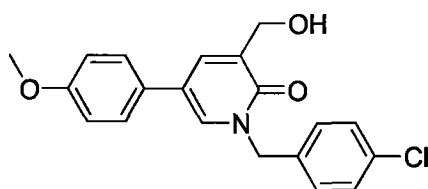
[0901] 根据方案 17 步骤 2: 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤, 由 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 1.26mmol, 0.40g) 和 5-溴苯并[b]噻吩 (1.5 当量, 0.29mmol, 0.06g) 制备标题化合物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 然后在二异丙醚/戊烷中结晶, 得到白色固体状的标题化合物 ($17\mu\text{mol}$, 6.4mg, 9%)。

[0902] M. p.: 110 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱): RT = 5.03 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 370, 372$;

[0903] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.21 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 1.8\text{Hz}$ and 8.6Hz , 1H), 7.80 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7\text{Hz}$ and 9.4Hz , 1H), 8.05 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H).

[0904] 实施例 27: 1-(4-氯苄基)-3-(羟甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 9-08)

[0905]



[0906] 步骤1:1-(4-氯苄基)-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0907] 根据方案1步骤2:根据实施例1步骤2描述的步骤,由5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(1当量,10.0mmol,3.00g)和1-(溴甲基)-4-氯苯(1.5当量,20.0mmol,4.00g)制备标题化合物。反应条件:在THF/DMF(2:1,300mL)中和50℃下3小时。用CH₂Cl₂/AcOEt 85/15作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充130g柱SiO₂)纯化粗产物,然后在Et₂O中重结晶,得到白色固体状的标题化合物(9.00mmol,4.17g,90%)。

[0908] LC(XTerra RP₁₈,3.5μm,3.0×50mm柱):RT=4.05分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=357,359。

[0909] 步骤2:1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)-2-氧-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0910] 根据方案3方法A:根据实施例1步骤3描述的步骤由1-(4-氯苄基)-5-溴-2-氧-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(1当量,7.00mmol,2.50g)和4-甲氧苄基硼酸(1.5当量,11.0mmol,1.60g)制备标题化合物。反应条件:80℃下4小时。用CH₂Cl₂/AcOEt 80/20,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱80g SiO₂)纯化粗产物,然后在Et₂O/戊烷中重结晶,得到浅褐色固体状的1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(5.74mmol,2.22g,82%)。

[0911] LC(XTerra RP₁₈,3.5μm,3.0×50mm柱):RT=4.38分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=384,386。

[0912] 步骤3:1-(4-氯苄基)-3-(羟甲基)-5-(4-甲氧苄基)吡啶-2(1H)-酮

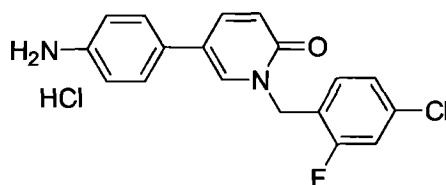
[0913] 根据方案18:在-78℃下,向1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(1当量,0.52mmol,0.20g)的Et₂O(7mL)溶液中添加DIBAL(3当量,1.60mmol,1.11g)。反应在-78℃下搅拌30分钟并在0℃下搅拌1小时。然后将反应升温到室温并用饱和NH₄Cl水溶液终止反应。水相用AcOEt萃取3次,用水洗涤合并的有机级分2次,Na₂SO₄干燥,减压过滤并浓缩。用CH₂Cl₂/AcOEt 80/20作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充50g柱SiO₂)纯化粗产物,然后在戊烷/Et₂O中重结晶,得到浅褐色固体状的标题化合物(0.04mmol,16.0mg,9%)。

[0914] M.p.:128℃;LC(XTerra RP₁₈,3.5μm,3.0×50mm柱):RT=3.98分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=356,358;

[0915] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.77(s, 3H), 4.37(d, J=5.8Hz, 2H), 5.12-5.19(3H), 7.00(d, J=8.9Hz, 2H), 7.35-7.43(m, 4H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.72-7.76(m, 1H), 8.07-8.10(m, 1H)。

[0916] 实施例28:1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-氨苄基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(最终化合物6-23)

[0917]



[0918] 步骤1:4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0919] 根据方案19步骤1:根据实施例1步骤3描述的步骤,由1-(4-氯-2-氟苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮(1当量,2.81mmol,0.89g,实施例1步骤2)和4-(叔丁氧羰基)氨基苯基硼酸(1.5当量,4.20mmol,1.00g)制备标题化合物。反应条件:80℃下2小时。通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱50g SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 90/10)纯化粗产物,用乙腈洗涤所得的褐色固体,得到浅褐色固体状的4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(2.11mmol,0.90g,75%)。

[0920] M. p.:208℃;LC(XTerra RP₁₈, 3.5μm, 3.0×50mm柱):RT=4.82分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=429,431。

[0921] 步骤2:1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐

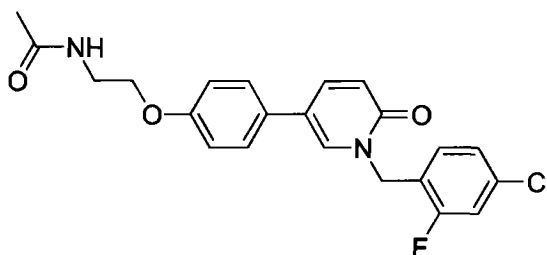
[0922] 根据方案19步骤2:在0℃下,将HCl/二噁烷(10当量,4M,5.00mL)加入到4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(1当量,2.00mmol,1.00g)的MeOH(20mL)溶液中。80℃下搅拌该反应2天。然后浓缩溶剂并添加Et₂O。过滤固体并干燥得到浅褐色固体状的1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(1.78mmol,0.76g,89%)。

[0923] M. p.:266℃;LC(XTerra RP₁₈, 3.5μm, 3.0×50mm柱):RT=3.18分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=329,331;

[0924] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.10-3.70(brs, 3H), 5.19(s, 2H), 6.53(d, J=9.5Hz, 1H), 7.16-7.24(m, 1H), 7.24-7.37(3H), 7.46(dd, J=1.8Hz and 10.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.2Hz, 2H), 7.87(dd, J=2.6Hz and 9.5Hz, 1H), 8.23(s, 1H)。

[0925] 实施例29:N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)乙酰胺(最终化合物6-53)

[0926]



[0927] 步骤1:2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0928] 根据实施例25步骤2描述的步骤,由1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮(1当量,0.60mmol,0.20g,实施例20步骤2)和2-羟乙基氨基甲酸叔丁酯(1.5当量,0.90mmol,0.10g)制备标题化合物。粗产物在戊烷/Et₂O中结晶,随后通过硅

胶色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 50g SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 80/20) 纯化, 得到黄色油状的 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.40mmol, 0.19g, 66%)。

[0929] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.73 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 473, 475。

[0930] 步骤 2: 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

[0931] 根据方案 19 步骤 2: 根据实施例 28 步骤 2 描述的步骤, 由 2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (1 当量, 0.40mmol, 0.19g) 制备标题化合物。反应条件: 室温下过夜。用 Et₂O 粉碎后, 得到白色固体状的 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.40mmol, 0.16g, 100%)。

[0932] M. p.: 226 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 2.63 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 373, 375。

[0933] 步骤 3: N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)乙酰胺

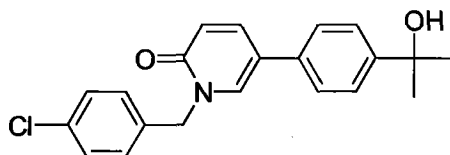
[0934] 根据方案 19 步骤 3: 在 0°C 下, 向 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.18mmol, 0.07g) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中添加 Et₃N (6 当量, 1.10mmol, 0.15mL), 30 分钟后添加乙酰氯 (1.5 当量, 0.27mmol, 19 μL)。室温下搅拌反应混合物 1 小时。用水终止反应混合物并用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 70/30) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 N-(2-(4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯氧基)乙基)乙酰胺 (0.08mmol, 0.04g, 47%)。

[0935] M. p.: 153 °C; LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 3.51 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 415, 417;

[0936] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.16 (s, 3H), 3.99 (t, J = 5.6Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 2.8Hz and 9.5Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, 1H)。

[0937] 实施例 30: 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-羟丙-2-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 2-15)

[0938]



[0939] 步骤 1: 1-(4-氯苄基)-5-(4-乙酰苯基)吡啶-2(1H)-酮

[0940] 根据方案 3 方法 A: 根据实施例 2 步骤 2 描述的步骤, 由 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (实施例 2 步骤 1) 和 4-乙酰基苯基硼酸制备标题化合物。反应条件: 80°C 下 4 小时。用 CH₂Cl₂/AcOEt 50/50 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂) 纯化粗产物, 得到黄色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-(4-乙酰苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.29mmol, 0.10g, 86%)。

[0941] M. p. :162 °C ;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱) :RT = 4.21 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 338, 340 ;

[0942] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.58(s, 3H), 5.17(s, 2H), 6.55(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.37-7.42(4H), 7.74(d, J = 2.6Hz, 2H), 7.95(dd, J = 2.6Hz and 9.4Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.6Hz, 2H), 8.45(d, J = 2.6Hz, 1H).

[0943] 步骤 2 :1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-羟丙-2-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

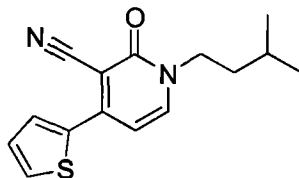
[0944] 根据方案 20 :在 -50 °C 下,向 1-(4-氯苄基)-5-(4-乙酰苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.20mmol, 80mg) 的 THF(5mL) 溶液中添加甲基溴化镁 (3M, 1.3 当量, 0.30mmol, 0.04g), 并且在 -50 °C 下搅拌反应 1 小时。用饱和的 NH₄Cl 水溶液终止反应。将反应升温到室温, 用 AcOEt 稀释并萃取有机相 (×3)。合并的有机级分用 Na₂SO₄ 干燥, 减压过滤并浓缩。用 CH₂Cl₂/AcOEt 80/20, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂) 纯化粗产物, 从戊烷 /Et₂O 中结晶得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-羟丙-2-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.08mmol, 30mg, 36%)。

[0945] M. p. :157 °C ;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱) :RT = 3.86 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 354, 356。

[0946] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.42(s, 6H), 5.05(s, 1H), 5.15(s, 2H), 6.52(d, J = 9.7Hz, 1H), 7.32-7.43(m, 4H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.84(dd, J = 1.8Hz, 9.5Hz, 1H), 8.22(d, J = 1.8Hz, 1H)。

[0947] 实施例 31 :1,2-二氢-1-异戊基-2-氧-4-(噻吩-2-基)吡啶-3-腈 (最终化合物 10-28)

[0948]



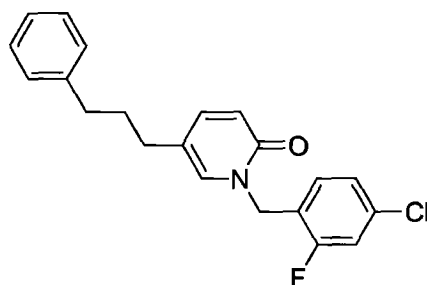
[0949] 根据方案 21 :根据实施例 1 步骤 2, 由 1,2-二氢-2-氧-4-(噻吩-2-基)吡啶-3-腈 (1 当量, 0.50mmol, 0.10g) 和 1-溴-3-甲基丁烷 (1.5 当量, 0.70mmol, 0.10g) 制备标题化合物。反应条件 :乙腈 (10mL) 中 60 °C 下 17 小时。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25gSiO₂, 环己烷 /AcOEt 80/20) 纯化粗产物, 从戊烷 /Et₂O 中重结晶得到黄色固体状的标题化合物 (88mg, 0.30mmol, 65%)。

[0950] M. p. :123 °C ;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱) :RT = 4.29 分钟 ;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 273 ;

[0951] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0.92(d, J = 5.6Hz, 6H), 1.48-1.63(m, 3H), 3.90-4.02(m, 2H), 6.72(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.96-8.04(m, 2H), 8.08(d, J = 7.2Hz, 1H)。

[0952] 实施例 32 :1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 7-08)

[0953]



[0954] 步骤 1 : 2-甲氧基-5-(3-苯丙基)吡啶

[0955] 根据方案 22 方法 A : 在 -78°C 和氮气保护下, 向 5-溴-2-甲氧基吡啶 (1 当量, 2.70mmol, 0.50g) 的 THF (4.4mL) 溶液中逐滴加入正丁基锂 (1 当量, 2.5M 在己烷中, 2.70mmol, 1.10mL)。在 -78°C 下搅拌该反应混合物 30 分钟。并逐滴加入 1-(3-溴丙基)苯 (1 当量, 2.70mmol, 0.40mL) 的 THF (1mL) 溶液。在 -78°C 下搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后升温到室温 1 小时。在 0°C 用水终止反应, 并用 Et_2O 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压除去溶剂, 剩下橙色油。通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 15g SiO_2 , 环己烷/AcOEt 97.5/2.5) 纯化该剩余物, 得到无色半固体状的标题化合物 (0.46mmol, 0.10g, 17%)。

[0956] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 5.08 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 228$ 。

[0957] 步骤 2 : 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(3-苯丙基)吡啶-2(1H)-酮

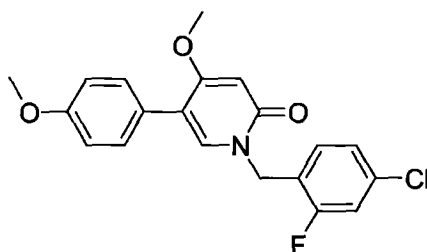
[0958] 根据方案 22 步骤 2 : 根据实施例 6 步骤 2, 由 2-甲氧基-5-(3-苯丙基)吡啶 (1 当量, 0.44mmol, 0.10g) 和 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯 (2 当量, 0.88mmol, 0.20g) 制备标题化合物。反应条件 : 90°C 下过夜。通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 SiO_2 , 环己烷/AcOEt 70/30) 纯化剩余物, 得到黄色油状的标题化合物 (75mg, 0.21mmol, 48%)。

[0959] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱) : RT = 5.07 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 356, 358$;

[0960] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.76-1.93 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.35 (9H), 7.35-7.50 (m, 1H)。

[0961] 实施例 33 : 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 9-18)

[0962]



[0963] 步骤 1 : 2,4-二甲氧基吡啶

[0964] 根据方案 23 步骤 1 : 向甲醇钠 (30% 在 MeOH 中, 2 当量, 35mmol) 溶液中添加 2-氯-4-甲氧基吡啶 (1 当量, 17.0mmol, 2.50g)。反应回流过夜。将反应冷却, 倒入水 (10mL) 中并用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10mL) 萃取。合并的有机级分用 Na_2SO_4 干燥, 减压过滤并浓缩, 得

到无色油状的 2,4-二甲氧基吡啶 (10.1mmol, 1.40g, 58%)。粗产物继续反应。

[0965] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 1.40 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 140。

[0966] 步骤 2: 5-溴-2,4-二甲氧基吡啶

[0967] 根据方案 23 步骤 2: 向 KOH (0.5 当量, 0.8mmol, 40mg) 的水 (75mL) 溶液中添加 2,4-二甲氧基吡啶 (1 当量, 2.00mmol, 0.21g) 随后逐滴加入在 1M KBr 水溶液 (75mL) 中的 Br₂ (1 当量, 2.00mmol, 0.20g)。室温下搅拌该反应 5 小时, 然后倒入水 (10mL) 中并用 CH₂Cl₂ (3×10mL) 萃取。合并的有机级分用 MgSO₄ 干燥, 减压过滤并浓缩, 得到无色油状的 5-溴-2,4-二甲氧基吡啶 (1.40mmol, 0.30g, 70%)。粗产物继续反应。

[0968] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 3.92 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 219, 221。

[0969] 步骤 3: 2,4-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶

[0970] 根据方案 23 步骤 3: 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤, 由 5-溴-2,4-二甲氧基吡啶 (1 当量, 1.40mmol, 0.30g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量, 2.10mmol, 0.32g) 制备标题化合物。用 CH₂Cl₂/MeOH 98/2, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂,) 纯化粗产物, 得到褐色油状的 2,4-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶 (1.39mmol, 0.34g, 99%)。

[0971] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 3.85 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 246, 248。

[0972] 步骤 4: 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

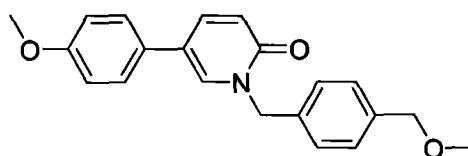
[0973] 根据方案 23 步骤 4: 根据实施例 6 步骤 2 描述的步骤, 由 2,4-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶 (1 当量, 0.20mmol, 0.05g) 和 4-氯苄基-2-氟苄溴 (1.5 当量, 0.30mmol, 68mg) 制备标题化合物。反应条件: 80℃ 下 2 天。用 CH₂Cl₂/MeOH 98/2, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂,) 纯化粗产物, 得到 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.10mmol, 36mg, 48%)。

[0974] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱): RT = 4.62 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 374, 376;

[0975] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 1H)。

[0976] 实施例 34: 1-(4-(甲氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 4-25)

[0977]



[0978] 步骤 1: 2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶

[0979] 根据方案 4 方法 B: 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤, 由 5-溴-2-甲氧基吡啶 (12.1mmol, 2.30g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (18.2mmol, 2.76g) 制备标题化合物。然后通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100/0 到 95/5) 纯化, 得到目标化合物 (1.60g, 61%)。

[0980] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.03 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 216。

[0981] 步骤 2:1-(4-(羟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[0982] 根据方案 4 步骤 1:根据实施例 6 步骤 2,由 2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶(1 当量,4.60mmol,1.00g)和(4-(溴甲基)苯基)甲醇(1.1 当量,5.10mmol,1.00g)制备标题化合物。反应条件:70℃ 5 小时并在室温下过夜。剩余物用戊烷粉碎,得到标题化合物(3.70mmol,1.20g,80%)。

[0983] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.23 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 322。

[0984] 步骤 3:1-(4-(甲氧基甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

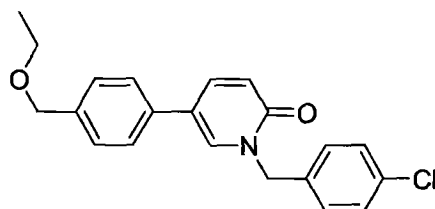
[0985] 根据方案 24 步骤 3:室温下,搅拌 1-(4-(羟甲基)苄基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(1 当量,0.25mmol,0.08g)、NaH(55%,1.5 当量,0.37mmol,18mg)和碘甲烷(3 当量,0.75mmol,0.11g)的 DMF(2mL)混合物过夜。用 AcOEt 稀释粗产物。用水洗涤有机层,Na₂SO₄ 干燥,过滤并减压蒸发。通过快速硅胶色谱(AITFlashsmart 预填充柱 5g SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99/1)纯化剩余物,得到白色固体状的标题化合物(0.14mmol,46mg,55%)。

[0986] M. p.:72℃;LC(Zorbax C₁₈, 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.92 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 336;

[0987] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.25(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.36(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.50(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.25-7.39(m, 4H), 7.49(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.80(dd, J = 2.7Hz and 9.6Hz, 1H), 8.15(d, J = 2.7Hz, 1H)。

[0988] 实施例 35:1-(4-氯苄基)-5-(4-乙氧甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 2-25)

[0989]



[0990] 步骤 1:1-(4-氯苄基)-5-(4-羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

[0991] 根据方案 25 步骤 2:根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤,由 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮(1 当量,3.30mmol,1.00g,实施例 2 步骤 1)和 4-(羟甲基)苯基硼酸(1.5 当量,5.00mmol,0.76g)制备标题化合物。反应条件:80℃下过夜。用 CH₂Cl₂/MeOH 98/2 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 70gSiO₂,)纯化粗产物,得到褐色油状的 1-(4-氯苄基)-5-(4-羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(1.72mmol,0.62g,52%)。

[0992] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.47 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 326, 328。

[0993] 步骤 2:1-(4-氯苄基)-5-(4-乙氧甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

[0994] 根据方案 25 方法 A:根据实施例 34 步骤 3 描述的步骤,由 1-(4-氯苄基)-5-(4-羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(1 当量,2.50mmol,0.80g)和碘乙烷(3 当量,7.40mmol,1.10g)制备标题化合物。用 CH₂Cl₂/MeOH 99/1 作为洗脱剂,通过硅胶快速

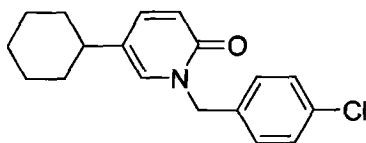
色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 5g SiO₂,) 纯化粗产物, 得到黄色固体状的 1-(4- 氯苄基)-5-(4- 乙氧甲基) 苯基) 吡啶-2(1H)- 酮 (1.02mmol, 0.36g, 41%)。

[0995] M. p. :109°C;LC(Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6×50mm 柱):RT = 4.62 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 354, 356;

[0996] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.15(t, J=6.9Hz, 3H), 3.47(q, J = 6.9Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.53(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.32-7.40(4H), 7.55(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.85(dd, J = 2.7Hz and 9.3Hz, 1H), 8.28(d, J = 2.7Hz, 1H).

[0997] 实施例 36 :1-(4- 氯苄基)-5- 环己基吡啶-2(1H)- 酮 (最终化合物 2-01)

[0998]



[0999] 步骤 1 :1-(6- 甲氧基吡啶-3- 基) 环己醇

[1000] 根据方案 26 步骤 1 :在 -78°C 和氮气保护下, 向 4- 溴-2- 甲氧基吡啶 (1 当量, 5-30mmol, 1.00g) 的无水 THF (30mL) 搅拌溶液中逐滴加入丁基锂 (1.3 当量, 2.5M 的己烷溶液, 6.90mmol, 2.8mL), 然后在 -78°C 搅拌反应 2 小时。然后 5 分钟内逐滴加入环己烷 (5 当量, 27.0mmol, 2.8mL)。在 -78°C 下搅拌反应 2 小时。然后升温到室温。继续搅拌 16 小时, 用水终止反应。反应物真空蒸发, 溶解在 CH₂Cl₂ (100mL) 中, 并用盐水 (100mL) 洗涤。萃取有机相, MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至留下黄色油。通过柱色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO₂, 纯 AcOEt) 纯化油, 得到无色油状的标题化合物 (4.10mmol, 0.86g, 78%), 该无色油静置下固化。LC(Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6×50mm 柱):RT = 3.33 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 208。

[1001] 步骤 2 :5- 环己烯基-2- 甲氧基吡啶

[1002] 根据方案 26 步骤 2 :根据实施例 4 步骤 1 描述的步骤, 由 1-(6- 甲氧基吡啶-3- 基) 环己醇 (1 当量, 1.21mmol, 0.25g) 和甲磺酰氯 (4 当量, 4.82mmol, 0.37mL) 制备标题化合物。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO₂, AcOEt/ 戊烷 30/10 到纯 AcOEt) 纯化粗剩余物, 得到无色油状的标题化合物 (0.76mmol, 0.14g, 63%)。

[1003] LC(Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6×50mm 柱):RT = 5.08 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 190。

[1004] 步骤 3 :5- 环己基-2- 甲氧基吡啶

[1005] 根据方案 26 步骤 3 :根据实施例 19 步骤 2, 由 5- 环己烯基-2- 甲氧基吡啶 (1 当量, 0.74mmol, 0.14g) 制备标题化合物。反应条件:室温下 32 小时。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 95/5) 纯化剩余物, 得到无色油状的标题化合物 (0.33mmol, 63mg, 45%)。

[1006] LC(Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6×50mm 柱):RT = 5.15 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 192。

[1007] 步骤 4 :1-(4- 氯苄基)-5- 环己基吡啶-2(1H)- 酮

[1008] 根据方案 26 步骤 4 :根据实施例 6 步骤 2, 由 5- 环己基-2- 甲氧基吡啶 (1 当量, 0.30mmol, 57mg) 和 1-(溴甲基)-4- 氯苯 (1.5 当量, 0.44mmol, 92mg) 制备标题化合物。然后通过硅胶色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 5g SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2) 纯化, 然后在戊烷

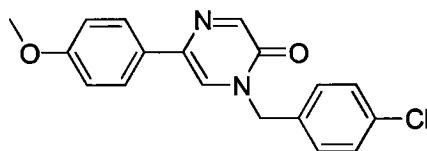
/ 二异丙醚中重结晶, 得到浅褐色固体状的标题化合物 (0.20mmol, 0.09g, 68%)。

[1009] M. p. : 72°C; LC (Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6 × 50mm 柱) : RT = 5.07 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 302, 304;

[1010] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.07-1.43 (5H), 1.63-1.86 (5H), 2.13-2.28 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.58 (d, J = 9.5Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H).

[1011] 实施例 37 : 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡嗪-2(1H)-酮 (最终化合物 12-06)

[1012]



[1013] 步骤 1 : 1-(4-氯苄基)-5-溴吡嗪-2(1H)-酮

[1014] 根据方案 27 步骤 1 : 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤由 5-溴吡嗪-2(1H)-酮 (1 当量, 2.86mmol, 0.50g) 和 1-(溴甲基)-4-氯苯 (1.5 当量, 4.29mmol, 0.88g) 制备标题化合物。反应条件 : 乙腈中 70°C 下 3 小时。用纯 AcOEt 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂,) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-溴吡嗪-2(1H)-酮 (2.48mmol, 0.74g, 87%)。

[1015] LC (XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0 × 50mm 柱) : RT = 3.91 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 300, 302。

[1016] 步骤 2 : 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡嗪-2(1H)-酮

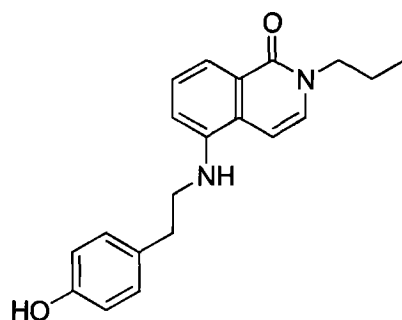
[1017] 根据方案 27 步骤 2 : 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤, 由 1-(4-氯苄基)-5-溴吡嗪-2(1H)-酮 (1 当量, 0.67mmol, 0.20g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量, 1.00mmol, 0.15g) 制备标题化合物。反应条件 : 80°C 下 1 小时。用 CH₂Cl₂/MeOH 98/2 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 5g SiO₂,) 纯化粗产物, 得到浅褐色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧苄基)吡嗪-2(1H)-酮 (0.15g, 71%)。

[1018] M. p. : 133°C; LC (Zorbax C₁₈, 3.5 μm, 4.6 × 50mm 柱) : RT = 4.41 分钟; MS m/z (CI) [MH]⁺ = 327, 329;

[1019] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.00 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.77 (d, J = 9.0Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

[1020] 实施例 38 : 5-(4-羟基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮 (最终化合物 13-05)

[1021]



[1022] 步骤 1 :5-氯异喹啉 N-氧化物

[1023] 根据方案 28 步骤 1 :室温下,搅拌 MCPBA (1.9, 15.0mmol, 3.6g) 和 5-氯异喹啉 (1 当量, 7.80mmol, 1.27g) 的 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液 2 小时。用 CH_2Cl_2 (20mL) 和 MeOH (10mL) 稀释反应混合物,有机相用 2M NaOH 溶液洗涤。用 CH_2Cl_2 萃取水层。合并有机级分, MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到橙色固体状的标题化合物 (6.20mmol, 1.12g, 79%)。

[1024] 步骤 2 :5-氯异喹啉 -1(2H)-酮

[1025] 根据方案 28 步骤 2 :室温下搅拌 5-氯异喹啉 N-氧化物 (1 当量, 6.88mmol, 1.25g) 的乙酸酐溶液 3 小时,回流过夜。蒸馏乙酸酐后,加入 NaOH (2M, 10mL), 50 到 60℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。然后用柠檬酸 (5% 的水溶液) 酸化反应混合物 ($\text{pH} = 6$)。过滤沉淀,用水洗涤,真空干燥。粗剩余物溶解在 CH_2Cl_2 (20mL) 中。盐水洗涤有机相, MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到褐色固体状的标题化合物 (3.73mmol, 0.67g, 100%)。

[1026] 步骤 3 :5-氯-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮

[1027] 根据方案 28 步骤 3 :根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤,由 5-氯异喹啉 -1(2H)-酮 (1 当量, 2.66mmol, 0.48g) 和 1-溴丙基 (1.1 当量, 2.93mmol, 0.27mL) 制备标题化合物。反应条件 :150℃ 下在丙酮中微波加热 60 分钟。用纯 CH_2Cl_2 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物,得到橙色固体状的 5-氯-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮 (1.06mmol, 0.24g, 40%)。

[1028] 步骤 4 :5-(4-甲氧基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮

[1029] 根据方案 28 步骤 4 :向 5-氯-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮 (1 当量, 1.08mmol, 0.24g)、NaOtBu (1.5 当量, 1.62mmol, 0.16g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 当量, 54 μmol , 50mg)、BINAP (0.05 当量, 54 μmol , 34mg) 在脱气无水甲苯 (4mL) 中的混合物中加入 (1.5 当量, 1.62mmol, 0.25g)。反应混合物在 180℃ 下微波加热 2 小时并在 200℃ 下微波加热 1 小时。用水终止反应混合物,用 CH_2Cl_2 萃取有机相。用饱和 NH_4OH 溶液、盐水洗涤有机级分, Na_2SO_4 干燥,减压过滤并蒸发。通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 SiO_2 , 环己烷/AcOEt 90/10) 纯化粗产物,得到白色固体状的 5-(4-甲氧基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮 (0.39mmol, 0.13g, 36%)。

[1030] $R_f = 0.05$ (环己烷/AcOEt 80/20); M. p. :109 到 110℃; LC(XTerraRP₁₈, 3.5 μm , 3.0×50mm 柱); RT = 4.60 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 337$ 。

[1031] 步骤 5 :5-(4-羟基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮

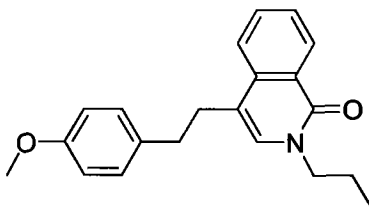
[1032] 根据实施例 20 步骤 2 描述的步骤,由 5-(4-甲氧基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮 (1 当量, 0.20mmol, 66mg) 制备标题化合物。通过在二异丙醚中研磨来纯化粗产物,在过滤后得到褐色粉末状的 5-(4-羟基苯乙基氨基)-2-丙基异喹啉 -1(2H)-酮

(64 μ mol, 20mg, 32%)。

[1033] M. p. :170 到 171 $^{\circ}$ C;LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.78 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 323;

[1034] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0.96(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.40-1.72(br. s, 1H), 1.72-1.87(m, 2H), 2.99(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.47(t, J = 6.9Hz, 2H), 3.95(t, J = 7.4Hz, 2H), 6.35-6.47(m, 1H), 6.79(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.99-7.12(m, 4H), 7.34-7.42(m, 1H), 7.91-8.02(m, 1H)。

[1035] 实施例 39:4-(4-甲氧基苯乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮(最终化合物 14-01)
[1036]



[1037] 步骤 1:4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)异喹啉

[1038] 根据方案 29 步骤 1:根据实施例 13 步骤 1 描述的步骤,由 4-溴异喹啉(1 当量, 5.30mmol, 1.10g) 和 1-乙炔基-4-甲氧基苯(1 当量, 5.30mmol, 0.70g) 制备标题化合物。反应条件:70 $^{\circ}$ C 下 4 小时。通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 SiO₂, 环己烷/AcOEt 90/10 到 80/20) 纯化粗产物,得到白色固体状的 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)异喹啉(3.11mmol, 0.81g, 59%)。

[1039] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 5.19 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 260。

[1040] 步骤 2:4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉

[1041] 根据方案 29 步骤 2:根据实施例 13 步骤 2 描述的步骤,由 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)异喹啉(1 当量, 3.11mmol, 0.81g) 制备标题化合物。反应条件:50 $^{\circ}$ C 下过夜。通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱 SiO₂ 30g, 环己烷/AcOEt 85/15) 纯化粗产物,得到黄色油状的 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉(1.33mmol, 0.35g, 43%)。

[1042] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 3.26 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 264。

[1043] 步骤 3:4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-N-氧化物

[1044] 根据方案 29 步骤 3:根据实施例 38 步骤 1 描述的步骤,由 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉(1 当量, 1.33mmol, 0.35g) 制备标题化合物。粗产物不经过纯化直接使用,得到橙色固体状的 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-N-氧化物(1.33mmol, 0.37g, 100%)。

[1045] 步骤 4:4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-1(2H)-酮

[1046] 根据方案 29 步骤 4:根据实施例 38 步骤 2 描述的步骤,由 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-N-氧化物(1 当量, 1.33mmol, 0.37g) 制备标题化合物。粗产物不经过纯化直接使用,得到褐色固体状的 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-1(2H)-酮(0.36mmol, 0.10g, 27%)。

[1047] 步骤 5:4-(4-甲氧基苯乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮

[1048] 根据方案 29 步骤 5:根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤,由 4-(4-甲氧基苯乙基)异喹啉-1(2H)-酮(1 当量, 0.36mmol, 0.10g) 和 1-溴丙烷(1.5 当量, 0.54mmol, 49 μ L) 制备

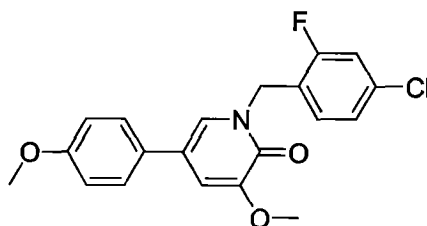
标题化合物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5/0.5 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物,得到橙色油状的 4-(4-甲氧基苯乙基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮 ($47\ \mu\text{mol}$, 15mg, 13%)。

[1049] LC(XTerra RP_{18} , $3.5\ \mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.89$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 322$;

[1050] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.75-2.90 (4H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.40-8.45 (m, 1H).

[1051] 实施例 40: 1-(4-氯-2-氟苄基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 9-10)

[1052]



[1053] 步骤 1: 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶

[1054] 根据实施例 1 步骤 1 描述的步骤,由 2,3-二甲氧基吡啶 (1 当量, 7.19mmol, 1.00g) 制备标题化合物。反应条件: 室温下 48 小时。用环己烷 /AcOEt 96/4 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物,得到 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶 (3.81mmol, 0.83g, 53%)。

[1055] 步骤 2: 2,3-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶

[1056] 根据方案 4 方法 B: 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤,由 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶 (1 当量, 1.83mmol, 0.40g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1 当量, 1.83mmol, 0.28g) 制备标题化合物。用环己烷 /AcOEt 90/10 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱纯化粗产物,得到标题化合物 2,3-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶 (0.82mmol, 0.20g, 45%)。

[1057] LC(XTerra RP_{18} , $3.5\ \mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.27$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 246$ 。

[1058] 步骤 3: 1-(4-氯-2-氟苄基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1059] 根据方案 4 步骤 1: 根据实施例 6 步骤 2 描述的步骤,由 2,3-二甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶 (1 当量, 0.41mmol, 0.10g) 和 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯 (2 当量, 0.82mmol, 0.18g) 制备标题化合物。反应条件: 乙腈中 80°C 下 14 小时。用环己烷 /AcOEt 70/30 ~ 50/50 作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO_2) 纯化粗产物,得到 1-(4-氯-2-氟苄基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.24mmol, 0.09g, 59%)。

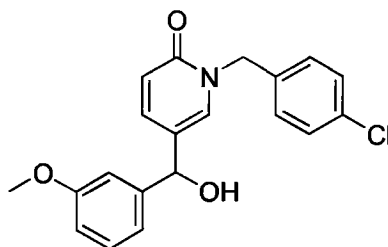
[1060] LC(XTerra RP_{18} , $3.5\ \mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.53$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 374, 376$;

[1061] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H),

7.32(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.47–7.55(m, 1H).

[1062] 实施例 41: 1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 3-10)

[1063]



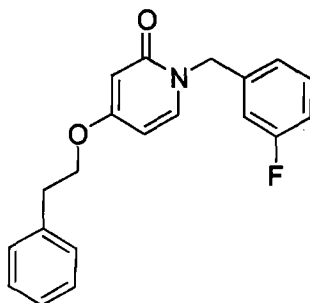
[1064] 根据方案 7 方法 B: 在 -78°C 和氮气保护下, 将 3-甲氧苄基溴化镁 (1.2 当量, 1.00mmol, 1.00mL) 溶液逐滴加入到 1-(4-氯苄基)-1,6-二氢-6-氧代吡啶-3-甲醛 (1 当量, 1.21mmol, 0.30g, 实施例 10 步骤 1) 的 THF (15mL) 溶液中。所得的混合物倒入冰中并用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。通过快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 ~ 70/30) 纯化得到黄色半固体状的 1-(4-氯苄基)-5-(羟基(3-甲氧苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.64mmol, 0.28g, 64%)。

[1065] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): $\text{RT} = 3.76$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 356, 358$;

[1066] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2.13(d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.80(s, 3H), 5.09(s, 2H), 5.56(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.57(d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.84–6.90(3H), 7.22–7.35(5H).

[1067] 实施例 42: 1-(3-氟苄基)-4-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 7-03)

[1068]



[1069] 根据方案 13 方法 A: 根据实施例 1 步骤 2 描述的步骤, 由 1-(3-氟苄基)-4-羟基吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.23mmol, 0.05g, 实施例 19 步骤 2) 和 1-(2-溴乙基)苯 (2 当量, 0.46mmol, 0.06mL) 制备标题化合物。微波条件: 乙腈 (2mL) 中 180°C 下 900 秒。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 戊烷中重结晶, 得到白色固体状的 1-(3-氟苄基)-4-苯乙氧基吡啶-2(1H)-酮 (0.13mmol, 43mg, 58%)。

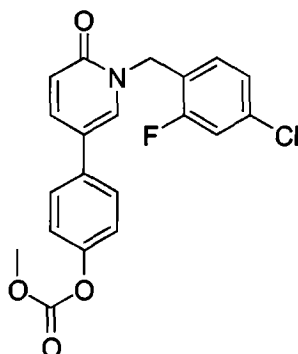
[1070] M. p.: 93°C ; LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): $\text{RT} = 4.41$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 324$;

[1071] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 4.18(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.01(s, 2H), 5.84(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.95(dd, $J = 2.7\text{Hz}$ and 7.6Hz, 1H), 7.03–7.11(3H), 7.18–7.25(m, 1H), 7.29(d, $J = 4.7\text{Hz}$, 4H), 7.32–7.38(m, 1H),

7.66(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H).

[1072] 实施例 43: 4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基甲基碳酸酯(最终化合物 6-39)

[1073]



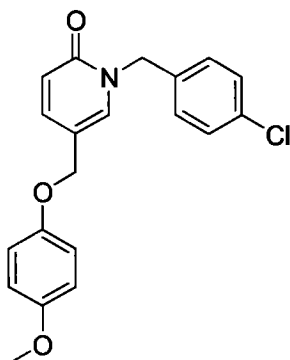
[1074] 根据方案 14 方法 B: 室温下, 搅拌 1-(4-氯-2-氟苄基)-5-(4-羟苯基)吡啶-2(1H)-酮(1 当量, 0.61mmol, 0.20g, 实施例 20 步骤 2)、 K_2CO_3 (10 当量, 6.10mmol, 0.84g) 和氯甲酸甲酯(4 当量, 2.43mmol, 0.19mL) 的 THF(15mL) 悬液过夜。向反应混合物中添加水, 然后用 AcOEt 萃取水相, 有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱(AITFlashsmart 预填充柱 10g SiO_2 , 纯 AcOEt) 纯化所得的粗油, 然后用 Et_2O 冲洗, 干燥得到白色固体状的 4-(1-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基甲基碳酸酯(0.36mmol, 139mg, 59%)。

[1075] M. p.: 124°C ; LC(XTerra RP_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $3.0\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.28$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 388, 390$;

[1076] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.84(s, 3H), 5.19(s, 2H), 6.53(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.27(m, 2H), 7.27-7.33(3H), 7.45(dd, $J = 2.1\text{Hz}$ and 9.9Hz , 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.88(dd, $J = 2.7\text{Hz}$ and 9.9Hz , 1H), 8.23(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H).

[1077] 实施例 44: 1-(4-氯苄基)-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物 16-02)

[1078]



[1079] 步骤 1: 1-(4-氯苄基)-5-(羟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1080] 根据方案 16 方法 B: 在 -78°C 下, 搅拌 1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(1 当量, 1.41mmol, 0.35g, 实施例 10 步骤 1) 和 DIBAL(3 当量, 4.20mmol, 4.20mL) 的 THF(5mL) 溶液 30 分钟, 然后室温下搅拌 1 小时。加入 AcOEt 后, 用水稀释反应混合物。用

饱和 NH_4Cl 溶液洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥, 通过硅藻土过滤并蒸发。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化所得的粗剩余物, 得到橙色油状的 1-(4-氯苄基)-5-(羟甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.45mmol, 0.11g, 32%)。

[1081] LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 2.86 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 250, 252$ 。

[1082] 步骤 2: 1-(4-氯苄基)-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

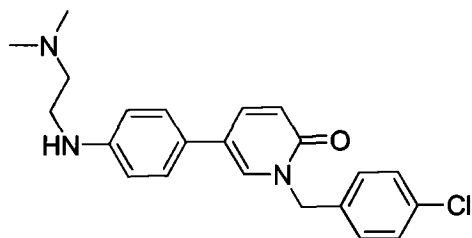
[1083] 根据方案 16 方法 B: 将 4-甲氧基苯酚 (1-5 当量, 0.68mmol, 84.3mg)、 PPh_3 (2.0 当量, 0.91mmol, 0.30g) 和 DEAD (2 当量, 0.91mmol, 0.16g) 加入到 1-(4-氯苄基)-5-(羟甲基)吡啶-2(1H)-酮 (1 当量, 0.45mmol, 0.11g) 的 THF (5mL) 溶液中。室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂后, 用水稀释反应混合物。用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。用环己烷/AcOEt 80/20 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO_2) 纯化粗产物, 得到白色固体状的 1-(4-氯苄基)-5-((4-甲氧基苯氧基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.19mmol, 0.07g, 42%)。

[1084] M. p.: 114 $^\circ\text{C}$; LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 4.36 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 356, 358$;

[1085] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 3.69 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.82–6.87 (m, 2H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.52 (dd, $J = 2.5\text{Hz}$ and 9.0Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H)。

[1086] 实施例 45: 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-二甲氨基)乙氨基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 2-50)

[1087]



[1088] 步骤 1: 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基碳酸叔丁酯

[1089] 根据方案 19 步骤 1: 将 1-(4-氯苄基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮 (3.35mmol, 1.00g, 实施例 2 步骤 1)、N-叔丁氧羰基-4-氨基苯基硼酸 (6.03mmol, 1.42g)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.17mmol, 195mg) 和 Na_2CO_3 (13.4mmol, 1.42g) 在 DME (20mL) 和 H_2O (5mL) 中的悬液脱气除氧, 80 $^\circ\text{C}$ 下加热混合物 20 小时。过滤所得的悬液, 滤液用 CH_2Cl_2 洗涤。分离有机溶剂, Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat. 98/2, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物。收集产物组分, 蒸发溶剂得到标题化合物 (627mg, 46%)。

[1090] 步骤 2: 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基 (2-(二甲氨基)乙基)碳酸叔丁酯

[1091] 根据方案 19 步骤 4: 将 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基碳酸叔丁酯 (0.34mmol, 0.14g) 溶解在无水 THF (4mL) 中, 所得的溶液冷却到 0 $^\circ\text{C}$ 。然后加入 NaH (60% 矿物油; 1.02mmol, 40.8mg), 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 10 分钟, 升到室温并搅拌 30 分钟。

加入 N,N-二甲氨基乙基氯 (0.69mmol) 和 KI (0.34mmol, 57.0mg) 后, 将反应混合物在 90℃ 下加热 16 小时。所得的悬液溶解在 CH_2Cl_2 中, 水洗涤, 盐水洗涤, 过滤, 滤液用 CH_2Cl_2 洗涤。分离有机溶剂, Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat. 95/5, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物。收集产物组分, 蒸发溶剂得到 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯基 (2-(二甲氨基) 乙基) 碳酸叔丁酯 (87.9mg)。

[1092] 步骤 3: 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-二甲氨基) 乙氨基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮

[1093] 根据方案 19 步骤 5: 将 4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯基 (2-(二甲氨基) 乙基) 碳酸叔丁酯 (0.16mmol, 79.0mg) 溶解在无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中, 然后逐滴加入 TFA (7mL), 室温下搅拌所得的溶液 3 小时。然后减压蒸发溶剂, 由此得到的所得剩余物是溶解在 CH_2Cl_2 中的所得悬液, 用饱和 NaHCO_3 洗涤。分离有机溶剂, Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat. 95/5, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物。收集产物组分, 蒸发溶剂得到 1-(4-氯苄基)-5-(4-(2-二甲氨基) 乙氨基) 苯基) 吡啶-2(1H)-酮 (16.4mg, 26%)。

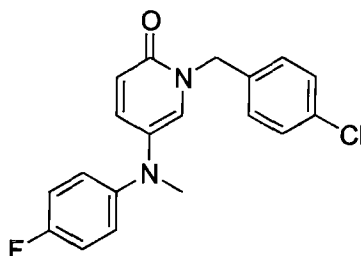
[1094] LC(ACE 柱): RT = 3.23 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 382$;

[1095]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.6\text{Hz}$); 7.34 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$); 7.26-7.33 (m, 4H); 7.17 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 6.67 (d, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$); 6.64 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$); 5.15 (s, 2H); 4.43 (s, 1H); 3.16 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$); 2.58 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$); 2.27 (s, 6H)。

[1096] 实施例 46: 1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 3-21)

[1097]



[1098] 步骤 1: N-(4-氟苄基)-6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺

[1099] 根据方案 22 方法 B: 向 5-溴-2-甲氧基吡啶 (1 当量, 1.06mmol, 0.14mL)、KOtBu (1.5 当量, 1.60mmol, 0.18g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.02 当量, 21 μmol , 48mg)、BINAP (0.04 当量, 42 μmol , 26mg) 在脱气 DMF (1.5mL) 中的混合物中加入 4-氟-N-甲基苯胺 (1.2 当量, 1.28mmol, 0.14mL)。反应混合物在 130℃ 下微波加热 5 分钟。用水终止反应混合物, 用 AcOEt 萃取有机相。用盐水洗涤有机级分, Na_2SO_4 干燥, 减压过滤并蒸发。通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 15g SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10) 纯化粗产物, 得到黄色油状的 N-(4-氟苄基)-6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺 (0.08mmol, 20mg, 8%)。

[1100] $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20); LC(XTerra RP_{18} , 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱): RT = 2.49 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 233$ 。

[1101] 步骤 2: 1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基)吡啶-2(1H)-酮

[1102] 根据方案 22 步骤 2: 根据实施例 6 步骤 2 描述的步骤, 由 N-(4-氟苄基)-6-甲氧

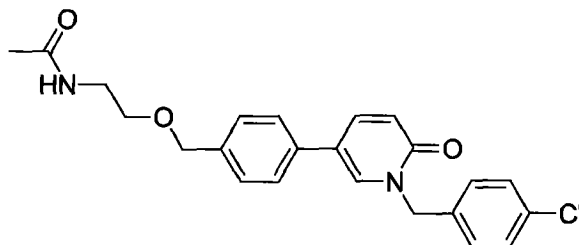
基-N-甲基吡啶-3-胺(1当量,86 μmol ,20mg)和4-氯-苄溴(1.7当量,0.15mmol,30mg)制备标题化合物。反应条件:乙腈中80℃下12小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 50/50作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱10g SiO_2)纯化粗产物,得到黄色油状的1-(4-氯苄基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(29 μmol ,10mg,34%)。

[1103] $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 90/10);LC(XTerra RP_{18} ,3.5 μm ,3.0 $\times$ 50mm柱):RT = 4.36分钟;MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 343, 345$;

[1104] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.24(s, 3H), 5.02(s, 2H), 5.56(dd, $J = 2.7\text{Hz}$ and 7.7Hz , 1H), 5.74(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.23(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

[1105] 实施例47:N-(2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苄氧基)乙基)乙酰胺(最终化合物2-42)

[1106]



[1107] 步骤1:1-(4-氯苄基)-5-(4-(溴甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1108] 根据方案25步骤3:在-20℃下,4小时内向1-(4-氯苄基)-5-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(1当量,3.07mmol,1.00g,实施例35步骤1)的THF(8mL)溶液中添加NBS(1.22当量,3.74mmol,0.67g)和 PPh_3 (1.20当量,3.68mmol,0.97g)。蒸发溶剂后,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AITFlashsmart 预填充柱50g SiO_2)纯化粗产物,得到1-(4-氯苄基)-5-(4-(溴甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(2.06mmol,0.80g,67%)。

[1109] LC(XTerra RP_{18} ,3.5 μm ,3.0 $\times$ 50mm柱):RT = 4.71分钟;MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 388, 390$ 。

[1110] 步骤2:N-(2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)苄氧基)乙基)乙酰胺

[1111] 根据方案25步骤4:根据实施例34步骤3描述的步骤,由1-(4-氯苄基)-5-(4-(溴甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(1当量,0.26mmol,0.10g)和(1.5当量,0.39mmol,0.04g)制备标题化合物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AITFlashsmart 预填充柱5g SiO_2)纯化粗产物,得到白色固体状的N-(2-(4-(1-(4-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苄氧基)乙基)乙酰胺(0.13mmol,54mg,51%)。

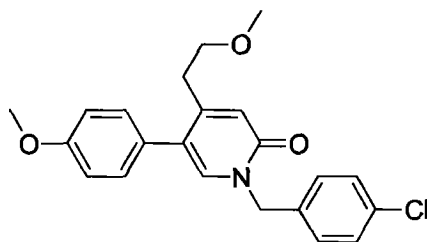
[1112] M, p.:152℃;LC(XTerra RP_{18} ,3.5 μm ,3.0 $\times$ 50mm柱):RT = 3.55分钟;MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 411, 413$;

[1113] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.80(s, 3H), 3.18-3.27(m, 2H), 3.42(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.48(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.52(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.42(6H), 7.56(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.86(dd, $J = 2.7\text{Hz}$ and 9.6Hz , 2H), 8.28(d,

$J = 2.7\text{Hz}$, 1H).

[1114] 实施例 48 : 1-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 9-17)

[1115]



[1116] 步骤 1 : 2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基吡啶

[1117] 根据方案 30 步骤 1 : 根据实施例 1 步骤 3 描述的步骤, 由 5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶 (1 当量, 15.8mmol , 3.20g) 和 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量, 23.8mmol , 3.61g) 制备标题化合物。用 AcOEt/MeOH (95/5) 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AITFlashsmart 预填充柱 130g SiO_2) 纯化粗产物, 得到浅黄色固体状的 2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基吡啶 (12.8mmol , 2.94g , 81%)。

[1118] LC(Zorbax C_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $4.60\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 4.52$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 230$ 。

[1119] 步骤 2 : 2-(2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-4-基)乙醇

[1120] 根据方案 30 步骤 2 : 在 -78°C 和氩气保护下, 向 2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基吡啶 (1 当量, 10.0mmol , 2.30g) 的无水 THF (66mL) 的搅拌溶液中逐滴加入丁基锂 (2.5M, 1.5 当量, 15.1mmol , 6.0mL)。搅拌反应混合物 1 小时, 然后缓慢升温到 0°C , 在 0°C 下再搅拌 30 分钟。然后将反应混合物冷却到 -78°C , 加入多聚甲醛 (6.07g)。然后将反应混合物升温到室温, 搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 终止反应, AcOEt 稀释并萃取水相 ($\times 3$)。干燥合并的有机级分 (Na_2SO_4), 减压过滤并浓缩。将 3M HCl (15mL) 加入到用乙腈 (10mL) 稀释的剩余物的溶液中。在 60°C 下搅拌反应混合物 2 小时。用 Et_2O 萃取水相, 然后用 NaHCO_3 (40mL) 中和。用 CH_2Cl_2 萃取水相。干燥合并的有机级分 (Na_2SO_4), 减压过滤并浓缩。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (99/1) 作为洗脱剂, 通过硅胶快速色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 20g SiO_2) 纯化粗产物, 得到无色油状的 2-(2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-4-基)乙醇 (0.62mmol , 0.16g , 6%)。

[1121] LC(Zorbax C_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $4.6\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 3.42$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 260$ 。

[1122] 步骤 3 : 1-(4-氯苄基)-4-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1123] 根据方案 30 步骤 3 : 根据实施例 6 步骤 2 描述的步骤, 由 2-(2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶-4-基)乙醇 (1 当量, 0.62mmol , 0.16g) 和 1-(溴甲基)-4-氯苯 (1.5 当量, 0.93mmol , 0.19g) 制备标题化合物。反应条件: 90°C 下 19 小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 作为洗脱剂, 通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 10g SiO_2) 纯化粗产物, 得到浅黄色固体状的 1-(4-氯苄基)-4-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.22mmol , 82mg , 36%)。

[1124] LC(Zorbax C_{18} , $3.5\mu\text{m}$, $4.6\times 50\text{mm}$ 柱): $\text{RT} = 3.83$ 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 370$,

372。

[1125] 步骤4:1-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

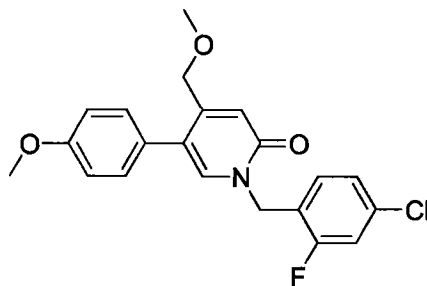
[1126] 根据方案30步骤4:根据实施例34步骤3描述的步骤,由1-(4-氯苄基)-4-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(1当量,0.14mmol,50mg)和碘甲烷(3当量,0.41mmol,58mg)制备标题化合物。用Et₂O/戊烷90/10作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AITFlashsmart预填充柱5g SiO₂)进一步纯化产物,得到无色油状的1-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧乙基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.12mmol,47mg,91%)。

[1127] LC(Zorbax C₁₈,3.5 μm,4.6×50mm柱):RT=4.49分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=384,386;

[1128] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 2.65(t,J=6.7Hz,2H),3.25(s,3H),3.44(t,J=6.7Hz,2H),3.82(s,3H),5.09(s,2H),6.58(s,1H),6.90(d,J=8.7Hz,2H),7.06(s,1H),7.11(d,J=8.7Hz,2H),7.23-7.32(4H).

[1129] 实施例49:1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮(最终化合物9-16)

[1130]



[1131] 步骤1:4-(溴甲基)-2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶

[1132] 根据方案31步骤2:向2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基吡啶(2.20mmol,0.50g,实施例48步骤1)的CCl₄(10mL)溶液中添加NBS(2当量,4.40mmol,0.78g)。然后将反应物加热回流,UV光照射48小时。冷却,减压过滤并蒸发,得到黄色油状的粗产物4-(溴甲基)-2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶(0.70g),该产物不需要任何纯化直接用于下一步。

[1133] LC(XTerra RP₁₈,3.5 μm,3.0×50mm柱):RT=4.87分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=307,309。

[1134] 步骤2:2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶

[1135] 根据方案31步骤3:根据实施例33步骤1描述的步骤,由4-(溴甲基)-2-甲氧基-5-(4-甲氧苯基)吡啶(1当量,2.30mmol,0.70g)制备标题化合物。结束后,得到浅黄色油状的2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶(0.66mmol,0.17g)。

[1136] LC(XTerra RP₁₈,3.5 μm,3.0×50mm柱):RT=4.56分钟;MS m/z(CI)[MH]⁺=260。

[1137] 步骤3:1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1138] 根据方案31步骤4:根据实施例6步骤2描述的步骤,由2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶(1当量,0.66mmol,0.17g)和1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶(1.5当量,0.98mmol,0.22g)制备标题化合物。反应条件:80℃下12小时。用CH₂Cl₂/MeOH

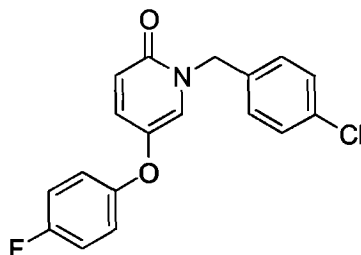
98/2 作为洗脱剂,通过硅胶色谱 (AIT Flashsmart 预填充柱 25g SiO₂) 纯化粗产物,得到黄色油状的 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (5 μmol, 2mg, 1%)。

[1139] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm, 3.0×50mm 柱):RT = 3.83 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 388, 390;

[1140] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.64 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.13–7.28 (m, 5H), 7.40–7.46 (m, 1H).

[1141] 实施例 50:1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 3-13)

[1142]



[1143] 步骤 1:5-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基吡啶

[1144] 根据方案 32 方法 A:在微波辐射条件下,在 150℃下,加热 5-溴-2-甲氧基吡啶 (5.32mmol, 1.00g)、4-氟苄醇 (7.98mmol, 0.90g)、N,N-二甲氨基乙酸 (15.9mmol, 1.69g)、CuI (5.32mmol, 1.01g)、CsCO₃ (12.4mmol, 4.05g) 在二噁烷 (25mL) 和 DMF (2.5mL) 中的溶液 25 分钟。然后通过硅藻土过滤冷却的粗反应物。滤液用饱和 NH₄Cl 水溶液洗涤, AcOEt 萃取, 分离有机层, Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 (戊烷/AcOEt 80/20), 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物。收集产物组分, 蒸发溶剂得到被 4-氟苄醇污染的所需产物的混合物。将剩余物溶解在 AcOEt 中, 用 1N NaOH 水溶液洗涤。分离有机层, Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发溶剂, 得到 5-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基吡啶 (520mg, 45%)。

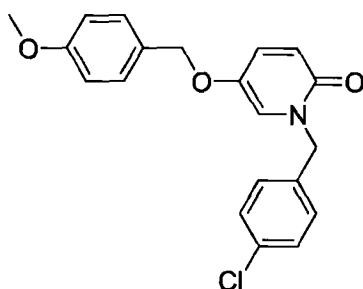
[1145] 步骤 2:1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮

[1146] 根据方案 32 步骤 1:在微波辐射条件下,在 150℃下,加热在乙腈 (15mL) 中的 5-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基吡啶 (2.37mmol, 520mg)、4-氯苄氯 (3.55mmol, 603mg)、NaI (2.37mmol, 356mg) 20 分钟。用水洗涤冷却的粗反应物, 用 AcOEt 萃取, 收集有机层, Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 (戊烷/AcOEt 90/10 到 CH₂Cl₂) 然后 CH₂Cl₂/丙酮 90/10, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物。随后 HPLC 纯化, 得到 1-(4-氯苄基)-5-(4-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮 (211mg, 27%)。

[1147] LC(ACE 柱):RT = 4.56 分钟;MSm/z (CI) [MH]⁺ = 330。

[1148] 实施例 51:1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 3-17)

[1149]



[1150] 步骤 1 : 2-甲氧基-5-(4-甲氧基苄氧基)-吡啶

[1151] 根据方案 32 方法 B : 在微波辐射条件下, 向冰水浴冷却的 2-甲氧基-5-羟基吡啶 (2.87mmol, 0.36g)、4-甲氧基苄醇 (5.75mmol, 0.72mL) 和 PPh_3 (5.29mmol, 1.4g) 在 THF (3.75mL) 中的混合物中逐滴加入 DEAD (5.47mmol, 0.86mL)。反应混合物在微波辐射条件下, 在 90℃ 下, 辐射 30 分钟。冷却所得的反应混合物, 并用 1N NaOH 水溶液洗涤, 用 AcOEt 萃取。分离有机层, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发溶剂, 剩余物在二异丙醚中粉碎。过滤所得的沉淀 (PPh_3O)。采用 Sep-Pak 硅胶管 (戊烷/ CH_2Cl_2 80/20), 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物, 得到 2-甲氧基-5-(4-甲氧基苄氧基)-吡啶 (339mg, 48%)。

[1152] 步骤 2 : 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-2(1H)-酮

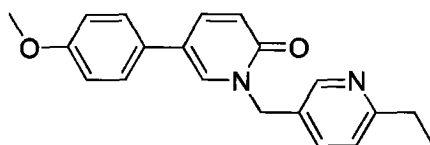
[1153] 根据方案 32 步骤 1 : 在微波辐射条件下, 在 150℃ 下, 加热在乙腈 (15mL) 中的 2-甲氧基-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶 (1.38mmol, 339mg)、4-氯苄氯 (2.76mmol, 468mg)、NaI (1.38mmol, 207mg) 50 分钟。用水洗涤冷却的粗反应, 用 AcOEt 萃取, 收集有机层, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 (CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 /丙酮 90/10), 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物, 得到 1-(4-氯苄基)-5-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (141mg, 29%)。

[1154] LC(ACE 柱) : RT = 4.39 分钟 ; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 355$;

[1155] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.32 (m, 2H) ; 7.19-7.25 (m, 3H) ; 7.14-7.19 (m, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$) ; 6.85-6.90 (m, 2H) ; 6.72 (d, 1H, $J = 3.1\text{Hz}$) ; 6.58 (d, 1H, $J = 9.7\text{Hz}$) ; 5.03 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 3.82 (s, 3H)

[1156] 实施例 52 : 1-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮 (最终化合物 4-45)

[1157]



[1158] 步骤 1 : 1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮

[1159] 在 70℃ 下, 加热在 THF (10mL) 中的 5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮 (4.20mmol, 0.85g)、2-氯-5-(氯甲基)吡啶 (1.5 当量, 6.30mmol, 1.02g) 和 K_2CO_3 (2 当量, 8.40mmol, 1.17g) 2 小时。然后, 将反应冷却至室温。过滤悬液, 减压蒸发滤液。通过短的开放柱色谱 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat 1%, 得到白色固体状的 1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮 (1.04g, 75%)。

[1160] 步骤 2 : 1-((6-碘吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮

[1161] 根据方案 33 步骤 1 : 在微波辐射条件下, 在 140℃ 下, 加热在丙腈 (20mL) 中的 1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮 (2.54mmol, 0.83g)、三

甲基甲硅烷基氯 (3.3mmol, 0.42mL) 和 NaI (7.60mmol, 1.14g) 20 分钟。然后过滤悬液, 在 CH_2Cl_2 /水之间分配得到的固体。用 CH_2Cl_2 萃取水层数次; 合并有机层, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发溶剂。用 Et_2O 处理剩余物, 得到浅灰色固体状的 1-((6-碘吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (600mg, 61%)。

[1162] 步骤 3: 5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮

[1163] 根据方案 33 步骤 2: 室温下, 搅拌 1-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.48mmol, 200mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33 μmol , 23mg)、 CuI (24 μmol , 4.5mg)、 $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.99mmol, 1.72mL)、三甲基甲硅烷基氯 (1.43mmol, 203 μL) 和 DMF (3mL, 之前脱氧) 的混合物 2 小时, 减压蒸发溶剂。采用 Sep-Pak 硅胶管 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat 3%, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物, 得到 5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(2-(三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (174mg, 93%)。

[1164] 步骤 4: 1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1165] 室温下, 搅拌 5-(4-甲氧苯基)-1-((6-(2-(三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (0.60mmol, 240mg)、四丁基氟化铵 (1.20mmol, 1.2mL) 在 THF (5mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物 2 小时, 减压蒸发溶剂。剩余物溶解在 CH_2Cl_2 中, 用水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发。采用 Sep-Pak 硅胶管 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat 3%, 在歧管 (vac.) 中纯化剩余物, 收集组分并蒸发。在二异丙醚中粉碎得到的剩余物。过滤沉淀的固体并干燥。通过循环色谱 - $\text{TLCCH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat 3% 进一步纯化, 得到 1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (68mg, 35%)。

[1166] M. p.: 273 °C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$); 7.72 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$); 7.60 (dd, 1H, $J = 9.4, 2.6\text{Hz}$); 7.46 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$); 7.40 (d, 1H, $J = 2.7\text{Hz}$); 7.28 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$); 6.94 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 6.64 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 7.28 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$); 6.94 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 6.70 (d, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$); 5.21 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.16 (s, 1H).

[1167] 步骤 5: 1-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮

[1168] 根据方案 33 步骤 3: 室温下, 在 N_2 保护下, 将 1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.15mmol, 48mg) 加入到 10% Pd/C (0.05 当量) 在 MeOH (10mL) 中的悬液中。抽空烧瓶并充满氢气直到压力达到 20psi。室温下震荡所得的悬液 1 小时。过滤催化剂, 真空蒸发滤液得到剩余物。通过循环色谱 - $\text{TLCCH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ sat. 2% 纯化剩余物, 得到 1-((6-乙基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲氧苯基)吡啶-2(1H)-酮 (30mg, 61%)。

[1169] M. p.: 130 °C; LC (ACE 柱): RT = 3.55 分钟; MS m/z (CI) $[\text{MH}]^+ = 321$;

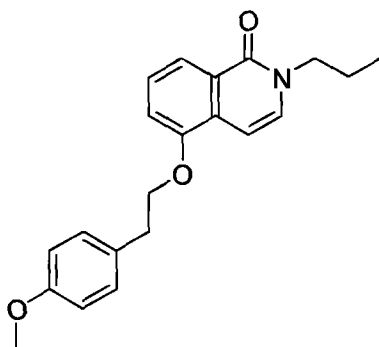
[1170] ^1H NMR

[1171] (400MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$); 7.66 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.4\text{Hz}$); 7.58 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.7\text{Hz}$); 7.42 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$); 6.90-6.95 (m, 2H); 6.69 (d, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$); 5.18 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.81 (q, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$); 1.29 (t, 3H, $J = 7.6\text{Hz}$).

[1172] 实施例 53: 5-(4-甲氧基苯乙氧基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮 (最终化合物

13-06)

[1173]



[1174] 步骤1:5-氯异喹啉-N-氧化物

[1175] 根据方案34步骤1:根据实施例38步骤1描述的步骤,由异喹啉-5-醇(1当量,6.89mmol,1.00g)制备标题化合物。在 CH_2Cl_2 中重结晶粗剩余物,得到浅褐色固体状的5-氯异喹啉-N-氧化物(6.58mmol,1.06g,96%)。

[1176] 步骤2:5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-N-氧化物

[1177] 根据方案34步骤2:根据实施例1步骤2描述的步骤,由5-氯异喹啉-N-氧化物(1当量,6.21mmol,1.00g)和1-(2-氯乙基)-4-甲氧基苯(2当量,12.4mmol,2.12g)制备标题化合物。反应条件:在乙腈中 180°C 下微波15分钟。用环己烷/AcOEt 85/15~50/50和MeOH作为洗脱剂,通过硅胶色谱(AIT Flashsmart 预填充柱70g SiO_2)纯化粗产物,得到5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-N-氧化物(2.73mmol,0.81g,44%)。

[1178] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.98 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 296。

[1179] 步骤3:5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-1(2H)-酮

[1180] 根据方案34步骤3:根据实施例38步骤2描述的步骤,由5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-N-氧化物(1当量,2.73mmol,0.81g)制备标题化合物。粗产物不需要纯化直接使用,得到5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-1(2H)-酮(1.08mmol,0.32g,40%)。

[1181] 步骤4:5-(4-甲氧基苄氧基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮

[1182] 根据方案34步骤4:根据实施例1步骤2描述的步骤,由5-(4-甲氧基苄氧基)异喹啉-1(2H)-酮(1当量,0.34mmol,0.10g)和1-溴丙基(1.5当量,0.51mmol,46 μL)制备标题化合物。反应条件:在乙腈中 180°C 下微波加热15分钟。用纯 CH_2Cl_2 /MeOH 100/0~99/1和MeOH作为洗脱剂,通过硅胶快速色谱(AIT Flashsmart 预填充柱25g SiO_2)纯化粗产物,得到橙色油状的5-(4-甲氧基苄氧基)-2-丙基异喹啉-1(2H)-酮(59 μmol ,20mg,17%)。

[1183] LC(XTerra RP₁₈, 3.5 μm , 3.0 $\times$ 50mm 柱):RT = 4.84 分钟;MS m/z (CI) [MH]⁺ = 338;

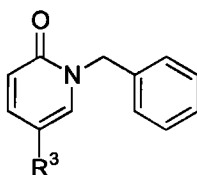
[1184] ¹H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.90(t, J = 7.7Hz, 3H), 1.74(q, J = 8.5Hz, 2H), 3.06(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.89(t, J = 7.4Hz, 2H), 4.17(t, J = 6.6Hz, 2H), 6.75-6.83(m, 3H), 6.98(t, J = 7.2Hz, 2H), 7.18(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.29(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[1185] 根据上述实施例合成了下述表格中的化合物,在分栏中表示为“实施例编号”。实

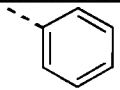
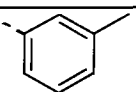
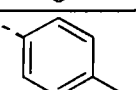
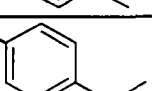
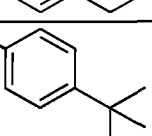
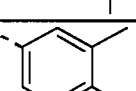
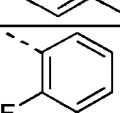
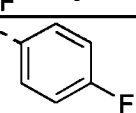
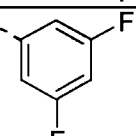
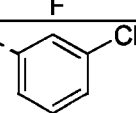
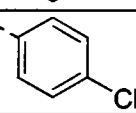
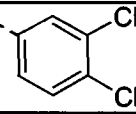
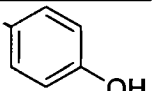
施例中已经举例说明了用星号表示的化合物。当涉及 V_1 和 V_2 二价连接基团时,应当理解 V_1 和 V_2 连接基团的左侧部分与吡啶基 - 部分相连接。

[1186] 表 1

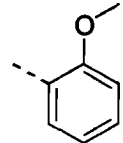
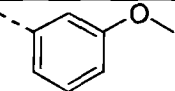
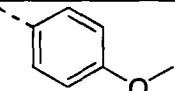
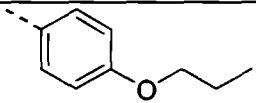
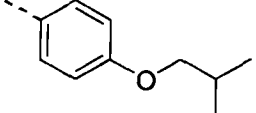
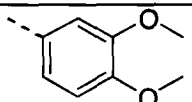
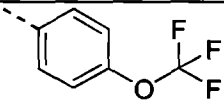
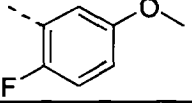
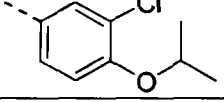
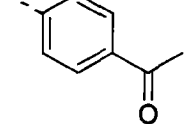
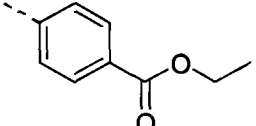
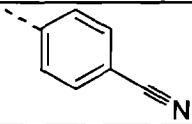
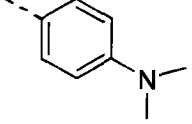
[1187]



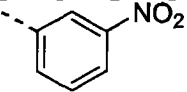
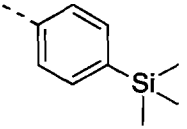
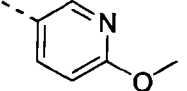
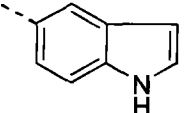
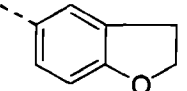
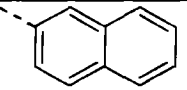
[1188]

化合物 编号	实施例 编号	R^3	
1-01	1		
1-02	2		
1-03	2		
1-04	7		
1-05	2		
1-06	2		
1-07	2		
1-08	1		
1-09	2		
1-10	2		
1-11	1		
1-12	2		
1-13	20		

[1189]

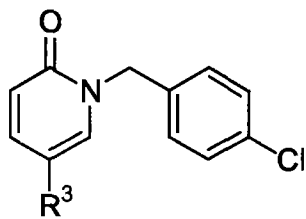
化合物 编号	实施例 编号	R^3	
1-14	2		
1-15	2		
1-16	1		
1-17	2		
1-18	20		
1-19	2		
1-20	2		
1-21	2		
1-22	2		
1-23	2		
1-24	2		
1-25	2		
1-26	2		

[1190]

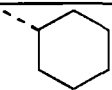
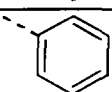
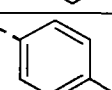
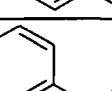
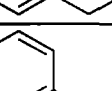
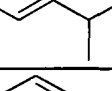
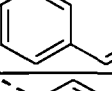
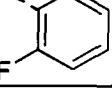
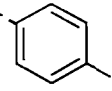
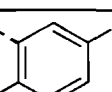
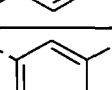
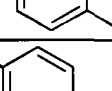
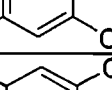
化合物 编号	实施例 编号	R^3	
1-27	2		
1-28	2		
1-29	1		
1-30	2		
1-31	2		
1-32	2		

[1191] 表 2

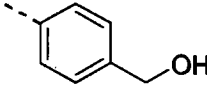
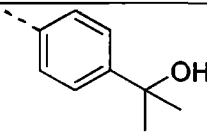
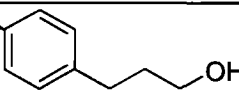
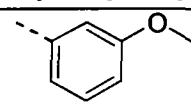
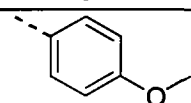
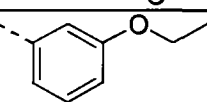
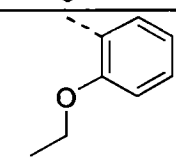
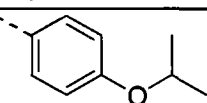
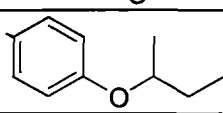
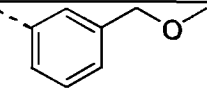
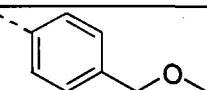
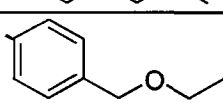
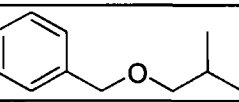
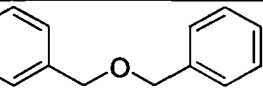
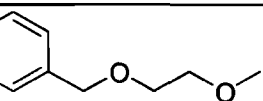
[1192]



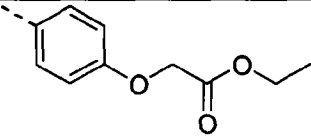
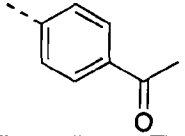
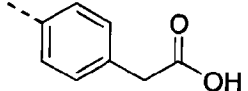
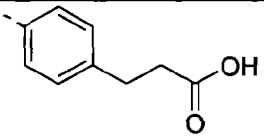
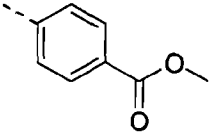
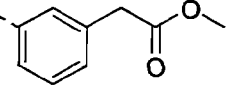
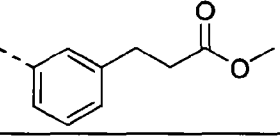
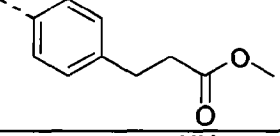
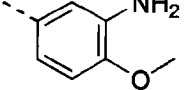
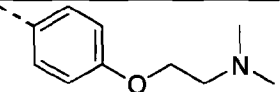
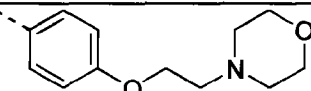
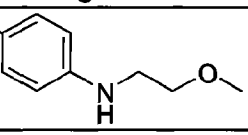
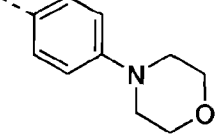
[1193]

化合物 编号	实施例 编号	R ³	
2-01	36*		
2-02	2		
2-03	2		
2-04	1		
2-05	1		
2-06	1		
2-07	2		
2-08	2		
2-09	2		
2-10	2		
2-11	2		
2-12	20		
2-13	20		

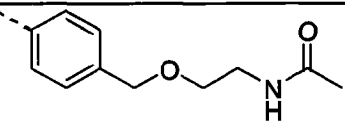
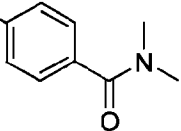
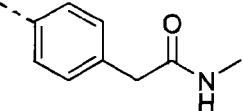
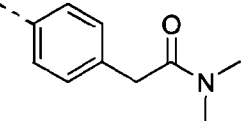
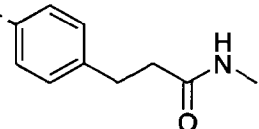
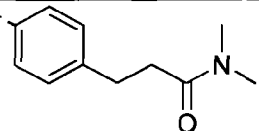
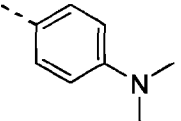
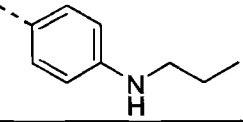
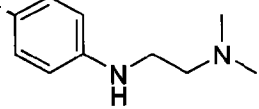
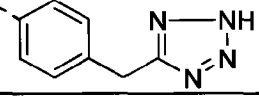
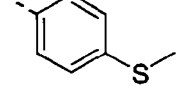
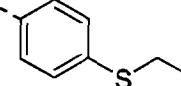
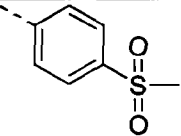
[1194]

化合物 编号	实施例 编号	R^3	
2-14	35		
2-15	30*		
2-16	2*		
2-17	1		
2-18	2		
2-19	1		
2-20	2		
2-21	20		
2-22	20		
2-23	2		
2-24	2		
2-25	35*		
2-26	47		
2-27	35		
2-28	47		

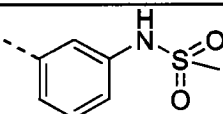
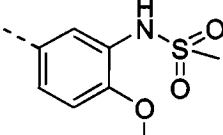
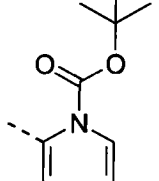
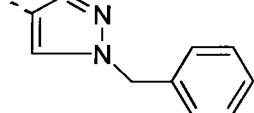
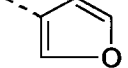
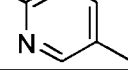
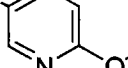
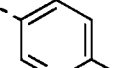
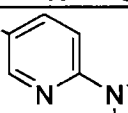
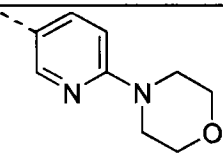
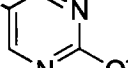
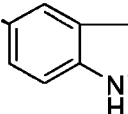
[1195]

化合物 编号	实施例 编号	R ³	
2-29	21		
2-30	1		
2-31	22		
2-32	22		
2-33	2		
2-34	2		
2-35	1		
2-36	1		
2-37	1		
2-38	47		
2-39	47		
2-40	45		
2-41	1		

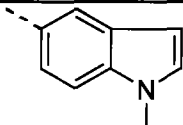
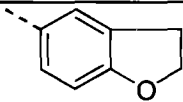
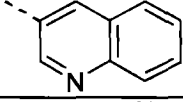
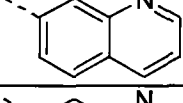
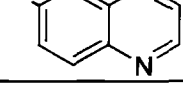
[1196]

化合物 编号	实施例 编号	R^3	
2-42	47*		
2-43	22		
2-44	22*		
2-45	22		
2-46	22		
2-47	22		
2-48	2		
2-49	45		
2-50	45*		
2-51	23*		
2-52	2		
2-53	1		
2-54	2		

[1197]

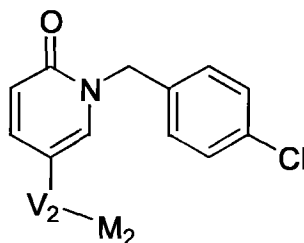
化合物 编号	实施例 编号	R ³	
2-55	4		
2-56	4*		
2-57	2		
2-58	2		
2-59	2		
2-60	1		
2-61	1		
2-62	1		
2-63	1		
2-64	1		
2-65	1		
2-66	1		
2-67	2		

[1198]

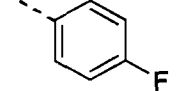
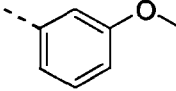
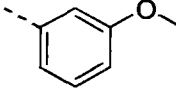
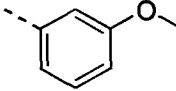
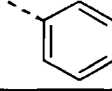
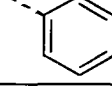
化合物编号	实施例编号	R ³	
2-68	2		
2-69	1		
2-70	1		
2-71	1		
2-72	1		

[1199] 表 3

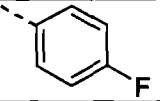
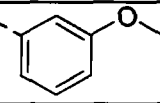
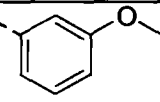
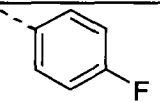
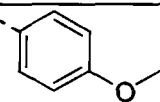
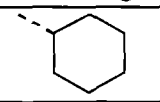
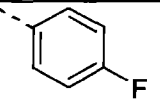
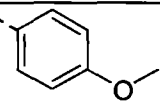
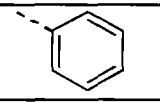
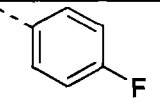
[1200]



[1201]

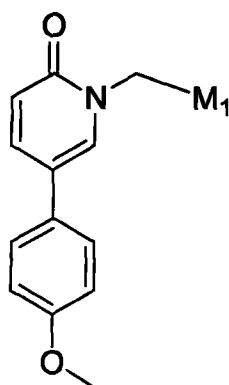
化合物编号	实施例编号	V ₂	M ₂	
3-01	12	--CH ₂ --		
3-02	12*	--CH ₂ --		
3-03	5	--CH=CH--		(Z)
3-04	5	--CH=CH--		(E)
3-05	32	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
3-07	10*	--CH ₂ -N(CH ₃)--		
3-08	10	--CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ --		

[1202]

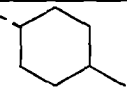
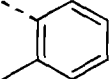
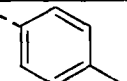
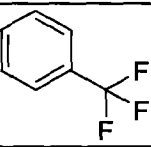
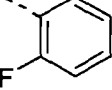
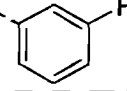
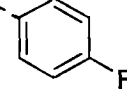
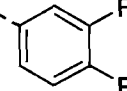
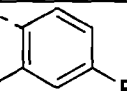
化合物编号	实施例编号	V ₂	M ₂	
3-09	41	--CH(OH)--		
3-10	41*	--CH(OH)--		
3-12	11*	--C(=O)--		
3-13	50*	--O--		
3-14	50	--O--		
3-15	51	--O-CH ₂ --		
3-16	51	--O-CH ₂ --		
3-17	51*	--O-CH ₂ --		
3-18	51	--O-CH ₂ -CH ₂ --		
3-19	51	--O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
3-21	46*	--N(CH ₃)--		

[1203] 表 4

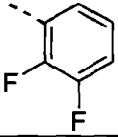
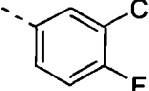
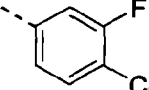
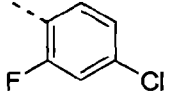
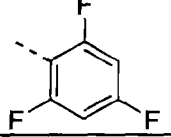
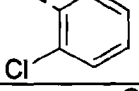
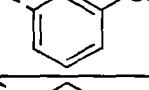
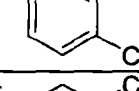
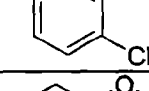
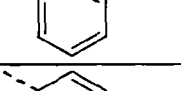
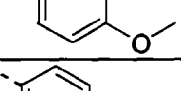
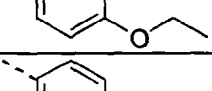
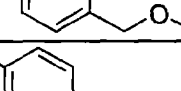
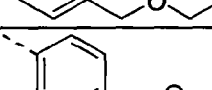
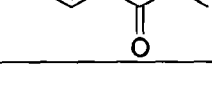
[1204]



[1205]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	
4-01	9		
4-02	9		
4-03	9*		
4-04	9		
4-05	7		
4-06	7		
4-07	7		
4-08	7		
4-09	7		
4-10	7		
4-11	7		
4-12	7		

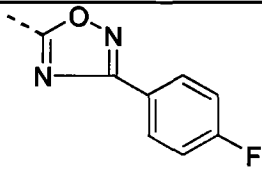
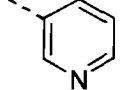
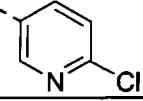
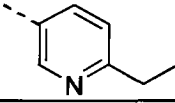
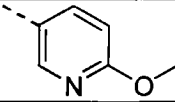
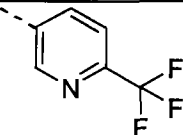
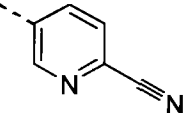
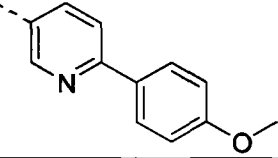
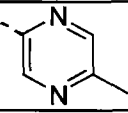
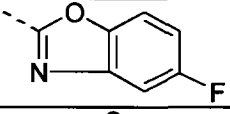
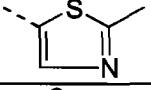
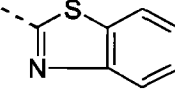
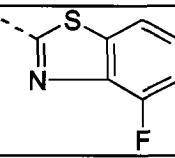
[1206]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	
4-13	7		
4-14	7		
4-15	7		
4-16	7		
4-17	7		
4-18	7		
4-19	1		
4-20	7		
4-21	7		
4-22	7		
4-23	7		
4-24	34		
4-25	34*		
4-26	34		
4-27	7		

[1207]

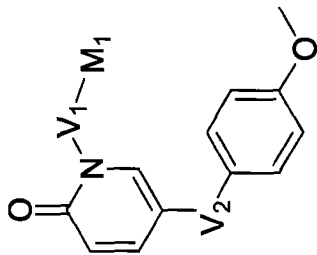
化合物 编号	实施例 编号	M ₁	
4-28	7		
4-29	7		
4-30	7		
4-31	7		
4-32	7		
4-33	7		
4-34	7		
4-35	7		
4-36	7		
4-37	7		
4-38	7		
4-39	7		
4-40	7		
4-41	7		

[1208]

化合物 编号	实施例 编号	M₁	
4-42	16*		
4-43	8		
4-44	8		
4-45	52*		
4-46	8		.HCl
4-47	8*		
4-48	52		
4-49	52		
4-50	8		
4-51	15*		
4-52	8		
4-53	7		
4-54	15		

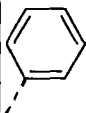
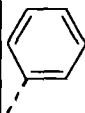
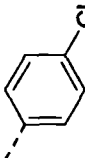
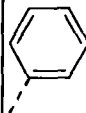
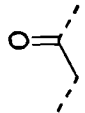
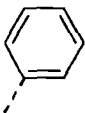
[1209] 表 5

[1210]

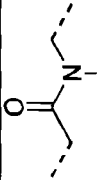
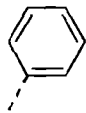
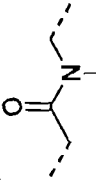
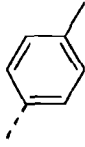
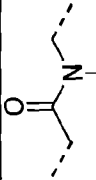
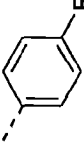
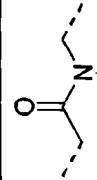
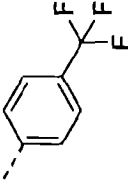
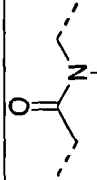
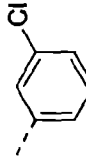
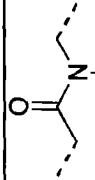
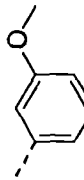
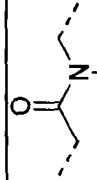
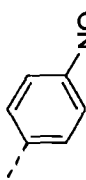


化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	V ₂	
5-01	13	-CH ₂ -		--CH ₂ -CH ₂ --	
5-02	12	-CH ₂ -		--CH ₂ --	
5-03	13	-CH ₂ -		--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	
5-04	7	--CH ₂ -CH ₂ --		cb	
5-05	7	--CH(CH ₃)--		cb	
5-06	9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CF ₃)--	--H	cb	

[1211]

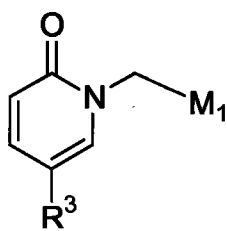
化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	V ₂	
5-07	7	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --		cb	
5-08	9	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	cb	
5-09	7	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --		cb	
5-10	9	--CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	cb	
5-11	9	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	cb	
5-12	9	--CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	cb	
5-13	9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	cb	
5-15	9	--CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ --	--H	cb	
5-16	9	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C≡C--	--H	cb	
5-17	7	--CH ₂ -O--		cb	
5-18	7*	--CH ₂ -CH ₂ -O--		cb	
5-19	7			cb	

[1212]

化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	V ₂	
5-20	14			cb	
5-21	14			cb	
5-22	14			cb	
5-23	14			cb	
5-24	14*			cb	
5-25	14			cb	
5-26	14			cb	

cb= 共价键

[1213] 表 6
[1214]



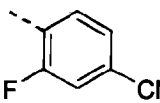
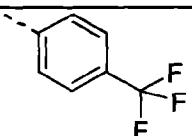
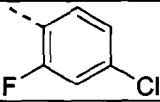
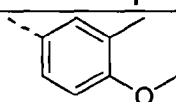
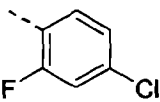
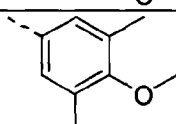
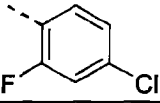
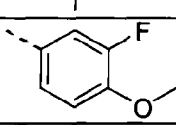
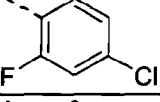
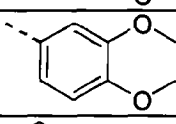
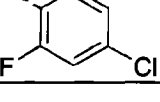
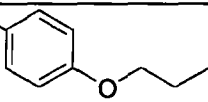
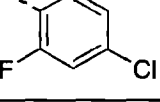
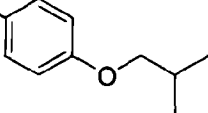
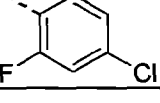
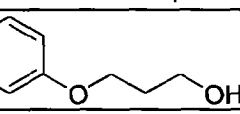
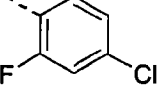
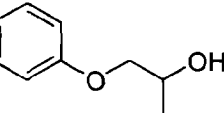
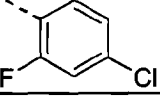
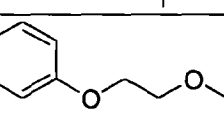
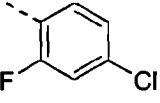
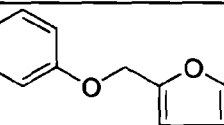
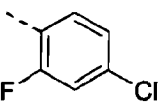
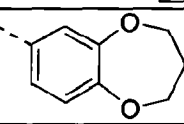
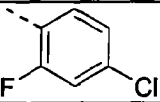
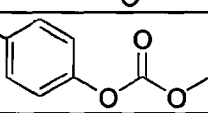
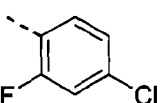
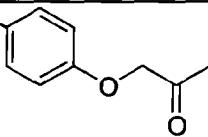
[1215]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-01	1			
6-02	1			
6-03	1			
6-04	2			
6-05	1			
6-06	1			
6-07	1			
6-08	1			
6-09	1			
6-10	2			
6-11	2			
6-12	2			

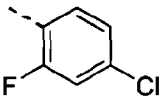
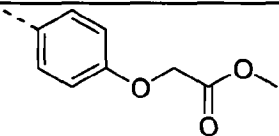
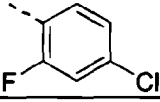
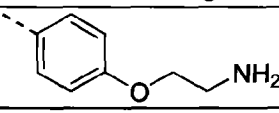
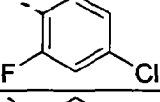
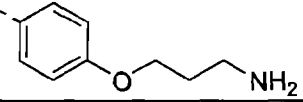
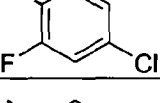
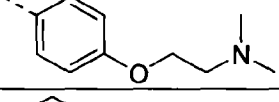
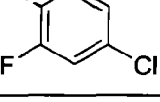
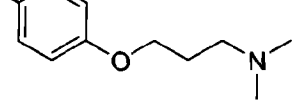
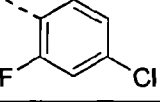
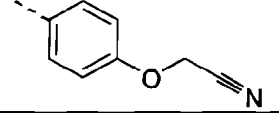
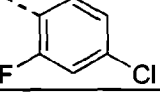
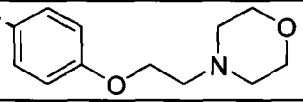
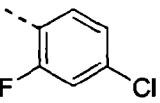
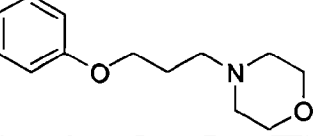
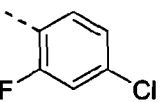
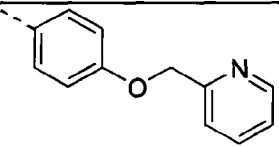
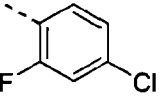
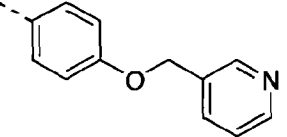
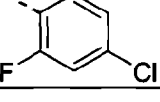
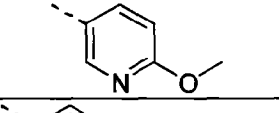
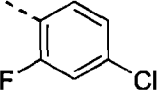
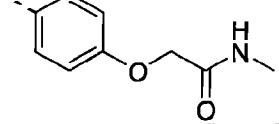
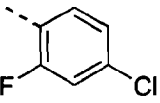
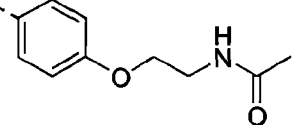
[1216]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-13	2			
6-14	4			
6-15	2			
6-16	1			
6-17	2			
6-18	1			
6-19	6*			
6-20	1		--Br	
6-21	20			
6-22	28			
6-23	28*			.HCl
6-24	28			
6-25	2			
6-26	2			

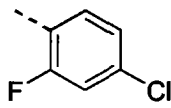
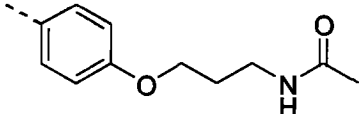
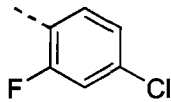
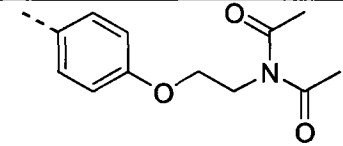
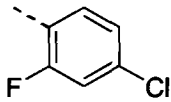
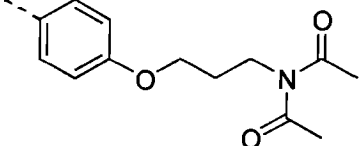
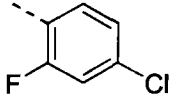
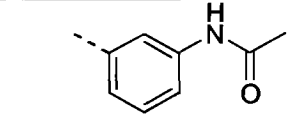
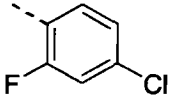
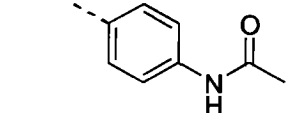
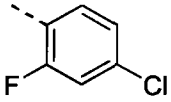
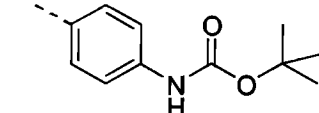
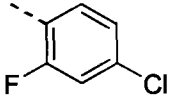
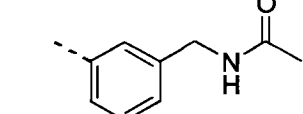
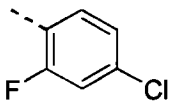
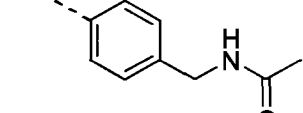
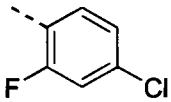
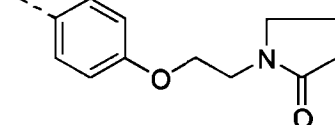
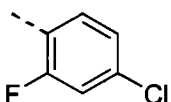
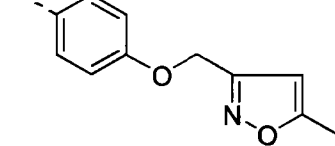
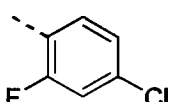
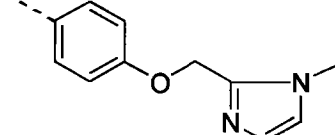
[1217]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-27	1			
6-28	1			
6-29	2			
6-30	1			
6-31	1			
6-32	20			
6-33	20			
6-34	20			
6-35	20			
6-36	20			
6-37	20			
6-38	1			
6-39	43*			
6-40	21*			

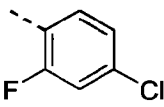
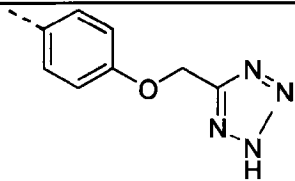
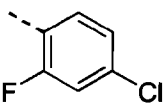
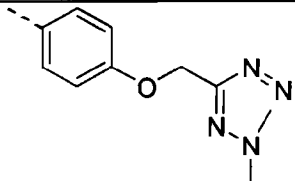
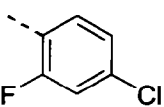
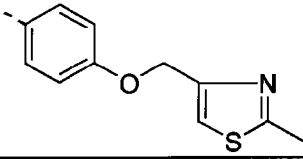
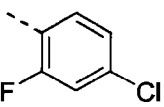
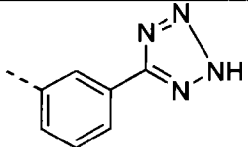
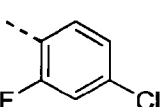
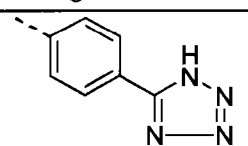
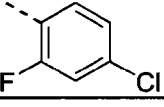
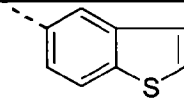
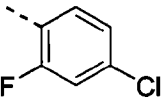
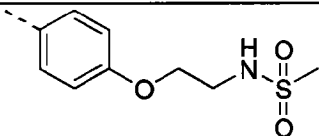
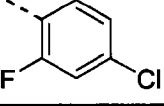
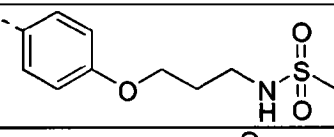
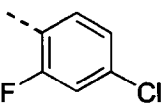
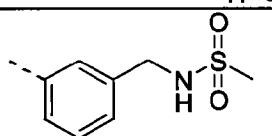
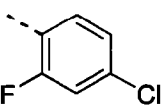
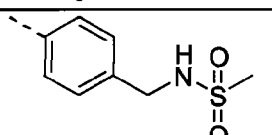
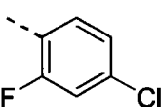
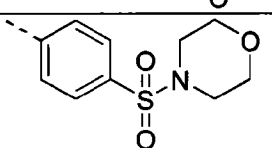
[1218]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-41	21			
6-42	28			
6-43	28			
6-44	20			
6-45	20			
6-46	20*			
6-47	20			
6-48	20			
6-49	20			
6-50	20			
6-51	1*			
6-52	21			
6-53	29*			

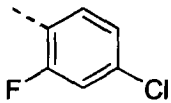
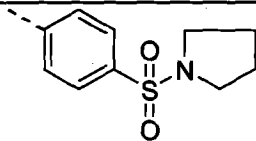
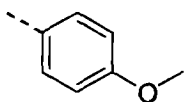
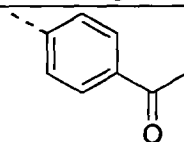
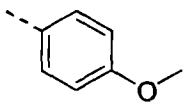
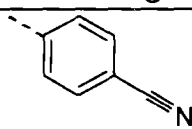
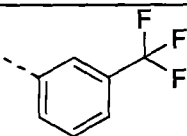
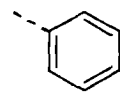
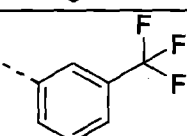
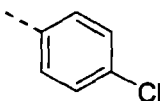
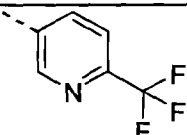
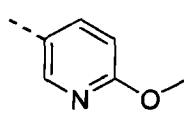
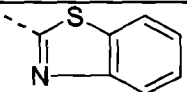
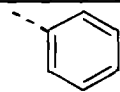
[1219]

化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-54	29			
6-55	29			
6-56	29			
6-57	29			
6-58	29			
6-59	29			
6-60	29			
6-61	29			
6-62	20			
6-63	20			
6-64	20			

[1220]

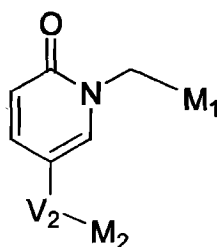
化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-65	24*			
6-82	24			
6-66	20			
6-67	23			
6-68	23			
6-69	26*			
6-70	29			
6-71	29			
6-72	29			
6-73	29			
6-74	1			

[1221]

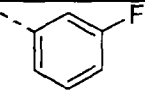
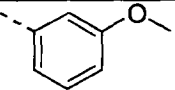
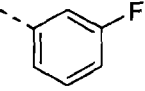
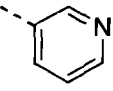
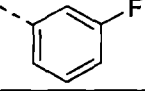
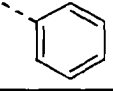
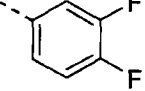
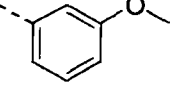
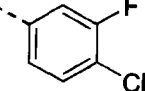
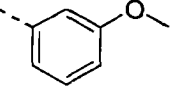
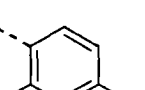
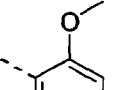
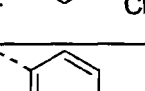
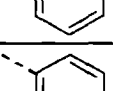
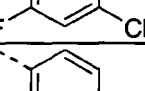
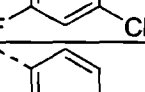
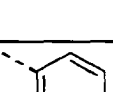
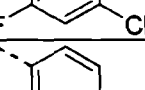
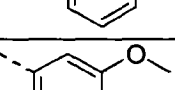
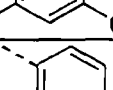
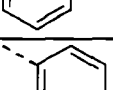
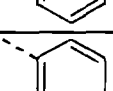
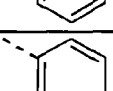
化合物 编号	实施例 编号	M ₁	R ³	
6-75	1			
6-76	2			
6-77	2			
6-78	1			
6-79	1			
6-80	1			
6-81	2			

[1222] 表 7

[1223]

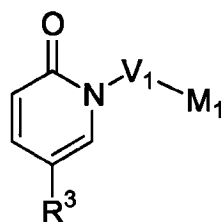


[1224]

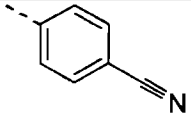
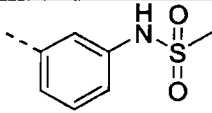
化合物 编号	实施例 编号	M ₁	V ₂	M ₂	
7-01	5		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
7-02	5*		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
7-03	42*		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-04	13		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-06	13*		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-07	12		$-\text{CH}_2-$		
7-08	32*		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-09	32		$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	$-\text{H}$	
7-10	32		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-11	13		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-15	13		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		
7-16	5		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		

[1225] 表 8

[1226]

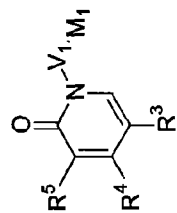


[1227]

化合物 编号	实施例 编号	V_1	M_1	R^3	
8-01	3	$--CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2--$	$--H$		
8-02	3*	$--CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2--$	$--H$		

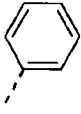
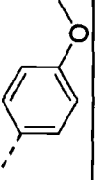
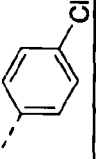
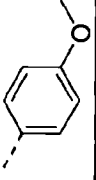
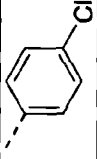
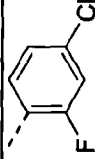
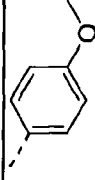
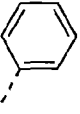
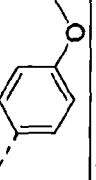
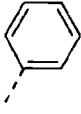
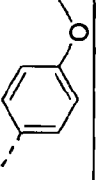
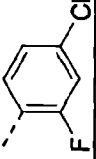
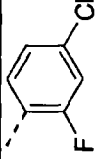
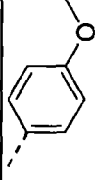
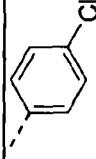
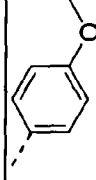
[1228] 表 9

[1229]

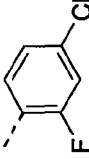
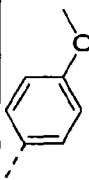
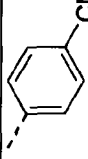
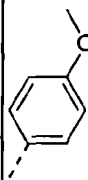
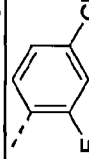
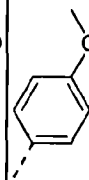


化合物 编号	实施例 编号	R ⁴	R ⁵	V ₁	M ₁	R ³	
9-01	2	-H	-Cl	--CH ₂ --			
9-02	2	-H	-Cl	--CH ₂ --			
9-03	2	-H	-Cl	--CH ₂ --			
9-04	3	-H	-Cl	--CH ₂ --CH ₂ --CH(CH ₃)--CH ₂ --	-H		
9-05	2	-H	-Cl	--CH ₂ --			
9-06	6	-H	-F	--CH ₂ --			

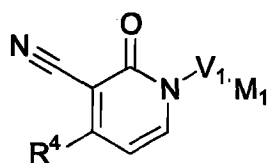
[1230]

化合物 编号	实施例 编号	R ⁴	R ⁵	V ₁	M ₁	R ³	
9-07	2	--H	--CH ₃	--CH ₂ --			
9-08	27*	--H	--CH ₂ OH	--CH ₂ --			
9-09	1	--H	--COOCH ₃	--CH ₂ --			
9-10	40*	--H	--O-CH ₃	--CH ₂ --			
9-11	2	--H	--NO ₂	--CH ₂ --			
9-12	2	--CH ₃	--H	--CH ₂ --			
9-13	2	--CH ₃	--H	--CH ₂ --			
9-14	2	--CH ₃	--H	--CH ₂ --			
9-15	48	--CH ₂ -CH ₂ -OH	--H	--CH ₂ --			

[1231]

化合物 编号	实施例 编号	R ⁴	R ⁵	V ₁	M ₁	R ³	
9-16	49*	--CH ₂ -O-CH ₃	--H	--CH ₂ --			
9-17	48*	--CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	--H	--CH ₂ --			
9-18	33*	--OCH ₃	--H	--CH ₂ --			

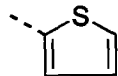
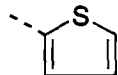
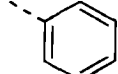
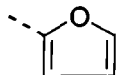
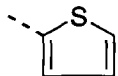
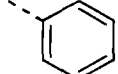
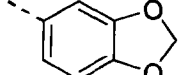
[1232] 表 10
[1233]



[1234]

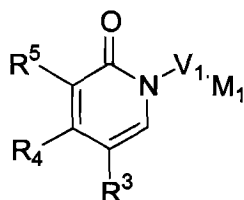
化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	R ⁴
10-10	2	--CH ₂ --		
10-11	31	--CH ₂ --		
10-12	31	--CH ₂ --		
10-13	31	--CH ₂ --		
10-14	31	--CH ₂ --		
10-15	31	--CH ₂ --		
10-16	31	--CH ₂ --		
10-17	31	--CH ₂ --		
10-18	31	--CH ₂ --		
10-19	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
10-20	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --		
10-21	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --		
10-22	31	--CH ₂ -CH=CH--		
10-23	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	

[1235]

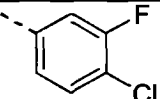
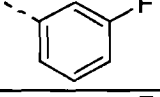
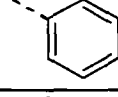
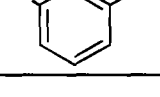
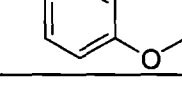
化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	R ⁴
10-24	31	--CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
10-25	31	--CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
10-26	31	--CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ --	--H	
10-27	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
10-28	31*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
10-29	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
10-30	31	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

[1236] 表 11

[1237]

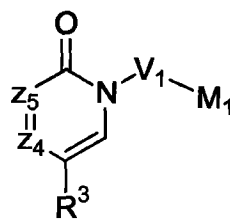


[1238]

化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	R ³	R ⁴	R ⁵
11-01	1	--CH ₂ --		--Br	--CH ₃	--H
11-02	19	--CH ₂ --		--H		--H
11-03	19*	--CH ₂ --		--H		--H

[1239] 表 12

[1240]

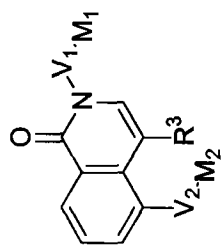


[1241]

化合物 编号	实施例 编号	Z ₄	Z ₅	V ₁	M ₁	R ³	
12-01	37	C	N	-CH ₂ -			
12-02	37	C	N	-CH ₂ -			
12-03	37	C	N	-CH ₂ -			
12-04	37	C	N		--H		
12-05	37	N	C	-CH ₂ -			
12-06	37*	N	C	-CH ₂ -			
12-07	37	N	C		--H		

[1242] 表 13

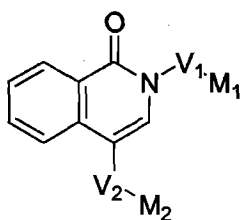
[1243]



化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	V ₂	M ₂	R ³
13-01	17*	--CH ₂ --		cb	--H	--H
13-04	38	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	--NH-CH ₂ -CH ₂ --		--H
13-05	38*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	--NH-CH ₂ -CH ₂ --		--H
13-06	53*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	--O-CH ₂ -CH ₂ --		--H

[1244] 表 14

[1245]

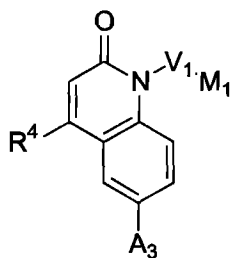


[1246]

化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	V ₂	M ₂
14-01	39*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	--CH ₂ -CH ₂ --	

[1247] 表 15

[1248]

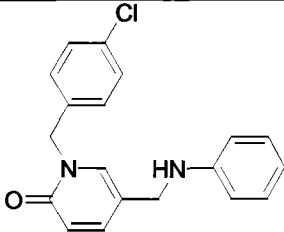
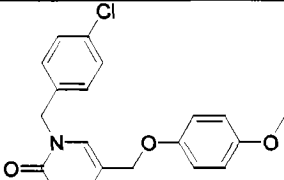
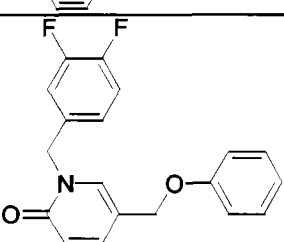
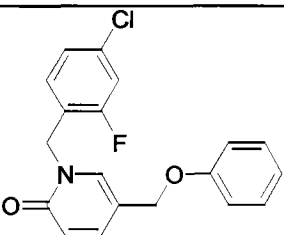
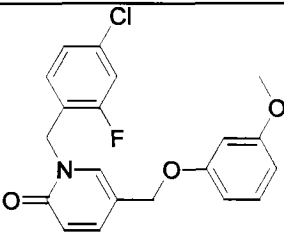
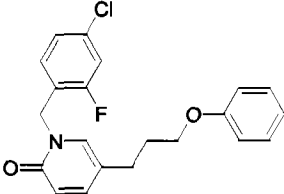


[1249]

化合物 编号	实施例 编号	V ₁	M ₁	A ₃	R ⁴
15-01	18	--CH ₂ --		OCH ₃	--CH ₃
15-02	18		--H	--H	--CH ₃
15-03	18		--H	--Cl	--H
15-04	18*	--CH ₂ --		--H	--H
15-05	18	--CH ₂ --		--H	--CH ₃

[1250] 表 16 :T₂ 等于 (C₁₋₆) 烷基 - 基团的化合物

[1251]

化合物 编号	实施例 编号	结构
16-01	10	
16-02	44*	
16-03	25*	
16-04	25	
16-05	25	
16-06	32	

[1252]

化合物 编号	实施例 编号	结构
16-07	25	
16-08	25	
16-09	51	

[1253] 物理化学数据

[1254] 采用 Bruker 500MHz 或 300MHz 记录 ^1H NMR 谱图。化学位移以百万分之几 (ppm, δ 单位) 表示。偶合常数以赫兹 (Hz) 为单位, 分裂模式描述了明显的峰多重性, 分别指定为 s (单重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、m (多重峰)。

[1255] 采用 Waters Micromass ZQ 2996 系统, 以下面的条件记录 LCMS 谱图。色谱柱为 $3.0 \times 50\text{mm}$ 不锈钢 RP C-18 柱, 填装 $5 \mu\text{m}$ Xterra; 流量 1ml/分钟 ; 流动相: 流动相 A = 0.1% 甲酸水溶液; 流动相 B = 0.07% 甲酸乙腈溶液。0-0.5 分钟 (A: 95%, B: 5%), 0.5-6.0 分钟 (A: 0%, B: 100%), 6.0-6.5 分钟 (A: 95%, B: 5%), 6.5-7 分钟 (A: 95%, B: 5%); 二极管阵列 UV 检测器: 200 到 400nm; 进样量: $3 \mu\text{L}$ 。对于 ACE-C₁₈ 柱 ($3.0 \mu\text{m}$, $4.6 \times 30\text{mm}$), 采用先进色谱技术, 流量为 1.5mL/分钟 。所用的标准梯度条件是: 80% A (0.5g/l 乙酸铵溶液)、10% B (乙腈)、10% C (甲醇), 至 6.5 分钟内的 50% B 和 50% C, 至 7 分钟时的 100% B, 以及在 7.5 分钟时平衡到起始条件, 直到 9.0 分钟。注射 $5 \mu\text{L}$ 体积的样品。在一些情况下, 使用碳酸氢钠 (1g/l) 作为缓冲液。所有的质谱图均以电喷雾离子化 (ESI) 方法采集。

[1256] 多数反应采用薄层色谱法在 0.25mm Macherey-Nagel 硅胶板 (60F-2254) 上通过 UV 光下目视检视来监测。在硅胶上进行快速柱色谱 (220-440 目, Fluka)。

[1257] 采用 Buchi B-540 仪器进行熔点测定。

[1258] 表 17: 物理化学数据

[1259]

化合物 编号	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	$[\text{MH}^+]$	RT (分钟)	物理形态
	273 $^{\circ}\text{C}$	381	4.32	n
	145-157 $^{\circ}\text{C}$	426, 428	4.08, 4.30	浅褐色固体
1-01	-	-	-	白色半固体
1-02	-	276	4.28	褐色油

1-03	110℃	276	4.29	白色固体
1-04	80℃	290	3.99	橙色固体
1-05	145℃	318	5.31	白色固体
1-06	118℃	290	4.04	白色固体
1-07	—	280	4.08	褐色油
1-09	98℃	298	4.46	褐色固体
1-10	120℃	296	4.41	白色固体
1-12	134℃	330, 332	4.24	白色固体
1-13	202℃	—	—	浅褐色固体
1-14	—	292	4.04	黄色油
1-15	—	292	4.04	无色油
1-17	88℃	320	4.88	褐色固体
1-18	110℃	334	4.31	浅褐色固体
1-19	120℃	322	3.69	白色固体
1-20	115℃	346	4.59	白色固体
1-21	—	310	4.11	褐色油
1-22	—	354	4.76	褐色油
1-23	118℃	304	3.71	白色固体
1-24	115℃	334	4.31	白色固体
1-25	131℃	287	3.89	白色固体
1-26	153℃	305	2.76	暗黄色固体
1-27	149℃	307	4.04	无色固体
1-28	132℃	334	5.51	白色固体
1-29	180-181℃	293	3.81	白色固体
1-30	93℃	301	3.96	褐色固体

[1260]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT (分钟)	物理形态
1-31	—	304	3.61	橙色半固体
1-32	114℃	312	4.63	褐色固体
2-01	72℃	302, 304	5.07	浅褐色固体
2-02	—	296, 298	4.53	褐色油
2-03	126-128℃	310, 312	4.86	白色固体
2-04	115℃	352	5.69	浅褐色固体
2-05	73℃	352	5.64	浅褐色固体
2-06	125℃	322	4.93	浅褐色固体
2-07	—	314, 316	4.61	褐色油
2-08	—	314	4.49	浅黄色油
2-09	—	332	4.64	无色油
2-10	109-112℃	328, 330	4.93	白色固体
2-11	89℃	344, 346	4.56	白色固体
2-12	—	312, 314	3.78	浅褐色固体
2-13	202℃	312, 314	3.68	浅褐色固体
2-14	155℃	326	3.47	黄色固体
2-15	157℃	354, 356	3.85	白色固体
2-16	165℃	354, 356	3.78	白色固体
2-17	—	326	4.58	褐色油
2-18	—	340, 342	4.69	褐色油
2-19	—	340	4.86	油
2-20	120-121℃	340, 342	4.88	白色固体
2-21	118℃	354	4.99	白色固体
2-22	—	368	5.33	黄色油

2-23	-	340, 342	4. 49	无色油
2-24	109℃	340, 342	4. 46	白色固体
2-25	109℃	354, 356	4. 62	白色固体
2-26	91℃	382, 384	5. 38	白色固体
2-27	101℃	416, 418	5. 18	白色固体
2-28	79℃	384, 386	4. 26	白色固体
2-29	-	398	4. 48	无色油
2-30	162℃	338	4. 21	黄色固体
2-31	180℃	354, 356	3. 57	白色固体
2-32	185℃	368, 370	3. 89	白色固体
2-33	175℃	354, 356	4. 36	白色固体
2-34	-	368, 370	4. 24	褐色油
2-35	-	382	4. 61	油
2-36	105℃	382	4. 59	黄色固体
2-37	175℃	341, 343	3. 62	白色固体
2-38	70℃	397, 399	2. 95	白色固体
2-39	68℃	439, 441	2. 89	白色固体
2-40	106℃	369	4. 25	-
2-41	126℃	381	4. 18	白色固体
2-42	152℃	411, 413	3. 55	白色固体
2-43	176℃	367, 369	3. 52	白色固体
2-44	183℃	367, 369	3. 32	白色固体

[1261]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT(分钟)	物理形态
2-45	161℃	381, 383	3. 66	白色固体
2-46	197℃	381, 383	3. 52	白色固体
2-47	104℃	395, 397	3. 86	白色固体
2-48	155℃	339, 341	4. 28	灰色固体
2-49	-	353	5. 02	-
2-50	-	382	3. 23	-
2-51	231℃	376, 378	3. 56	白色固体
2-52	132℃	342, 344	4. 84	黄色固体
2-53	109℃	356	5. 13	白色固体
2-54	199-200℃	374	3. 76	白色固体
2-55	169℃	389	3. 83	白色固体
2-56	151℃	419, 421	3. 73	白色固体
2-57	-	385, 387	4. 96	褐色半固体
2-58	140-144℃	376, 378	4. 26	浅褐色固体
2-59	112-114℃	286, 288	4. 16	白色固体
2-60	101℃	316	4. 7	白色固体
2-61	135℃	311, 313	4. 01	浅褐色固体
2-62	191℃	327	4. 19	白色固体
2-63	169℃	331, 333	4. 07	黄色固体
2-64	164℃	340, 342	2. 53	浅褐色固体
2-65	154℃	382, 384	3. 21	白色固体
2-66	191℃	328, 330	3. 56	浅褐色固体
2-67	-	335, 337	4. 04	褐色油
2-68	144-147℃	349, 351	4. 69	浅褐色固体
2-69	119℃	338	4. 51	橙色固体
2-70	165℃	347, 349	4. 06	白色固体
2-71	261℃	347, 349	3. 43	黄色固体

2-72	120℃	348, 350	3. 78	黄色固体
3-01	93℃	328	4. 54	白色固体
3-02	—	340, 342	4. 49	黄色油
3-03	164℃	352, 354	4. 83	黄白色晶体
3-04	167℃	352, 354	4. 83	黄白色晶体
3-05	—	276	4. 7	浅黄色油
3-07	106℃	339, 341	4. 43	白色固体
3-08	—	353, 355	2. 59	灰白色油
3-09	175-177℃	344	3. 83	浅褐色固体
3-10	120℃	356, 358	3. 76	黄色固体
3-12	104℃	354, 356	4. 41	白色固体
3-13	—	330	4. 56	—
3-14	199℃	342	4. 46	—
3-15	217℃	332	5. 51	—
3-16	83℃	344	4. 49	—
3-17	—	355	4. 39	—
3-18	—	340	4. 81	—
3-19	104℃	278	4. 17	黑色固体
3-21	—	343, 345	4. 36	黄色油

[1262]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT (分钟)	物理形态
4-01	—	256	3. 84	黄色油
4-02	—	284	4. 45	无色油
4-03	—	298	4. 72	无色油
4-04	—	312	5. 06	无色油
4-05	122℃	306	4. 38	白色固体
4-06	123-124℃	306	4. 48	浅黄色固体
4-07	131-132℃	360	4. 59	白色固体
4-08	—	310	3. 69	黄色油
4-09	89℃	310	3. 69	白色固体
4-10	103℃	310	3. 71	白色固体
4-11	—	328	4. 33	无色油
4-12	109℃	328	4. 28	白色固体
4-13	71℃	328	4. 26	白色固体
4-14	—	344	4. 53	褐色油
4-15	—	344, 346	4. 51	白色固体
4-16	88℃	344, 346	4. 58	白色固体
4-17	112℃	346	4. 24	白色固体
4-18	125℃	326	4. 44	白色固体
4-20	142℃	326	3. 91	白色固体
4-21	—	360, 362	4. 16	浅黄色固体
4-22	—	322	4. 14	黄色油
4-23	103℃	322	3. 64	浅黄色固体
4-24	—	—	—	黄色油
4-25	72℃	336	3. 92	白色固体
4-26	—	350	4. 22	黄色油
4-27	147-150℃	350	4. 11	白色固体
4-28	—	350	3. 85	浅黄色油
4-29	165℃	317	3. 51	白色固体
4-30	119-120℃	317	3. 98	白色固体
4-31	130℃	376	4. 64	白色固体

4-32	-	337	3.69	黄色油
4-33	95℃	337	3.69	白色固体
4-34	131-134℃	378	4.68	褐色固体
4-35	82-84℃	378	4.64	白色固体
4-36	98-100℃	324	4.51	白色固体
4-37	-	394, 396	4.83	黄色油
4-38	145-148℃	342	4.68	白色固体
4-39	120℃	350	4.25	白色固体
4-40	100-102℃	297	3.66	白色固体
4-41	104℃	360	4.12	黄色固体
4-42	123℃	378	4.39	黄色固体
4-43	-	293	2.24	黄色油
4-44	135℃	327, 329	3.83	白色固体
4-45	130℃	321	3.55	-
4-46	126℃	323	3.73	黄色固体
4-47	168℃	361	4.06	白色固体

[1263]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT (分钟)	物理形态
4-48	273℃	317	3.18	-
4-49	-	399	4.31	-
4-50	-	308	3.43	褐色油
4-51	115℃	351	4.06	白色固体
4-52	127-130℃	313	3.54	浅褐色固体
4-53	121℃	349	3.68	浅褐色固体
4-54	126℃	367	4.1	褐色固体
5-01	69℃	372	4.68	浅褐色固体
5-02	-	358, 360	4.61	黄色油
5-03	-	400	5.35	无色油
5-04	125℃	324	4.28	白色固体
5-05	92℃	306	3.73	浅黄色固体
5-06	75℃	312	3.97	白色固体
5-07	-	320	4.51	无色油
5-08	-	258	4.03	无色油
5-09	79℃	334	4.79	黄色固体
5-10	70℃	258	3.98	白色固体
5-11	-	272	4.38	黄色油
5-12	85℃	272	4.33	白色固体
5-13	75℃	272	4.32	白色固体
5-15	85℃	286	4.63	白色固体
5-16	-	268	3.73	无色油
5-17	-	342	4.56	无色油
5-18	-	322	4.31	黄色油
5-19	126℃	320	3.89	白色固体
5-20	-	363	3.79	黄色油
5-21	65℃	377	3.99	白色固体
5-22	-	381	3.93	浅黄色油
5-23	-	431	4.18	褐色油
5-24	-	397, 399	4.06	黄色油
5-25	-	393	3.81	黄色油
5-26	160℃	408	3.78	黄色固体
6-04	112-113℃	294	4.59	浅褐色固体

6-10	-	328	4.34	灰色固体
6-11	85℃	342	4.21	浅灰色晶体
6-12	142℃	340	3.99	浅粉色晶体
6-13	139℃	323	4.09	白色固体
6-14	-	391	3.58	浅褐色玻璃油
6-15	96℃	304	4.24	浅灰色固体
6-16	120℃	329	3.94	白色固体
6-17	99℃	340	4.24	浅灰色晶体
6-18	181℃	342	4.23	白色固体
6-19	164℃	371, 373	4.89	浅褐色固体
6-20	102℃	316, 318	4.12	白色固体
6-21	224℃	330	3.67	白色固体
6-22	70℃	329, 331	3.45	浅褐色固体

[1264]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT (分钟)	物理形态
6-23	266℃	329, 331	3.18	浅褐色固体
6-24	139℃	343, 345	2.52	浅褐色固体
6-25	140℃	339, 341	4.26	白色固体
6-26	176℃	344, 346	3.53	白色固体
6-27	127℃	382	5.03	白色固体
6-28	104℃	358, 360	4.85	白色固体
6-29	-	372, 374	5.08	黄色油
6-30	-	362, 364	4.69	褐色油
6-31	141℃	374, 376	4.13	白色固体
6-32	107℃	372, 374	5.38	白色固体
6-33	88℃	386	5.45	白色固体
6-34	129℃	354.1, 356.1	4.62	白色固体
6-35	-	388, 390	3.92	浅褐色油
6-36	90℃	388	4.3	黄色固体
6-37	114℃	410, 412	4.78	白色固体
6-38	-	386, 388	4.53	浅褐色油
6-39	124℃	388, 390	4.28	白色固体
6-40	127℃	386, 388	4.02	白色固体
6-41	119℃	402	4.3	白色固体
6-42	226℃	373, 375	2.63	白色固体
6-43	253℃	387, 389	2.8	白色固体
6-44	85℃	401	2.67	白色固体
6-45	104℃	415	2.83	白色固体
6-46	160℃	369, 371	4.2	浅褐色固体
6-47	80℃	444	2.67	黄色固体
6-48	153℃	457	2.9	浅褐色固体
6-49	-	421	4.34	黄色固体
6-50	-	421	3.73	黄色油
6-51	136℃	345, 347	4.13	浅褐色固体
6-52	162℃	401, 403	3.58	白色固体
6-53	153℃	415	3.51	白色固体
6-54		429, 431	3.63	浅灰色油
6-55	121℃	457, 459	4.24	白色固体
6-56	131℃	471, 473	4.34	白色固体
6-57	194℃	371, 373	3.72	浅褐色固体
6-58	230℃	371, 373	3.53	浅褐色固体

6-59	126℃	443,445	4.62	褐色固体
6-60	143℃	385	3.47	浅褐色固体
6-61	150℃	385,387	3.42	浅褐色固体
6-62	180℃	441,443	3.9	浅褐色固体
6-63	135℃	425,427	4.57	白色固体
6-64	—	424,426	2.87	褐色油
6-65	197℃	412,414	3.57	白色固体
6-66	90℃	441,443	4.55	白色固体
6-67	240℃	382,384	3.6	白色固体
6-68	241℃	382	3.6	白色固体

[1265]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT (分钟)	物理形态
6-69	110℃	370,372	5.03	浅褐色固体
6-70	139℃	451	3.75	浅褐色固体
6-71	157℃	465,467	3.88	白色固体
6-72	110℃	421,423	3.77	浅褐色固体
6-73	165℃	421	3.7	浅褐色固体
6-74	141℃	463,465	4.07	白色固体
6-75	177℃	447,449	4.33	粉红色固体
6-76	97℃	334	3.72	白色固体
6-77	134℃	317	3.83	白色固体
6-80	160℃	362	3.6	浅褐色固体
6-81	149℃	319	4.08	灰色固体
7-01	105℃	334	4.74	褐色固体
7-02	179℃	305	3.68	固体
7-03	93℃	324	4.41	白色固体
7-04	—	356	4.44	无色油
7-06	—	372,374	4.68	黄色油
7-07	—	358	4.72	绿色油
7-08	—	356,358	5.09	黄色油
7-09	53℃	280	2.53	无色固体
7-10	—	370,372	5.36	橙色油
7-11	—	400,402	5.24	黄色油
7-15	—	290	4.46	油状固体
7-16	123℃	286	4.11	白色固体
8-01	78℃	267	4.06	白色固体
8-02	159℃	335	3.49	白色固体
9-01	121℃	344,346	4.61	浅褐色固体
9-02	—	360	4.79	绿色油
9-03	—	330	4.86	无色油
9-04	155-157℃	369	3.95	浅褐色固体
9-05	212-213℃	387	4.02	白色固体
9-06	261℃	362	4.7	浅褐色固体
9-07	109-110℃	306	4.49	白色固体
9-08	128℃	356,358	3.98	浅褐色固体
9-09	125℃	354,356	4.43	浅褐色固体
9-10	—	374,376	4.53	褐色油
9-11	148-150℃	337	4.44	橙色固体
9-12	79℃	306	4.49	白色固体
9-13	—	328,330	4.79	白色固体
9-14	125℃	358,360	4.71	白色固体

9-15	151℃	370	3.83	浅黄色固体
9-16	—	388, 390	3.83	绿色油
9-17	—	384, 386	4.49	白色油
9-18	—	374, 376	4.62	黄色油
10-10	148℃	299	4.59	白色固体
10-12	155℃	291	4.19	黄色固体
10-13	118℃	—	—	白色固体

[1266]

化合物 编号	熔点 (℃)	[MH ⁺]	RT(分钟)	物理形态
10-15	175℃	295	3.97	浅褐色固体
10-16	180℃	327, 329	4.54	粉红色固体
10-18	185℃	362	3.96	白色固体
10-19	135℃	245	3.85	黄色固体
10-20	86℃	305	4.29	黄色固体
10-21	118℃	321	4.4	黄色固体
10-23	103℃	259	4.18	黄色固体
10-24	108℃	259	3.92	浅褐色固体
10-25	103℃	273	4.22	白色固体
10-26	149℃	267	4.45	白色固体
10-27	112℃	257	4.13	黄色固体
10-28	123℃	273	4.29	黄色固体
10-29	138-140℃	267	4.3	白色粉末
10-30	120-121℃	311	4.23	浅褐色粉末
11-01	107℃	331, 333	4.36	浅褐色固体
11-02	119℃	280	4.14	浅褐色固体
11-03	114℃	310	4.18	白色固体
12-01	200℃	293, 294	3.7	褐色固体
12-02	188℃	327, 329	4.02	黄色固体
12-04	130℃	273	3.93	白色粉末
12-05	116℃	297, 299	4.46	橙色固体
12-06	133℃	327, 329	4.41	褐色油
12-07	104℃	273	4.4	白色固体
13-01	107℃	254	3.76	白色固体
13-04	109-110℃	387.1	4.02	白色粉末
13-05	170-171℃	323	3.78	灰色粉末
13-06	—	338	4.84	—
14-01	—	322	4.89	橙色油
15-01	172℃	314	4.48	白色固体
15-02	67℃	230	4.68	白色固体
15-03	67℃	245	3.83	白色固体
15-04	139℃	270, 272	4.43	白色
15-05	—	284	4.61	白色固体 / 玻璃油
16-01	142℃	325, 327	4.09	白色固体
16-02	114℃	356, 358	4.36	白色固体
16-03	89℃	328	4.29	白色固体
16-04	86℃	344, 346	4.54	褐色固体
16-05	—	374, 376	4.49	白色半固体
16-06	—	372, 374	4.97	无色油
16-07	119-121℃	361	4.07	橙色固体
16-08	—	302	4.24	黄色油
16-19	—	294	3.08	—

[1267] 表 18 :NMR- 数据

[1268]

化合物 编号	NMR- 数据
1-02	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.39 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.32 (m, 6H), 7.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.6Hz, J=9.4Hz, 1H).
1-03	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.37 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.45 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
1-06	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.73 (dd, J=2.4Hz and 9.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.0Hz and 7.8Hz, 1H), 7.12-7.17 (2H), 7.29-7.38 (5H), 7.45 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
1-07	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.23 (s, 2H), 6.74 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (m, 7H), 7.58 (m, 2H).
1-09	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.23 (s, 2H), 6.71-6.78 (2H), 6.84-6.90 (2H), 7.32-7.41 (5H), 7.49 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H).
1-10	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.24 (s, 2H), 6.77 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.50 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
1-14	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.78 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.74 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3, 1H), 6.99 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.6Hz, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, J=4.3Hz, 4H), 7.54 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.5Hz, J=9.4Hz, 1H).
1-15	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.78 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.84-6.90 (2H), 6.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.29-7.39 (6H), 7.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
1-19	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (d, J=0.9Hz, 2H), 7.29-7.39 (5H), 7.42 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
1-21	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.80 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.56 (s, 1H).
1-22	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.31 (d, J=5.0Hz, 6H), 4.48 (p, J=6.1Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.64 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.3Hz, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.6Hz, J=9.4Hz, 1H).
1-23	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.62 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.75 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.5Hz, J=2.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 2H).
1-24	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.39 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.30-7.40 (5H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3Hz, 2H).
1-25	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.25 (s, 2H), 6.78 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.5Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H).
1-27	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.26 (s, 2H), 6.81 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.31-7.40 (5H), 7.56-7.60 (2H), 7.64-7.70 (2H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H).
1-28	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 0.28 (s, 9H), 5.23 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.29-7.39 (7H), 7.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.53-7.57 (2H), 7.63 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).

[1269]

化合物 编号	NMR- 数据
1-29	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.93 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.6Hz, J=0.7Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.54 (m, 2H), 8.15 (dd, J=2.6Hz, J=0.7Hz, 1H).
1-30	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.25 (s, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.4Hz, J=1.8Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 6H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).
1-31	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.24 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.61 (t, J=8.7Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.10 (dd, J=8.2Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.43 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.62 (m, 1H).
1-32	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.28 (s, 2H), 6.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.30-7.54 (m, 8H), 7.62 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H).
2-01	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1.07-1.43 (5H), 1.63-1.86 (5H), 2.13-2.28 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.58 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H).
2-02	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.85 (dd, J=9.4Hz, J=2.70Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.7Hz, 1H).
2-03	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.37 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 8H), 7.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=9.4Hz, J=2.4Hz, 1H).
2-07	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.17 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 7H), 7.54 (d, J=2.5Hz, 1H).
2-08	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.8Hz, J=9.5Hz, 1H).
2-09	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.18 (s, 2H), 6.71 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.32 (dd, J=10.0Hz, J=6.4Hz, 4H), 7.56 (s, 2H).
2-10	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (s, 3H), 6.71 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.02 (t, J=11.7Hz, 2H), 7.20 (t, 8.3Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.44 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
2-12	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 5.07 (s, 2H), 6.42 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.68 (d, J=11.7Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).
2-14	NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 4.50 (d, J=6.4Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.22 (t, J=4.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 6H), 7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.86 (dd, J=10.7Hz, J=3.9Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.3Hz, 1H).
2-15	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42 (s, 6H), 5.05 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.84 (dd, J=1.8Hz, 9.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.8Hz, 1H).
2-16	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.64-1.77 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.32-3.46 (m, 2H), 4.48 (t, J=5.1Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.35-7.44 (4H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.83 (dd, J=2.6Hz, 9.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.6Hz, 1H).
2-17	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.28 (dd, 1H, J=2.5 Hz, J=9.4Hz); 7.84-7.81 (dd, 1H, J=2.5 Hz); 7.33 (m, 4H); 7.30 (m, 1H); 7.13 (m, 2H); 6.87 (d, 1H, J=9.4 Hz); 6.49 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.79 (s, 3H).
2-18	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.62 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.31 (m, 3H).
2-19	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.28 (dd, 1H, J=2.5Hz, J=9.4Hz); 7.84-7.81 (dd, 1H, J=2.5Hz); 7.33 (m, 4H); 7.30 (m, 1H); 7.13 (m, 2H); 6.87 (d, 1H, J=9.45 Hz); 6.49 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.13-4.09 (q, 2H), 1.55 (t, 3H).

[1270]

化合物 编号	NMR- 数据
2-22	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.75 (p, J=6.3Hz, 2H), 4.31 (s, J=6.1Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.24-7.34 (m, 6H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.6Hz, 9.4Hz, 1H).
2-23	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.43 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 8H), 7.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
2-24	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.34 (m, 8H), 7.46 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
2-25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.47 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.53 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.32-7.40 (4H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.85 (dd, J=2.7Hz and 9.3Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.7Hz, 1H).
2-29	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 6H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.7Hz, J=9.4Hz, 1H).
2-30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 2.58 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.55 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.37-7.42 (4H), 7.74 (d, J=2.6Hz, 2H), 7.95 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.45 (d, J=2.6Hz, 1H).
2-32	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 12.10 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H, J=2.5Hz, J=9.4Hz); 7.84-7.81 (dd, 1H, J=2.5Hz); 7.48-7.47 (m, 2H); 7.39 (m, 4H); 7.27-7.26 (m, 2H); 6.52 (d, 1H, J=9.4Hz); 5.15 (s, 2H); 3.58 (s, 3H); 2.82 (m, 2H); 2.52 (m, 2H).
2-34	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.28-7.35 (8H), 7.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H).
2-35	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 2.67 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.85 (dd, J=2.7Hz, J=9.5Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.6Hz, 1H).
2-36	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.23(dd, 1H, J=2.5Hz, J=9.4Hz); 7.84-7.81 (dd, 1H, J=2.5Hz); 7.48-7.47 (m, 2H); 7.39 (m, 4H); 7.27-7.26 (m, 2H); 6.52 (d, 1H, J=9.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 3.58 (s, 3H) 2.82 (m, 2H); 2.52 (m, 2H).
2-42	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.42 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.35-7.42 (6H), 7.56 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.86 (dd, J=2.7Hz and 9.6Hz, 2H), 8.28 (d, J=2.7Hz, 1H).
2-44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.56 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.36 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.33-7.45 (4H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.83 (dd, J=2.6Hz, 9.45Hz, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.24 (d, J=2.6Hz, 1H).
2-50	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (dd, 1H, J=9.5, 2.6 Hz); 7.34 (d, 1H, J=2.6 Hz); 7.26-7.33 (m, 4H); 7.17 (d, 2H, J=8.7 Hz); 6.67 (d, 1H, J=9.5 Hz); 6.64 (d, 2H, J=8.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 4.43 (s, 1H); 3.16 (t, 2H, J=5.8 Hz); 2.58 (t, 2H, J=5.8 Hz); 2.27 (s, 6H).
2-51	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 3.99 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.48 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35-7.40 (4H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H).
2-52	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.51 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
2-55	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 3.00 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.54 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.34-7.43 (5H), 7.74 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.70-9.80 (br. s, 1H).

[1271]

化合物 编号	NMR- 数据
2-56	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ⁶) δ 2.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.44 (d, J=10.9Hz, 1H), 7.05 (d, J=10.9Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.68 (dd, J=3.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).
2-57	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.45 (s, 9H), 5.12 (s, 2H), 6.09 (q, J=1.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.35 (dd, J=2.5Hz, J=9.4Hz, 1H).
2-58	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.13 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.66 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 8H), 7.45 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).
2-59	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.68 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.45 (t, 1.7Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H).
2-62	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.86 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.87 (dd, J=0.6Hz and 8.6Hz, 1H), 7.37-7.41 (4H), 7.83 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.6Hz and 8.6Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.37 (dd, J=0.6Hz and 2.6Hz, 1H).
2-67	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.20 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.76 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.34 (s, 5H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).
2-68	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.82 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.50 (dd, J=3.1Hz, J=0.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.4, 1H), 7.10 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.47 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.72 (dd, J=9.40Hz, J=2.20Hz, 1H).
2-69	¹ H NMR (DMSO-d ⁶) δ 8.13(d, 1H, J=2.8 Hz); 7.78-7.75 (dd, 1H, J=2.8 Hz, J=9.4 Hz); 7.43-7.39(m, 5H); 7.27-7.25 (m, 1H); 6.78 (d, 1H, J=9.4 Hz); 6.49-6.47 (m, 1H); 5.15 (m, 2H); 4.56-4.52 (m, 2H); 3.21-3.18 (m, 2H).
2-70	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.23 (s, 2H), 6.81 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.60 (dd, J=8.2Hz, J=0.9Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.2Hz, J=1.6Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.3Hz, 1H).
2-72	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.61 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.77 (d, J=6.2Hz, 2H).
3-01	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.33 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 7.14 (dd, 1H, J=2.6Hz, J=9.5Hz); 7.08 (dd, 2H); 7.01-6.98 (m, 3H); 6.57 (d, 1H, J=9.3Hz); 5.07 (s, 2H); 3.65 (s, 2H).
3-02	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.65 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.57 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 7.02 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.5Hz and 9.3Hz, 1H), 7.21-7.25 (3H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H).
3-05	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.75 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.15 (s, J=7.0Hz, 2H), 1.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.21 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.25 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (dd, J=2.5Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.49 (d, J=2.5Hz, 1H).
3-07	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 2.88 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 6.75 (dd, J=0.9Hz and 8.8Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.30 (dd, J=2.6Hz and 9.3Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.67 (d, J=2.0Hz, 1H).
3-08	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ⁶) δ 2.03 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 7H), 7.37-7.68 (m, 3H), 7.68 (s, 1H).
3-09	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.41 (d, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.34 (d, 2H); 7.25 (dd, 1H, J=9.4Hz, J=2.6Hz); 7.15 (dd, 2H); 6.36 (d, 1H, J=9.4Hz); 5.92 (d, 1H, J=4.0Hz); 5.48 (d, 1H, J=3.7Hz); 5.05 (dd, 2H, J=6.2Hz, J=4.5Hz).

[1272]

化合物 编号	NMR- 数据
3-10	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.13 (d, J=3.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.56 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.84-6.90 (3H), 7.22-7.35 (5H).
3-12	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.11-7.17 (3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.33-7.39 (3H), 7.89 (dd, J=2.6Hz and 9.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.6Hz, 1H).
3-17	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.27-7.32 (m, 2H); 7.19-7.25 (m, 3H); 7.14-7.19 (m, 2H, J=8.3 Hz); 6.85-6.90 (m, 2H); 6.72 (d, 1H, J=3.1 Hz); 6.58 (d, 1H, J=9.7 Hz); 5.03 (s, 2H); 4.75 (s, 2H); 3.82 (s, 3H)
3-21	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.24 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.56 (dd, J=2.7Hz and 7.7Hz, 1H), 5.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H).
4-01	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.39-0.46 (m, 2H), 0.60-0.67 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.66 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H).
4-02	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.21-1.36 (m, 2H), 1.48-1.83 (6H), 2.37-2.50 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.65 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H).
4-03	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.85-1.09 (m, 2H), 1.09-1.32 (m, 3H), 1.53-1.78 (m, 5H), 1.78-2.00 (m, 1H), 3.74 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.29-7.35 (3H), 7.49 (dd, J=2.7Hz, 9.4Hz, 1H).
4-06	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.40 (d, J=2.6, 1H), 7.57 (dd, J=9.3Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-07	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.70 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=13.0Hz, 2H), 7.10 (t, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.38 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.5Hz, J=9.0Hz, 1H).
4-08	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.67 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.06-7.16 (2H), 7.28-7.33 (3H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.58 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
4-09	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.04 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-10	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.4Hz, J=2.7, 1H).
4-11	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.07-7.22 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-12	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.48 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.22-7.30 (2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.81 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.7Hz, 1H).
4-13	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.93-7.01 (3H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.83 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.7Hz, 1H).
4-14	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.1Hz, 6.9Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.6Hz, 9.4Hz, 1H).

[1273]

化合物 编号	NMR- 数据
4-15	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.2Hz, J=1.89, 1H), 7.28 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-16	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.66 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (dd, J=8.6Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-17	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.77 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.40 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.77 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).
4-20	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
4-21	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.20 (dd, J=2.1Hz, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.6Hz, J=9.4Hz, 1H).
4-22	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.4Hz, J=7.67Hz, 1H), 6.83-6.95 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.40 (d, J=2.5, 1H), 7.58 (dd, J=2.7Hz, J=9.4Hz, 1H).
4-23	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.69 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz).
4-25	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.49 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.80 (dd, J=2.7Hz and 9.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.7Hz, 1H).
4-26	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.11 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.45 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (q, J=8.2Hz, 4H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.80 (dd, J=2.8Hz, J=9.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.6Hz, 1H).
4-27	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.62 (dd, J=2.8Hz, J=9.7Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.3Hz, 2H).
4-28	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.69 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.58 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H).
4-30	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=2.6, 1H), 7.65 (m, 2H).
4-31	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45-7.51 (4H), 7.80 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.7Hz, 1H).
4-32	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.6Hz, J=9.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.18 (m, 2H).
4-34	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.85 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.68 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.37 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (m, 2H).
4-35	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.6Hz, J=9.5Hz, 1H).

[1274]

化合物 编号	NMR- 数据
4-36	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.62 (m, 3H).
4-37	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.63 (dd, J=2.6Hz, 9.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).
4-38	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.81 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.45 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (dd, J=2.6Hz, J=9.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (m, 3H).
4-39	¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (dd, J=9.5Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.5Hz, 1H).
4-41	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.64 (dd, J=9.5Hz, J=2.6Hz, 1H), 8.12 (m, 2H).
4-42	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.85 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.53 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.5Hz and 2.3Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H).
4-43	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=7.9Hz, J=1.2Hz, 1H), 8.57 (dd, J=4.7Hz, J=1.2, 1H), 8.65 (s, 1H).
4-44	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.3Hz, J=2.3Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.3Hz, 1H).
4-45	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, 1H, J=2.1 Hz); 7.66 (dd, 1H, J=8.0, 2.4 Hz); 7.58 (dd, 1H, J=9.5, 2.7 Hz); 7.42 (d, 1H, J=2.3 Hz); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, J=7.9 Hz); 6.90-6.95 (m, 2 H); 6.69 (d, 1H, J=9.5 Hz); 5.18 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.81 (q, 2H, J=7.7 Hz); 1.29 (t, 3H, J=7.6 Hz).
4-46	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.47 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J=0.4Hz and 8.5Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.1Hz, 1H).
4-47	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.51 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.83 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J=1.7Hz and 8.2Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.81 (d, J=1.7Hz, 1H).
4-50	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.57 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).
4-51	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.74 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.3Hz and 2.6Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.1Hz and 4.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.5Hz and 2.6Hz, 1H).
4-53	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.73 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (ddd, J=8.3Hz, J=8.3Hz, J=1.1Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.3Hz, J=8.3Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3Hz, J=1.2Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.3Hz, J=1.1Hz, 1H).
4-54	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.66 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.61 (m, 1H).

[1275]

化合物 编号	NMR-数据
5-01	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (dd, 1H, J=7.9Hz); 7.21 (dd, 1H, J=9.3Hz, J=2.5Hz); 7.00 (dd, 1H, J=9.1Hz, J=2.0Hz); 6.96 (dd, 2H); 6.90 (dd, 1H); 6.80-6.77 (m, 3H); 6.58 (d, 1H, J=9.3Hz); 4.98 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 2.76 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.63 (t, 2H, J=7.3Hz).
5-02	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.60 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.96-7.23 (m, 6H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H).
5-03	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.49 (m, 4H), 2.28 (t, J=8.3Hz, 2H), 2.50 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.45 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.97-7.23 (m, 6H), 7.32 (t, J=8.4Hz, 1H).
5-05	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.78 (d, J=7.09Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.52 (q, J=7.09Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.54 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
5-07	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.51 (d, J=7.7Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (t, J=7.5Hz, 2H), 6.66 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.58 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H).
5-08	¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ 0.82 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.84 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.35 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.66 (dd, J=9.4Hz, J=2.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.7Hz, 1H).
5-09	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 1.58 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.73 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.6Hz, J=2.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.5Hz, 1H).
5-10	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.90 (d, J=6.69Hz, 6H), 2.16 (m, 1H), 3.73 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.27 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
5-11	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.91 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.30-1.43 (m, 4H), 1.73-1.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.93-4.02 (m, 2H), 6.64 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H).
5-13	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.91 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.61 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (t, J=7.4Hz, 2H), 6.56 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.31 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
5-16	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.99 (3H), 2.20 (td, J=6.8Hz, J=2.6Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.06 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.51 (dd, J=9.4, J=2.6Hz, 1H).
5-17	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.95 (s, 2H), 6.66 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.04 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.7Hz, 9.5Hz, 1H).
5-18	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.86 (s, 3H), 4.33-4.37 (m, 2H), 4.38-4.43 (m, 2H), 6.67 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H).
5-20	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.48 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.80 (dd, J=9.6Hz, J=2.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.9Hz, 1H).
5-22	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.0 & 3.08 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.59 & 4.85 (s, 2H), 4.69-4.82 (s, 2H), 6.65-6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.02 (dd, J=8.6Hz, J=1.9Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.63-7.66 (dd, J=9.4Hz, J=2.2Hz, 1H).

[1276]

化合物 编号	NMR-数据
5-23	¹ H NMR (500MHz, DMSO) mixture 2:1 of isomers δ 2.81 (s, 3Hb), 3.06 (s, 3Ha), 3.77 (s, 3Ha, 3Hb), 4.62 (s, 2Ha), 4.79 (s, 2Hb), 4.90 (s, 2Hb), 4.94 (s, 2Ha), 6.44-6.49 (m, 1Ha, 1Hb), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2Ha, 2Hb), 7.45-7.49 (m, 4Ha, 4Hb), 7.60-7.63 (m, 1Hb), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2Ha), 7.75-7.80 (m, 1Hb), 7.81 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1Ha, 1Hb), 7.94-7.97 (m, 1Ha, 1Hb).
5-24	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) mixture 2:1 of isomers δ 2.79 (s, 3Hb), 3.05 (s, 3Ha), 3.77 (s, 3Ha, 3Hb), 4.54 (s, 2Ha), 4.70 (s, 2Hb), 4.93 (s, 2Ha), 6.47 (d, J=9.5Hz, 1Hb), 6.49 (d, J=9.5Hz, 1Ha), 7.00 (d, J=8.5Hz, 2Ha, 2Hb), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1Ha), 7.30-7.35 (m, 2Ha, 2Hb), 7.35-7.41 (m, 1Ha, 2Hb), 7.41-7.51 (m, 2Ha, 2Hb), 7.82 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1Ha, 1Hb), 7.96 (d, J=2.5Hz, 1Ha), 7.98 (d, J=2.5Hz, 1Hb).
5-25	¹ H NMR (500MHz, DMSO) mixture 2:1 of isomers δ 2.78 (s, 3Hb), 3.02 (s, 3Ha), 3.73 (s, 3Ha), 3.77 (s, 3Ha, 3Hb), 4.50 (s, 2Ha), 4.63 (s, 2Hb), 4.93 (s, 2Ha, 2Hb), 6.43-6.49 (m, 1Ha, 1Hb), 6.77-6.90 (m, 3Ha, 3Hb), 6.95-7.03 (m, 2Ha, 2Hb), 7.22-7.26 (m, 1Ha), 7.29-7.33 (m, 1Hb), 7.44-7.50 (m, 2Ha, 2Hb), 7.81 (dd, J=2.1Hz and 9.4Hz, 1Ha, 1Hb), 7.93-7.97 (m, 1Ha, 1Hb).
6-04	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.38 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.3Hz, J=2.5Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=9.6Hz, J=2.3Hz, J=1.7Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.7Hz, J=0.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.4Hz, J=2.6Hz, 1H).
6-10	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.85 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.86-6.91 (2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.46 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
6-11	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.41 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.72 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.07-7.23 (3H), 7.34-7.42 (4H), 7.46 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
6-14	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 2.98 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.51 (d, 9.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.7Hz, 3H), 7.39-7.62 (m, 4H), 7.81 (dd, J=2.7Hz, J=9.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.6Hz, 1H).
6-15	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.12 (s, 2H), 6.51 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=3.6Hz and 5.1Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.32 (dd, J=1.2Hz and 3.6Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.44-7.49 (2H), 7.77 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.5Hz, 1H).
6-16	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.83 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.6Hz and 8.6Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.7Hz, 1H).
6-17	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 3.25 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.62 (t, J=8.7Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07-7.16 (3H), 7.16-7.22 (2H), 7.36 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.6Hz and 9.4Hz, 1H).
6-19	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 5.26 (s, 2H), 6.61 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.81 (d, J=2.6Hz, 1H).
6-22	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 5.19 (s, 2H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.28 (dd, J=2.0Hz and 8.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0Hz and 10.2Hz, 1H), 7.73 (dd, J=2.6Hz and 9.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H).
6-23	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 3.10-3.70 (br s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.53 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.24-7.37 (3H), 7.46 (dd, J=1.8Hz and 10.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.2Hz, 2H), 7.87 (dd, J=2.6Hz and 9.5Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).
6-26	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 4.51 (d, J=5.4Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.19-5.26 (m, 1H), 6.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.0Hz and 8.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (dd, J=2.0Hz and 10.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.88 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.3Hz, 1H).

[1277]

化合物 编号	NMR-数据
6-29	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.50 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.49 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.06 (dd, J=2.1Hz, J=9.9Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.7Hz, J=9.3Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H).
6-30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 3.78 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.49 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.6Hz and 8.6Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.6Hz and 13.0Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.28 (dd, J=2.0Hz and 8.6Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.45 (dd, J=2.0Hz and 10.1Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.97 (d, J=2.3Hz, 1H).
6-31	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.49 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.1Hz and 8.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.27 (dd, J=1.9Hz and 8.3Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.1Hz and 10.1Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.6Hz and 9.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.6Hz, 1H).
6-35	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.01-1.14 (m, 3H), 3.64-3.79 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 6.33-6.45 (m, 1H), 6.79-6.95 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H).
6-38	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02 (p, J=5.1Hz, 2H), 4.05 (q, J=5.5Hz, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.37 (dd, J=3Hz, 1H), 7.74 (dd, J=3.0, J=9Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.0Hz, 1H).
6-39	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.53 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.27-7.33 (3H), 7.45 (dd, J=2.1Hz and 9.9Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.88 (dd, J=2.7Hz and 9.9Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.7Hz, 1H).
6-40	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.16 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.1Hz and 8.7Hz, 1H), 7.42-7.51 (3H), 7.83 (dd, J=2.4Hz and 9.3Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H).
6-41	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.70 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.1Hz and 8.4Hz, 1H), 7.43-7.51 (3H), 7.83 (dd, J=2.4Hz and 9.3Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H).
6-45	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.14-2.27 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.82-2.92 (m, 2H), 4.08 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.51 (2H), 7.56 (dd, J=2.7Hz and 9.6Hz, 1H).
6-46	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.19 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.0Hz and 8.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0Hz and 10.1Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.86 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.7Hz, 1H).
6-48	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.43-2.56 (m, 2H), 2.57-2.80 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.99 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.03 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.27-4.40 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.73 (dd, J=2.7Hz and 9.6Hz, 1H).
6-50	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.11 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.66 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.27-7.40 (4H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.55-8.79 (m, 1H).
6-51	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 3.87 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.53 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.0Hz and 8.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0Hz and 10.2Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.20 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3Hz, 1H).
6-53	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (s, 3H), 3.99 (t, J=5.6Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.51 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.84 (dd, J=2.8Hz and 9.5Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, 1H).
6-54	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.92 (s, 3H), 3.40 (q, J=6.4Hz, 2H), 3.98 (t, J=5.9Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.59 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.37-7.52 (m, 3H).

[1278]

化合物 编号	NMR-数据
6-64	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 3.59 (s, 2H), 5.05-5.12 (m, 2H), 6.39-6.46 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.02-7.23 (m, 4H), 7.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.63-7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.46 (bs, 1H).
6-65	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.00-3.60 (br. s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.0Hz and 8.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J=2.0Hz and 10.2Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.84 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7Hz, 1H).
6-69	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 5.21 (s, 2H), 6.55 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.57 (dd, J=1.8Hz and 8.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.7Hz and 9.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.3Hz, 1H).
6-76	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.57 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.90 (dd, J=2.7Hz and 9.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.42 (d, J=2.7Hz, 1H).
7-01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.41-7.40 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.20-7.13 (m, 3H); 7.03 (m, 2H); 6.98-6.96 (m, 1H); 5.12 (s, 2H); 3.76 (s, 3H).
7-02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 5.12 (s, 2H), 6.50 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.11-7.20 (3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.51 (dd, J=5.0Hz and 8.0Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.5Hz and 9.4Hz, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.6Hz and 5.0Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.1Hz, 1H).
7-03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 3.00 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.18 (t, J=6.7Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.84 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.95 (dd, J=2.7Hz and 7.6Hz, 1H), 7.03-7.11 (3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=4.7Hz, 4H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.6Hz, 1H).
7-06	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.65 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.59 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.60-6.65 (2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.99 (d, J=2.0Hz and 9.6Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.23 (dd, J=2.5Hz and 9.2Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H).
7-07	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 3H), 6.99-7.07 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 1H).
7-08	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1.76-1.93 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.54 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.04-7.35 (9H), 7.35-7.50 (m, 1H).
7-11	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.42-1.59 (m, 4H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 3H), 7.00-7.25 (m, 5H), 7.29-7.37 (m, 1H).
7-15	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.77 (m, 1H); 7.59-7.57 (m, 1H); 7.44-7.43 (m, 1H); 7.28 (m, 7H); 7.22-7.18 (m, 4H); 6.81 (m, 1H); 5.53 (s, 2H)
7-16	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.27 (m, 1H); 7.55-7.47 (m, 3H); 7.40-7.3 (m, 8H); 6.47 (m, 1H); 5.12 (s, 2H).
8-02	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.93 (d, 6H), 1.49-1.62 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 2H), 6.48 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.70 (dd, J=2.6Hz, 9.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).
9-01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.80 (d, 1H, J=2.5 Hz); 7.36 (d, 1H, J=2.5 Hz); 7.33-7.31 (m, 1H); 7.27-7.26 (m, 3H); 7.15 (m, 1H); 7.06 (m, 2H); 6.94 (m, 2H); 5.23 (s, 2H); 3.83 (s, 3H).
9-03	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.17 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.42-7.61 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.54 (s, 1H).
9-07	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.26 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 6H), 7.47 (m, 1H).

[1279]

化合物 编号	NMR- 数据
9-08	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.77 (s, 3H), 4.37 (d, J=5.8Hz, 2H), 5.12-5.19 (3H), 7.00 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H).
9-10	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.32 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H).
9-12	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.08 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H).
9-13	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.09 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.10 (dd, J=9.8Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4Hz, J=2.5Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.48 (t, J=8.2Hz, 1H).
9-14	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 2.08 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.2Hz, 1H).
9-16	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.64 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.93 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.13-7.28 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 1H).
9-17	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 2.65 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.23-7.32 (4H).
9-18	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 1H).
10-28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ⁶) δ 0.92 (d, J=5.6Hz, 6H), 1.48-1.63 (m, 3H), 3.90-4.02 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.08 (d, J=7.2Hz, 1H).
11-03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.80 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.62 (dd, J=2.1Hz and 7.2Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.1Hz and 6.8Hz, 2H), 7.85 (d, J=7.1Hz, 1H).
12-06	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.78 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.00 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).
13-01	¹ H NMR (DMSO-d ⁶) δ 5.16 (s, 2H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.23 (m, 1H).
13-05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ⁶) δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.40-1.72 (br. s, 1H), 1.72-1.87 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.47 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.95 (t, J=7.4Hz, 2H), 6.35-6.47 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.99-7.12 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.91-8.02 (m, 1H).
13-06	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.90 (t, J=7.7Hz, 3H), 1.74 (q, J=8.5Hz, 2H), 3.06 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (t, J=7.4Hz, 2H), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.75-6.83 (m, 3H), 6.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 1H).
14-01	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.83 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.75-2.90 (4H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.40-8.45 (m, 1H).
15-04	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 5.52 (s, 2H), 6.80 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.13-7.24 (4H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.5Hz and 7.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.5Hz, 1H).
16-01	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.95 (d, J=5.9Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.97-6.02 (m, 1H), 6.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.44 (dd, J=2.5Hz and 9.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.1Hz, 1H).

[1280]

化合物 编号	NMR- 数据
16-02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 3.69 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.52 (dd, J=2.5Hz and 9.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.3Hz, 1H).
16-03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 4.80 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.53 (dd, J=2.5Hz and 9.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.3Hz, 1H).
16-04	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ⁶) δ 4.82 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.45 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.24-7.30 (3H), 7.45 (dd, J=2.3Hz and 10.1Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.3Hz and 9.3Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.3Hz, 1H).
16-05	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 3.71 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.39-6.58 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.12 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H).
16-06	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 1.91 (p, J=7.7Hz, 2H), 2.49 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.49 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.86-7.24 (m, 7H), 7.30 (t, J=8.4Hz, 1H).
16-08	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 0.89 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.18-1.23 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (t, J=7.9Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.30 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H).

[1281] 药理学

[1282] 本发明提供的化合物为 mGluR2 的正性别构调节剂。同样,这些化合物不与邻位

谷氨酸识别位点结合,它们本身不能激活 mGluR2。然而,当存在式 (I) 的化合物时,可增加 mGluR2 对谷氨酸浓度或对 mGluR2 激动剂的应答。期望具有式 (I) 的化合物能够通过其增强受体对谷氨酸或 mGluR2 激动剂的活化作用的功能影响 mGluR2。实施例 A 显示了例如式 I 中描述的那些正性别构调节剂对 mGluR2 的作用,适用于此类化合物的鉴别。

[1283] 实施例 A

[1284] [³⁵S]GTP γ S 结合分析

[1285] [³⁵S]GTP γ S 结合是一种用于研究 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 功能的基于细胞膜的功能性实验方法。该方法是采用结合分析来评价由细胞表达重组 GPCR 制备的膜上或利用来自大鼠脑部离散区域的膜上的受体介导 G 蛋白活化中的初始步骤。简言之,该实验方法是测定通过催化在 α 亚单位的鸟嘌呤核苷 5' - 三磷酸 (GTP) 置换鸟嘌呤核苷 5' - 二磷酸 (GDP) 的 G 蛋白的活化作用。GTP 键合的 G 蛋白可解离成 2 个亚单位, G α -GTP 和 G β γ, 它们反过来调控细胞内的酶和离子通道。GTP 可被 G α - 亚单位 (GTP 酶) 快速水解, 并且 G 蛋白被灭活, 准备新的 GTP 置换循环 (Harper (1998) CurrProtoc Pharmacol 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。为实现这一目的, 采用了一个非水解性的 GTP 类似物 [³⁵S]GTP γ S。

[1286] 这一方法广泛应用于研究自大鼠脑组织中制备的膜上 G 蛋白的受体活化作用, 包括 mGluR2 受体 (Schaffhauser et al 2003, Pinkerton et al, 2004)。mGluR2 受体在大鼠大脑皮层表达 (Mutelet et al (1998) J. Neurochem. 71 :2558-64; Schaffhauser et al (1998) Mol. Pharmacol. 53 :228-33), 可与 G α i 蛋白发生偶联, 在本方法中是一种优先的偶联。代谢型谷氨酸受体介导的高亲和性 GTP 酶活性的药理学表征研究 (Nishi et al (2000) Br. J. Pharmacol. 130 :1664-1670) 表明大鼠大脑皮层膜上的 G 蛋白活化是由 II 组 mGluRs, 尤其是 mGluR2 介导的。

[1287] [³⁵S]GTP γ S 结合分析采用大鼠大脑皮层进行膜制备, 并根据 Schaffhauser 等 ((2003) Mol. Pharmacol. 4 :798-810) 的方法进行改进, 以用于检测本发明中的化合物对本地大鼠 mGluR2 的正性变构调节活性。为了消除可能的组 III 中 Gai 蛋白偶联 mGluRs 的干扰 (mGluR4、mGluR7、mGluR8 ; mGluR6 在皮层不表达 (Laurie et al (1997) Neuropharmacol. 36 :145-52)), 采用本发明中介绍的化合物进行了对选择性 mGluR2 激动剂的应答的增强研究, 例如 DCG-IV (Cartmell et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 123 (3) :497-504) 或 LY379268 (Monn et al. (1999) J. Med. Chem 42 :1027-40)。

[1288] 膜制备。选取 200-300g 的 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Laboratories, L' Arbresle, France), 剥离大脑皮质。以六倍体积 (体积 / 重量比) 的 10% 蔗糖溶液在 4℃ 下采用聚四氟乙烯玻璃均质机对组织进行匀浆。匀浆液以 1250g 的转速离心 10 分钟, 取上清液以 40,000g 的转速继续离心 20 分钟 (4℃)。采用 Polytron 分散器 (Kinematica AG, Luzern, Switzerland), 将获得的微粒重新分散在 25ml 水中, 然后以 3000g 的转速离心 10 分钟 (4℃)。上清液以 40,000g 的转速离心 20 分钟 (4℃)。弃去上清液, 将获得的微粒重新混悬于 10 倍体积的浓度为 5mM 的 HEPES-KOH (pH7.4) 中, 冲洗 2 次。将匀浆液冷冻解冻 2 次, 以 40,000g 的转速离心 20 分钟。最终的微粒重新混悬于 10 倍体积的浓度为 5mM 的 HEPES-KOH (pH7.4) 中, 使用前储存于 -80℃。采用 Bradford 法 (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland) 以牛血清白蛋白为对照测定蛋白含量。

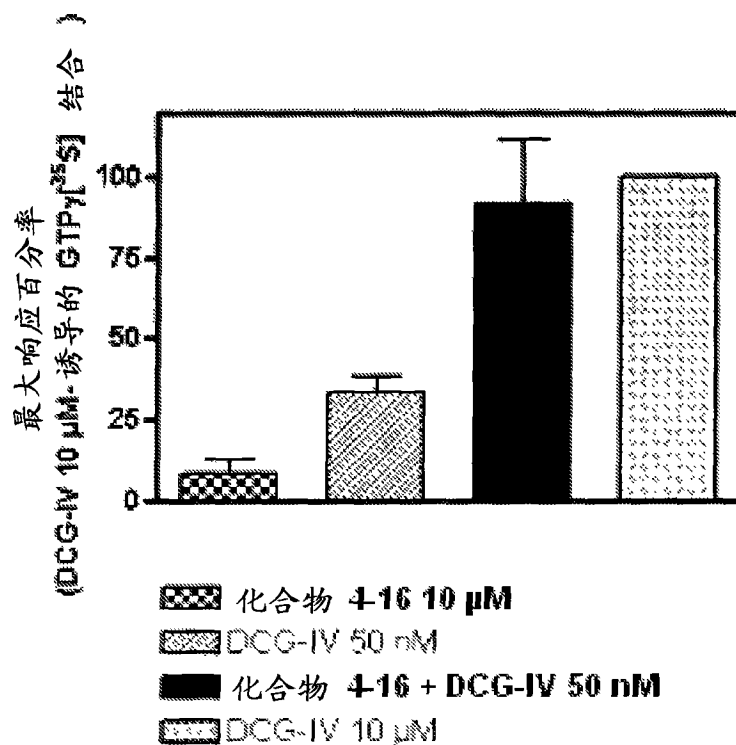
[1289] [³⁵S]GTP γ S 结合分析。大鼠皮层膜中的 mGluR2 正性别构别构调节性质按如下方

法测量:将大鼠皮层膜 (1.5 μ g) 置于 96 孔微孔板上,在 30℃ 条件下,将其在分析缓冲液 (50mM HEPES pH7.4, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 10 μ M GDP, 10 μ g/ml 皂角苷和 EGTA 0.2mM) 中与浓度逐渐增加的正性别构别构调节剂 (从 1nM 到 10 μ M) 一起培养 15min 分钟,微孔里还含有最小浓度的 DCG-N 或 LY379268,它们是在前述研究中已经测定过的选择性 mGluR2 激动剂,其浓度与产生激动剂 20% 最大应答的浓度 EC_{20} 相符合,并与以前报道的数据一致 (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294)。同样地,为了检测激动剂浓度 - 应答曲线的左侧位移 (以 EC_{50} 的降低显示) 和 / 或最大效应的增加,在 3 或 10 μ M 正性别构别构调节剂存在和不存在的条件下测定了例如 DCG-N 或 LY379268 的 mGluR2 选择性激动剂的 10 个点的浓度 - 应答曲线。在加入 0.1nM [35 S]GTP γ S 后获得总的反应体积为 200 μ l,将微孔板振摇 1min 分钟,在 30℃ 下进一步培养 30min 分钟。采用玻璃纤维滤板 (Unifilter 96 孔 GF/C 滤板, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) 对培养液进行快速真空过滤以中止培养,并以 96 孔板细胞收集器 (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) 收集样品。将 Unifilter 板以 300 μ l 冰冷的冲洗缓冲液 (20mM HEPES pH7.4, 100mM NaCl) 冲洗 3 次。当滤器干燥后,向每个孔中加入 40 μ l 液体闪烁体 (Microscint 20)。采用 96 孔板测定仪 (Top-Count, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) 测定膜结合的 [35 S]GTP γ S 的数量。当有 10 μ M GTP 存在时未检测到特异性的 [35 S]GTP γ S 结合。

[1290] 数据分析。当有 mGluR2 激动剂 EC_{20} 存在时,采用 PrismGraph-Pad 程序 (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA 美国) 生成了本发明中的代表性化合物的浓度 - 应答曲线。将曲线拟合成四参数的对数等式 ($Y = \text{Bottom 底部} + (\text{Top 顶部} - \text{Bottom 底部}) / (1 + 10^{((\text{Log}EC_{50} - X) * \text{Hill Slope 斜率}))}$), 以此可测定 EC_{50} 的值。每条曲线均采用每个数据点三样本和 10 个浓度三样本进行分析。当有本发明代表性的化合物存在或不存在时,也采用 Prism Graph-Pad 程序 (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA 美国) 生成了选择性 mGluR2 激动剂的浓度 - 应答曲线。将曲线拟合成四参数的对数等式 ($Y = \text{Bottom 底部} + (\text{Top 顶部} - \text{Bottom 底部}) / (1 + 10^{((\text{Log}EC_{50} - X) * \text{Hill Slope 斜率}))}$), 以此可测定选择性 mGluR2 激动剂的 EC_{50} 值。每条曲线均采用每个数据点三样本和 10 个浓度三样本进行分析。

[1291] 下图 C 提供的数据代表浓度为 10 μ M 的化合物 28 增加被 50nM 的 DCG-N (一种 mGluR2 激动剂) 诱导的 [GTP γ 35 S] 结合能力。当不存在 50nM DCG-N 时,与缓冲液数值 (0% 的最大应答) 进行对比,上述实例不具有统计学显著的竞争性激动活性。然而,当将化合物与 mGluR2 激动剂,例如谷氨酸或 DCG-NIV 加到一起,与相同浓度的激动剂单独的作用相比,此时所测定的效应具有显著的增强。每一个柱形图为代表 3 个独立实验所获得的 3 个数据点的平均值和 S. E. M.。

[1292]



[1293] 图 C

[1294] 根据其选择性 mGluR2 激动剂 (例如 LY379268) 的浓度应答曲线中左侧位移的能力和 / 或增加其最大效应的能力, 可将表 19 中显示的本发明的代表性化合物归为 3 类。

[1295] 表 19 : 所选化合物的活性数据

[1296]

化合物编号	活性
15-04	+
7-02	+
11-03	+
9-18	+
12-06	+
7-14	+
15-02	+
9-17	+
13-01	++
2-32	++
2-55	++
3-02	++
6-16	++
6-73	++
3-17	++
2-61	++
16-07	++
9-04	++
4-20	+++
4-47	+++
6-65	+++
9-06	+++
5-13	+++
10-28	+++

13-04	+++
13-05	+++
10-30	+++

[1297] (+) :mGluR2 激动剂浓度 - 应答曲线的左侧位移 [<2 倍]

[1298] (++) :mGluR2 激动剂浓度 - 应答曲线的左侧位移 [2 到 3.5 倍]

[1299] (+++) :mGluR2 激动剂浓度 - 应答曲线的左侧位移 [>3.5 倍]

[1300] 因此,希望本发明提供的正性别构调节剂能够增加谷氨酸或 mGluR2 激动剂对 mGluR2 的效应,因此期望这些正性别构别构调节剂用于治疗各种与此处介绍本文描述所要治疗的谷氨酸机能不良功能障碍及其它可以用类似的正性别构别构调节剂治疗的疾病有关的神经和精神障碍。

[1301] 实施例 B

[1302] 精神分裂症动物模型

[1303] 精神分裂症的苯环利定 (PCP) 模型 PCP- 诱导的运动行走增加是广泛认可的精神分裂症动物模型。该模型是基于苯环利定诱导的人的精神分裂症样综合征 (包括运动行为增加、认知干扰和工作记忆损伤) (Steinpreis RE (1996) Behav Br Res 74:45-55; Abi-Saab et al. (1998) Pharmacopsychiatry, 31:104-109) 的事实之上的。而且,还显示出有效治疗精神分裂症的抗精神病药物降低 PCP 的运动活化作用 (Gleason and Shannon (1997) Psychopharmacology, 129:79-84)。这些结果证明 PCP 诱导的运动活化是筛选可用于治疗精神分裂症的化合物的有用模型。

[1304] 精神分裂症的安非他明模型安非他明 - 诱导的运动行走增加是公知的并且广泛用作精神分裂症的阳性症状模型。该模型是基于安非他明增加运动行为并能引起人的精神病状态 (Yui et al (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12) 的事实之上的。而且,已知有效治疗精神分裂症的抗精神病药物阻断安非他明诱导的运动活性增加 (Arnt (1995) Eur J Pharmacol 283:55-62)。这些结果证明安非他明诱导的运动活化是筛选可用于治疗精神分裂症的化合物的有用模型。

[1305] 对象:为了保护用于实验或其它科学目的的动物,根据 Addex Pharmaceuticals 和 EEC 法令中的动物保护和政策进行本研究 (86/609/EEC 和随后的版本)。在递送时间,将 7 周龄的雄性 C57BL6/j 小鼠 (20 到 30g) 群养在温度和湿度可控的设备内,在使用前进行至少 5 天的 12 小时光照 / 黑暗循环。除了运动活性实验期间外,小鼠自由进食和饮水。

[1306] 运动 (行走) 活性的评价:测试化合物对 PCP- 或安非他明 - 诱导的小鼠运动活性的影响。在 35cm $\times$ 35cm 平方、壁高 40cm 的白色塑料箱子中测试小鼠的运动活性。采用记录小鼠行走运动的视频跟踪系统 (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, 法国) 监测运动活性 (行走)。试验前,小鼠对装置是不敏感的。实验当日,在注射 PCP (5mg/kg s.c. (皮下))、安非他明 (3.0mg/kg s.c.) 或盐水之前,立即施用试验化合物 (200mg/kg i.p. (腹膜内)) 或载体。注射 PCP、安非他明或盐水载体后,立即将小鼠置于运动箱内,测量 60 分钟内小鼠的运动活性 (定义为移动距离的厘米数 (cm))。

[1307] 化合物施用:将化合物溶解在二甲基亚砜 (DMSO) (终体积的 4%) 中,然后与 Labrafil M1944 CS (杏仁油 - Gattefosse, Saint Priest, 法国) (终体积的 40%)、灭菌水 (终体积的 56%) 和 Tween80 (每 10ml 溶液中 10 μ L) 混合,以 10ml/kg 的体积施用。在不添加化合物时,化合物 - 载体处理的小鼠 i.p. 接受等体积的载体溶液。将 PCP 盐酸盐 (Sigma,

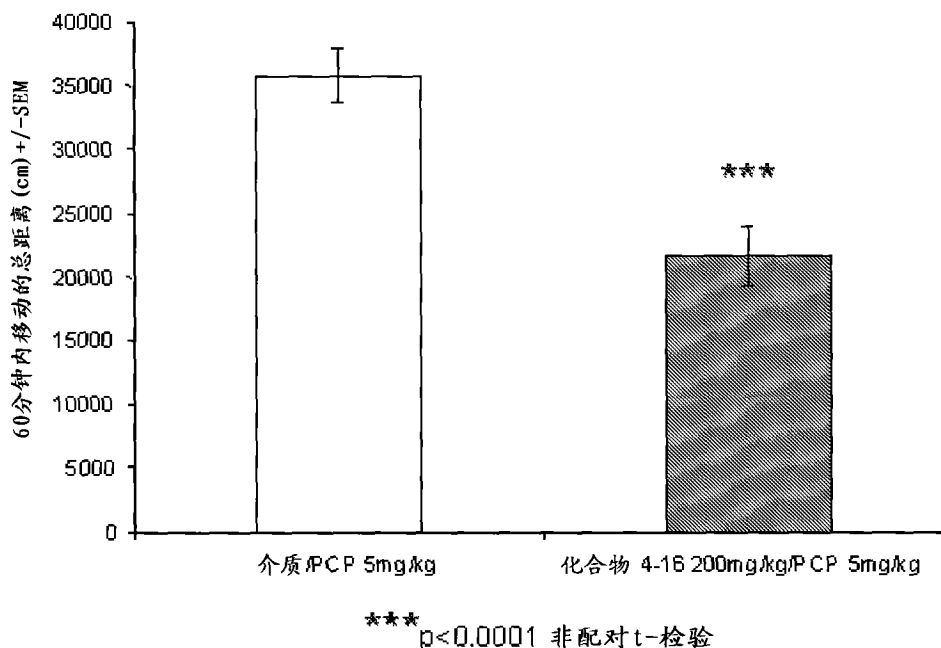
瑞士)溶解在盐水中并以 10ml/kg 的体积和 5mg/kg 剂量进行 s. c. 施用。PCP- 载体处理的小鼠接受 s. c. 注射的等体积的盐水载体。将 D- 安非他明硫酸盐 (Amino AG, Neuenhof, 瑞士)溶解在盐水中并以 10ml/kg 的体积和 3.0mg/kg 剂量进行 s. c. 施用。D- 安非他明-载体处理的小鼠接受 s. c. 注射的等体积的盐水载体。

[1308] 统计分析:采用 GraphPad PRISM 统计软件 (GraphPad, San Diego, 加拿大, 美国) 进行统计分析。采用非配对 t- 检验分析数据。显著性水平设置为 $p < 0.05$ 。

[1309] 化合物对 PCP 诱导的小鼠运动活性的作用

[1310] 下图显示采用代表性化合物的这些试验数据。

[1311]



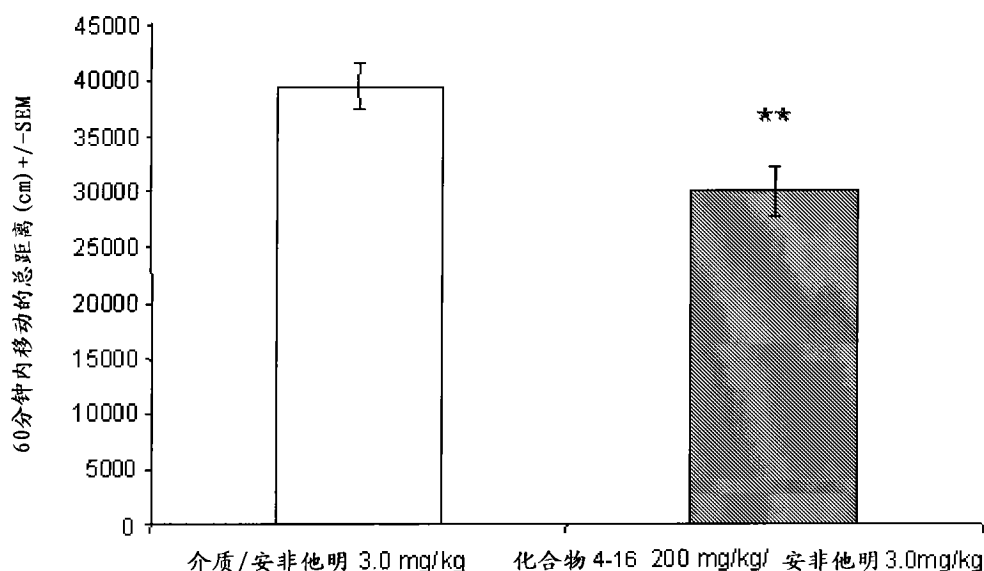
[1312] 图 D

[1313] 由图 D 可见,代表性化合物显著地减弱 PCP 诱导的运动活性增加 ($t = 4.491$, $df = 29$, 载体/PCP 组中 $n = 15$; 化合物 4-16/PCP 组中 $n = 16$)。这些结果证明式 (I) 的化合物可用于治疗精神分裂症。

[1314] 化合物对安非他明诱导的小鼠运动活性的作用

[1315] 下图显示采用代表性化合物的这些试验数据。

[1316]



** $p < 0.01$ 非配对t-检验

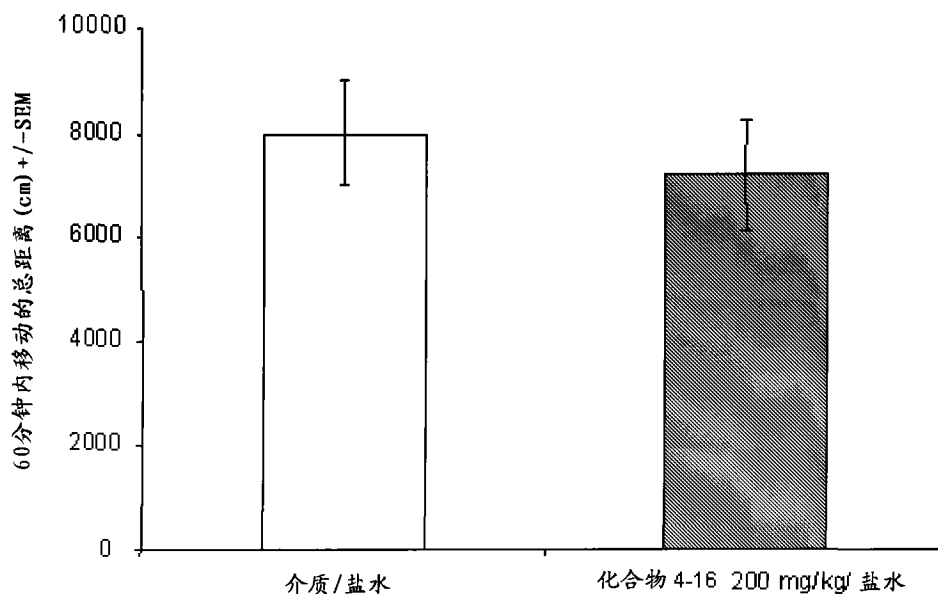
[1317] 图 E

[1318] 由图E可见,代表性化合物显著地减弱安非他明诱导的运动活性增加 ($t = 3.213$, $df = 30$, $n =$ 每组 16 只小鼠)。这些结果证明式 I 的化合物可用于治疗精神分裂症。

[1319] 化合物对基线探索性运动活性的作用

[1320] 下图显示化合物 4-16 (本发明的代表性化合物) 对小鼠的探索性 (盐水处理) 运动活性的作用。

[1321]



$p > 0.05$ 不显著

[1322] 图 F

[1323] 由图F可见,化合物 4-16 对小鼠的运动活性没有统计学显著影响 ($t = 0.5793$, $df = 30$, $n =$ 每组 16 只小鼠)。这些结果证明化合物 4-16 对非成瘾的、盐水处理的小鼠没有影响。因此,化合物 4-16 (本发明的代表性化合物) 对 PCP 或安非他明诱导的运动过多的减

弱作用是特异性针对 PCP- 或安非他明诱导的运动过多,而不是运动活性的非特异性减少。这些结果还支持式 (I) 的化合物在治疗精神分裂症中的潜力。

[1324] 制剂实施例

[1325] 本发明制剂配方的典型实施例如下:

[1326] 1. 片剂

[1327] 化合物 4-16 5 到 50mg

[1328] 磷酸二钙 20mg

[1329] 乳糖 30mg

[1330] 滑石 10mg

[1331] 硬脂酸镁 5mg

[1332] 马铃薯淀粉 加至 200mg

[1333] 在本实施例中,化合物 4-16 可以被本发明中的任意化合物等量替换,尤其是等量的示例的任意化合物。

[1334] 2. 悬液

[1335] 制备用于口服的水悬液,使得每一毫升制剂中含有 1 到 5mg 的一种活性化合物、50mg 的羧甲基纤维素钠、1mg 的苯甲酸钠、500mg 山梨醇和水(加至 1ml)。

[1336] 3. 注射液

[1337] 通过将 1.5%(重量比)的根据本发明的活性成分置于 10%(体积比)的丙二醇和水中搅拌来制备胃肠外的组合物。

[1338] 4. 膏剂

[1339] 化合物 4-16 5 到 1000mg

[1340] 硬脂醇 3g

[1341] 羊毛脂 5g

[1342] 凡士林 15g

[1343] 水 加至 100g

[1344] 在本实施例中,化合物 4-16 可以被本发明中的任意化合物等量替换,尤其是等量的示例的任意化合物。

[1345] 应当认为合理的变化并不脱离本发明的范围。显而易见的是,本领域的技术人员可以采用许多方式改变所描述的本发明。