



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849010 B

(45) 授权公告日 2021.11.09

(21) 申请号 201680042502.8

(72) 发明人 吉迪恩·夏皮罗

(22) 申请日 2016.05.31

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

11517

申请公布号 CN 107849010 A

代理人 顾云峰 吴瑜

(43) 申请公布日 2018.03.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 401/12 (2006.01)

62/169,107 2015.06.01 US

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2018.01.19

WO 2013156614 A1, 2013.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2012123312 A1, 2012.09.20

PCT/US2016/035098 2016.05.31

CN 1798744 A, 2006.07.05

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 马晓婧

W02016/196513 EN 2016.12.08

(73) 专利权人 卢郡控股(开曼)有限公司

权利要求书2页 说明书190页 附图17页

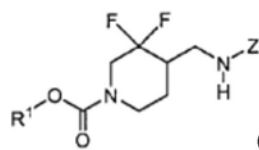
地址 英国开曼群岛大开曼

(54) 发明名称

作为NR2B NMDA受体拮抗剂的3,3-二氟哌啶
氨基甲酸酯杂环化合物

(57) 摘要

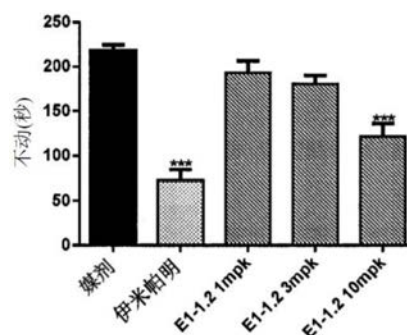
本文揭示式(I)的化学实体,



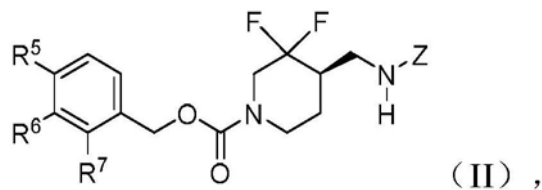
其中R¹和Z在本文中定

(I),

义,其作为NR2B亚型选择性受体拮抗剂。本文还揭示包含式(I)的化学实体的医药组合物,和通过投与式(I)的化学实体治疗与NR2B拮抗作用相关的各种疾病和病症(例如CNS的疾病和病症,例如抑郁症)的方法。



1. 一种具有式II的化合物或其医药上可接受的盐：

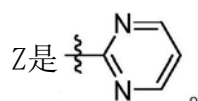


其中：

R^5 选自由以下所组成的群组： $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 和 $-CH_2CF_3$ ；

R^6 为 $-H$ ；

R^7 为 $-H$ ；和



2. 一种医药组合物，其包含根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载剂。

3. 根据权利要求2所述的医药组合物，其适于经口投与。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于治疗需要所述治疗的个体的对NR2B拮抗作用反应的疾病或病症的药剂中的用途。

5. 根据权利要求4所述的用途，其中所述疾病或病症是抑郁症、疼痛、帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿兹海默氏病、脑缺血、创伤性脑损伤或癫痫。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中所述疼痛是偏头痛。

7. 根据权利要求5所述的用途，其中所述疾病或病症是抑郁症。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-H$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CH_3$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-Cl$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-F$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

12. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CH_2CH_3$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CF_2H$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CH_2F$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CF_3$ ， R^6 为 $-H$ ，且 R^7 为 $-H$ 。

16. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐，其中 R^5 为 $-CF_2CH_3$ ， R^6 为 $-H$ ，且

R^7 为-H。

17. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中 R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, R^6 为-H,且 R^7 为-H。

18. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述医药上可接受的盐是选自以下的盐:己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐或戊酸盐。

作为NR2B NMDA受体拮抗剂的3,3-二氟哌啶氨基甲酸酯杂环化合物

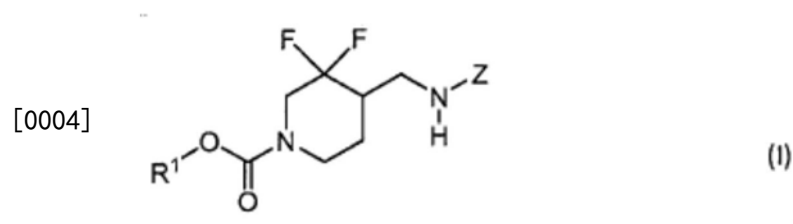
背景技术

[0001] 最初在中风和头部外伤中研发的非选择性NMDA受体拮抗剂最近已在治疗抑郁症中显示临床效能。非选择性NMDA受体拮抗剂氯胺酮已显示在耐标准单胺再摄取抑制剂疗法的抑郁症中具有快速起效和效能(马修斯(Mathews)和萨拉特(Zarate),2013,临床精神病学杂志(J.Clin.Psychiatry)74:516-158)。然而,诸如氯胺酮等非选择性NMDA受体拮抗剂具有一系列不需要的药理学活性,从而限制在人类中应用。具体来说,分裂性或精神性副作用对于非选择性NMDA受体拮抗剂来说尤其显著。最近,NR2B亚型选择性NMDA受体拮抗剂已证实在宽范围的临床适应症中均有潜力。具体来说,NR2B拮抗剂还在早期临床试验中证实抗抑郁活性(易卜拉欣(Ibrahim)等人,2012,临床精神药理学杂志(J.Clin.Psychopharmacol.)32,551-557;普雷斯科(Preskorn)等人,2008,临床精神药理学杂志28,631-637)。此外,选择性NR2B拮抗剂因大大削弱的分裂性副作用而具有优于非选择性NMDA受体拮抗剂(例如氯胺酮)的优点。然而,迄今已描述的NR2B拮抗剂通常展现其它药物性质方面的缺点,从而限制在人类药物治疗中使用的潜力。

发明内容

[0002] 对于在一系列临床适应症(包括抑郁症)中的宽泛应用范围和安全人类使用,需要改良的NR2B亚型选择性拮抗剂。本发明尤其解决了对在一或多个由药物代谢动力学性能、经口活性、心血管安全性和活体外和活体内治疗安全指数量度例示的方面有所改良的NR2B受体拮抗剂的需要。

[0003] 在一些实施例中,本发明涵盖其中 R^1 和Z是本文所定义的式(I)的化学实体



[0005] 是NR2B亚型选择性受体拮抗剂的理解。式(I)的化学实体和其医药上可接受的组合物可用于治疗与NR2B受体拮抗作用相关的各种疾病和病症。所述疾病和病症包括在本文描述的那些。

附图说明

[0006] 图1A显示小鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.1中利用化合物E1-1.2所描述。图1B显示小鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.2中利用化合物E1-8.2通过i.p.投与所描述。图1C显示小鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.3中利用化合物E1-21.26通过i.p.投与所描述。图1D显示小鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.4中利用化合物E1-1.2通过经口(p.o.)投与所描述。图1E显示大鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.5中利用化合物

E1-1.2通过i.p.投与所描述。图1F显示大鼠中强迫游泳测试的结果,如实例2.4.6中利用化合物E1-21.26通过p.o.投与所描述。图1G显示强迫游泳测试的结果,如实例2.4.7中利用化合物E1-1.2所描述。

[0007] 图2显示电惊厥性阈值测试(ECT)的结果,如实例2.5.1中利用化合物E1-1.2所描述。

[0008] 图3显示电惊厥性阈值测试(ECT)的结果,如实例2.5.2中利用化合物E1-8.2所描述。

[0009] 图4显示电惊厥性阈值测试(ECT)的结果,如实例2.5.3中利用化合物E1-21.26所描述。

[0010] 图5A显示在戊烯四唑(PTZ)癫痫发作测试中显示阵挛性惊厥的动物的数量,如实例2.6.1中利用化合物E1-1.2所描述。图5B显示在利用化合物E1-1.2的PTZ癫痫发作测试中显示强直性惊厥的动物的数量。图5C显示在利用化合物E1-1.2的PTZ癫痫发作测试中死亡动物的数量。图5D显示在利用化合物E1-1.2的PTZ癫痫发作测试中阵挛性惊厥的潜伏期。图5E显示在利用化合物E1-1.2的PTZ癫痫发作测试中强直性惊厥的潜伏期。图5F显示在利用化合物E1-1.2的PTZ癫痫发作测试中死亡的潜伏期。

[0011] 图6A显示在戊烯四唑(PTZ)癫痫发作测试中显示阵挛性惊厥的动物的数量,如实例2.6.2中利用化合物E1-21.26所描述。图6B显示在利用化合物E1-21.26的PTZ癫痫发作测试中显示强直性惊厥的动物的数量。图6C显示在利用化合物E1-21.26的PTZ癫痫发作测试中死亡动物的数量。图6D显示在利用化合物E1-21.26的PTZ癫痫发作测试中阵挛性惊厥的潜伏期。图6E显示在利用化合物E1-21.26的PTZ癫痫发作测试中强直性惊厥的潜伏期。图6F显示在利用化合物E1-21.26的PTZ癫痫发作测试中死亡的潜伏期。

[0012] 图7A显示6Hz癫痫发作测试中的前肢阵挛评分,如实例2.7.1针对化合物E1-1.2所描述。图7B显示在6Hz癫痫发作测试中具有斯特劳布举尾(Straub tail)的小鼠的数量,如实例2.7.1针对化合物E1-1.2所描述。

[0013] 图8A显示氟派醇(haloperidol)诱发的强直性昏厥模型的结果,如实例2.8.1针对化合物E1-1.2所描述。图8B显示针对安非他命(amphetamine)的氟派醇诱发的强直性昏厥模型的结果。图8C显示氟派醇诱发的强直性昏厥模型的结果,如实例2.8.2针对化合物E1-21.26所描述。

[0014] 图9A显示I期中大鼠福尔马林(formalin)模型伤害感受行为,如实例2.9针对化合物E1-1.2所描述。图9B显示II期中大鼠福尔马林模型伤害感受行为,如实例2.9针对化合物E1-1.2所描述。

[0015] 图10显示在皮层扩散性抑制(偏头痛)模型中针对化合物E1-1.2的DC电位的数量,如实例2.10中所描述。

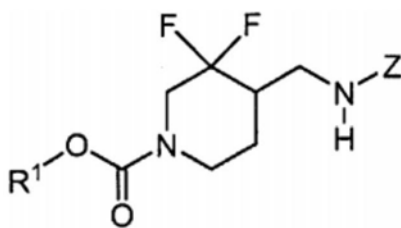
[0016] 图11显示显示表A-D中所用编号方案的中间体(R)-XVIa的球棍图。

具体实施方式

[0017] 化学实体的一般描述

[0018] 在一些实施例中,本发明提供式I的化学实体:

[0019]



[0020] 其中：

[0021] R^1 是烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环基、(杂环基)烷基、芳基、(芳基)烷基、杂芳基或(杂芳基)烷基，

[0022] 其中环烷基、(环烷基)烷基、杂环基、(杂环基)烷基、芳基、(芳基)烷基、杂芳基和(杂芳基)烷基中的每一者独立地任选经1到3个独立地选自以下的基团取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 $-C\equiv CH$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)(R^3)$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基磺酰基和 $-S(O)_2CF_3$ ；

[0023] 其中 R^2 和 R^3 的每一实例独立地为 $-H$ 或 C_1-C_4 烷基，或

[0024] $-N(R^2)(R^3)$ 是 或 ；

[0025] Z 是具有环碳原子、1个氮环原子和0到3个独立地选自 N 、 O 和 S 的其它环杂原子的5元或6元单环杂芳基或9元或10元二环杂芳基，其任选经1或2个 R^x 基团取代且任选经1个 R^a 基团取代，其中每一 R^x 附接到环碳原子且 R^a 附接到环氮原子；

[0026] 其中：

[0027] R^x 的每一实例独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-CN$ ；且

[0028] R^a 是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基或 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基。

[0029] 除非上下文另外规定或可从上下文明了，否则术语“化学实体”是指具有有所指示结构的化合物，无论是呈其“游离”形式（例如，“游离化合物”或“游离碱”或“游离酸”形式，如果适用）抑或呈盐形式、尤其医药上可接受的盐形式，并且此外无论是呈固态形式抑或其它形式。在一些实施例中，固态形式是非晶形（即，非结晶）形式；在一些实施例中，固态形式是结晶型。在一些实施例中，结晶型（例如，多形体，伪水合物或水合物）。类似地，所述术语涵盖无论是以固体形式抑或其它形式提供的化合物。除非另外规定，否则本文关于“化合物”所作出的所有陈述均适于如所定义的相关化学实体。

[0030] 化学实体和定义

[0031] 除非另外规定，否则词语“包括 (includes)” (或其任一变化形式，例如“include”、“including”等) 打算具有开放性。举例来说，“A包括1、2和3”意味着A包括 (但不限于) 1、2和3。

[0032] 除非另外规定，否则词组“例如 (such as)” 打算具有开放性。举例来说，“A可为卤素，例如氯或溴”意味着A可为 (但不限于) 氯或溴。

[0033] 本发明的化学实体包括在上文通常描述的那些，并且进一步由本文所揭示的种类、子类和物种加以阐释。如本文中所使用，除非另有说明，否则以下定义应适用。出于本发明的目的，根据元素周期表CAS版本，化学物理手册 (Handbook of Chemistry and

Physics), 第75版内封面鉴别化学元素, 并且具体官能团通常是如其中所描述来定义。另外, 有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于以下文献中: 托马斯索里尔 (Thomas Sorrell), 有机化学 (Organic Chemistry), 大学科学学报 (University Science Books), 索萨托利 (Sausalito), 1999; 史密斯 (Smith) 和马奇 (March), 马奇高等有机化学 (March's Advanced Organic Chemistry), 第5版, 约翰威利父子公司 (John Wiley & Sons, Inc.), 纽约, 2001; 拉若克 (Larock), 综合有机转换 (Comprehensive Organic Transformations), VCH出版社公司, 纽约, 1989; 和卡拉瑟斯 (Carruthers), 有机合成的一些现代方法 (Some Modern Methods of Organic Synthesis), 第3版, 剑桥大学出版社, 剑桥, 1987。

[0034] 术语“烷基”在单独使用或作为更大部分的一部分使用时意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的经取代或未经取代的直链或具支链单价烃链。除非另外规定, 否则烷基含有1到7个碳原子 (“ C_1-C_7 烷基”)。在一些实施例中, 烷基含有1到6个碳原子 (“ C_1-C_6 烷基”)。在一些实施例中, 烷基含有1到5个碳原子 (“ C_1-C_5 烷基”)。在一些实施例中, 烷基含有1到4个碳原子 (“ C_1-C_4 烷基”)。在一些实施例中, 烷基含有3到7个碳原子 (“ C_3-C_7 烷基”)。饱和烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(例如) 正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体和诸如此类。不饱和烷基是具有一或多个碳-碳双键或碳-碳三键的烷基。不饱和烷基的实例包括烯丙基、乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基和诸如此类。术语“低碳数烷基”是指具有1到4个(如果饱和)或2到4个(如果不饱和)碳原子的烷基。实例性低碳数烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和诸如此类。术语“烯基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的烷基。术语“炔基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的烷基。

[0035] 术语“环烷基”在单独使用或作为更大部分(例如“(环烷基)烷基”)的一部分使用时是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元但不为芳香族或二环[2.2.1]庚基(还称为降莰基)或二环[2.2.2]辛基的单价单环烃。在一些实施例中, 环烷基含有3到8个环碳原子 (“ C_3-C_8 环烷基”)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基和诸如此类, 以及二环[2.2.1]庚基和二环[2.2.2]辛基。

[0036] 术语“烷氧基”在单独使用或作为更大部分的一部分使用时是指基团-O-烷基。

[0037] 术语“卤素”或“卤基”在单独使用或作为更大部分的一部分使用时是指氟、氯、溴或碘。

[0038] 术语“芳基”在单独使用或作为更大部分(例如“(芳基)烷基”)的一部分使用时是指单价单环或二环碳环芳香族环系统。除非另外规定, 否则芳基含有6个或10个环成员。芳基的实例包括苯基、萘基和诸如此类。

[0039] 术语“杂芳基”在单独使用或作为更大部分(例如,“(杂芳基)烷基”)的一部分使用时是指具有5到10个环原子、优选地5个、6个、9个或10个环原子的单价单环或二环基团, 其具有6个、10个或14个以环状阵列共用的 π 电子, 并且除环碳原子外具有1到4个环杂原子。杂芳基的实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、萘啶基、蝶啶基和诸如此类。

[0040] 术语“杂环基”在单独使用或作为更大部分(例如“(杂环基)烷基”)的一部分使用时是指单价稳定的5元到7元单环或7元到10元二环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的且除环碳原子外具有1到4个杂原子。杂环基的实例包括四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基和诸如此类。

[0041] 如本文所用,术语“医药上可接受的盐”是指那些在合理医学判断范围内适用于接触人类和低等动物组织而没有过度毒性、刺激、过敏反应和诸如此类且与合理益处/风险比相称的盐。医药上可接受的盐为业内所熟知。举例来说,S.M.伯奇(Berge)等人在医药科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences),1977,66:1-19中详细描述医药上可接受的盐,其是以引用方式并入本文中。本发明化合物的医药上可接受的盐包括衍生自适宜无机和有机酸和碱的那些。医药上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或有机酸(例如,乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用业内所用的其它方法(例如,离子交换)形成的盐。其它医药上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐和诸如此类。

[0042] 衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐和诸如此类。如果适宜,其它医药上可接受的盐包括无毒铵、季铵和胺阳离子,其是使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根等抗衡离子来形成。

[0043] 如本文所用术语“个体”包括哺乳动物(例如,人类,在一些实施例中包括出生前人类形式)。在一些实施例中,个体正罹患相关疾病、病症或病况。在一些实施例中,个体易患疾病、病症或病况。在一些实施例中,个体展示疾病、病症或病况的一或多个症状或特征。在一些实施例中,个体不展示疾病、病症或病况的任一症状或特征。在一些实施例中,个体是具有一或多个特征在于易患疾病、病症或病况或具有所述疾病、病症或病况的风险的特征的个体。在一些实施例中,个体是人类。在一些实施例中,个体是向其投与和/或已投与诊断和/或疗法的个体。在一些实施例中,个体是胎儿、婴儿、儿童、青少年、成人或老年人(即,个体具有高龄,例如大于50岁)。在一些实施例中,儿童是指介于2岁与18岁年龄之间的人类。在一些实施例中,成人是指年龄为18岁或更大的人类。

[0044] 除非另有说明,否则本文中绘示的结构还打算包括结构的所有异构体(例如,对映异构体、非对映异构体和几何(或构象))形式;例如,每一不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、和Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物均在本发明的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构体形式均在本发明的范围内。另外,除非另有说明,否则本文所绘示的结构还打算包括仅在一或多个同位素富集原子存在下不同的化合物。举例来说,包括氢、碳、氮、氧、氯或氟分别经 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{36}Cl 或 ^{18}F 替代且具有本发明结构

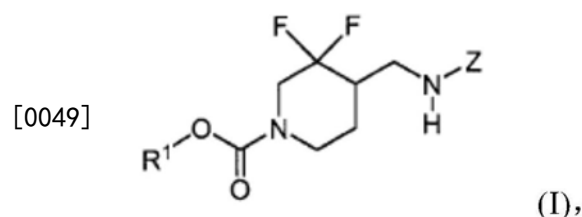
的化合物在本发明的范围内。根据本发明,所述化合物可用作(例如)分析工具、生物分析中的探针或治疗剂。另外,纳入诸如氘(^2H)等较重同位素可能因更强代谢稳定性而提供某些治疗优点,例如延长活体内半衰期或降低剂量需求。

[0045] 非对映异构体过量表示为de%,也就是对于非对映异构体X和Y,非对映异构体过量的 $X = ((x-y)/(x+y)) * 100$,其中x和y分别是X和Y的分数。

[0046] 对映异构体过量表示为ee%,也就是对于对映异构体X和Y,对映异构体过量的 $X = ((x-y)/(x+y)) * 100$,其中x和y分别是X和Y的分数。

[0047] 化学实体的实例性实施例

[0048] 在一些实施例中,本发明提供式(I)的化学实体:



[0050] 其中 R^1 和Z是如上文所定义。

[0051] 在一些实施例中, R^1 是任选经取代的烷基。

[0052] 在一些实施例中, R^1 是任选经取代的环烷基或任选经取代的(环烷基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的环烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的环己基。在一些实施例中, R^1 是环己基。在一些实施例中, R^1 是4,4-二氟环己基。在一些实施例中, R^1 是4,4-二甲基环己基。在一些实施例中, R^1 是4-甲基环己基。在一些实施例中, R^1 是4-乙基环己基。在一些实施例中, R^1 是4-环丙基环己基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的降莰烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(环烷基)烷基。在一些实施例中, R^1 是二环[2.2.1]庚-2-基甲基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的环己基甲基。在一些实施例中, R^1 是环己基甲基。在一些实施例中, R^1 是(4,4-二甲基环己基)甲基。在一些实施例中, R^1 是(4,4-二氟环己基)甲基。

[0053] 在一些实施例中, R^1 是任选经取代的杂环基或任选经取代的(杂环基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的杂环基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的四氢吡喃基。在一些实施例中, R^1 是四氢吡喃-4-基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(杂环基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的四氢吡喃基甲基。在一些实施例中, R^1 是四氢吡喃-4-基甲基。

[0054] 在一些实施例中, R^1 是任选经取代的芳基或任选经取代的(芳基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(芳基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的苄基。在一些实施例中, R^1 是4-甲基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-乙基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-异丙基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-(2,2,2-三氟乙基)苄基。在一些实施例中, R^1 是4-(1,1-二氟乙基)苄基。在一些实施例中, R^1 是4-叔丁基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-氯苄基。在一些实施例中, R^1 是4-氟苄基。在一些实施例中, R^1 是4-二氟甲基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-三氟甲基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-二氟甲氧基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-三氟甲氧基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-甲基硫苄基。在一些实施例中, R^1 是4-乙基硫苄基。在一些实施例中, R^1 是4-甲基磺酰基苄基。在一些实施例中, R^1 是4-乙基磺酰基苄基。在一些实施例

中, R^1 是 4-三氟甲基磺酰基苄基。

[0055] 在一些实施例中, R^1 是任选经取代的杂芳基或任选经取代的(杂芳基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(杂芳基)烷基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(吡啶-2-基)甲基。在一些实施例中, R^1 任选地是(5-氯-吡啶-2-基)甲基。在一些实施例中, R^1 任选地是(5-甲基-吡啶-2-基)甲基。在一些实施例中, R^1 是任选经取代的(吡啶-3-基)甲基。在一些实施例中, R^1 是(5-甲基-吡啶-3-基)甲基。

[0056] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 到 3 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的 5 元或 6 元单环杂芳基或 9 元或 10 元二环杂芳基, 其任选经 1 个或 2 个 R^x 基团取代且任选经 1 个 R^a 基团取代, 其中每一 R^x 附接到环碳原子且 R^a 附接到环氮原子。

[0057] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 到 3 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的任选经取代的 9 元二环杂芳香族环系统。

[0058] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮杂原子和 1 个氧环杂原子的任选经取代的 9 元二环杂芳香族环系统。

[0059] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子和 2 个环氮杂原子的任选经取代的 9 元二环杂芳香族环系统。

[0060] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子和 3 个环氮杂原子的任选经取代的 9 元二环杂芳香族环系统。

[0061] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子和 4 个环氮杂原子的任选经取代的 9 元二环杂芳香族环系统。

[0062] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 到 2 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的任选经取代的 5 元或 6 元单环杂芳香族环系统。

[0063] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮杂原子和 0 个或 1 个其它环氮原子的 6 元任选经取代的单环杂芳香族环系统。在一些实施例中, Z 是吡啶基。在一些实施例中, Z 是嘧啶基。在一些实施例中, Z 是噻吩基。

[0064] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子和 2 个环氮原子的 6 元任选经取代的单环杂芳香族环系统。在一些实施例中, Z 是具有环碳原子和 2 个环氮原子的 6 元单环杂芳香族环系统, 其中 Z 经 1 个或 2 个 R^x 基团取代。在某些实施例中, Z 是具有环碳原子和 2 个环氮原子的 6 元单环杂芳香族环系统, 其中 Z 经 1 个 R^x 基团取代。因此, 在某些实施例中, Z 是具有环碳原子和 2 个环氮原子的 6 元单环杂芳香族环系统, 其中 Z 经 R^x 单取代。在一些实施例中, Z 是经 R^x 单取代的吡啶基。在一些实施例中, Z 是经 R^x 单取代的嘧啶基。在一些实施例中, Z 是经 R^x 单取代的噻吩基。在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 到 2 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的任选经取代的 5 元单环杂芳香族环系统。

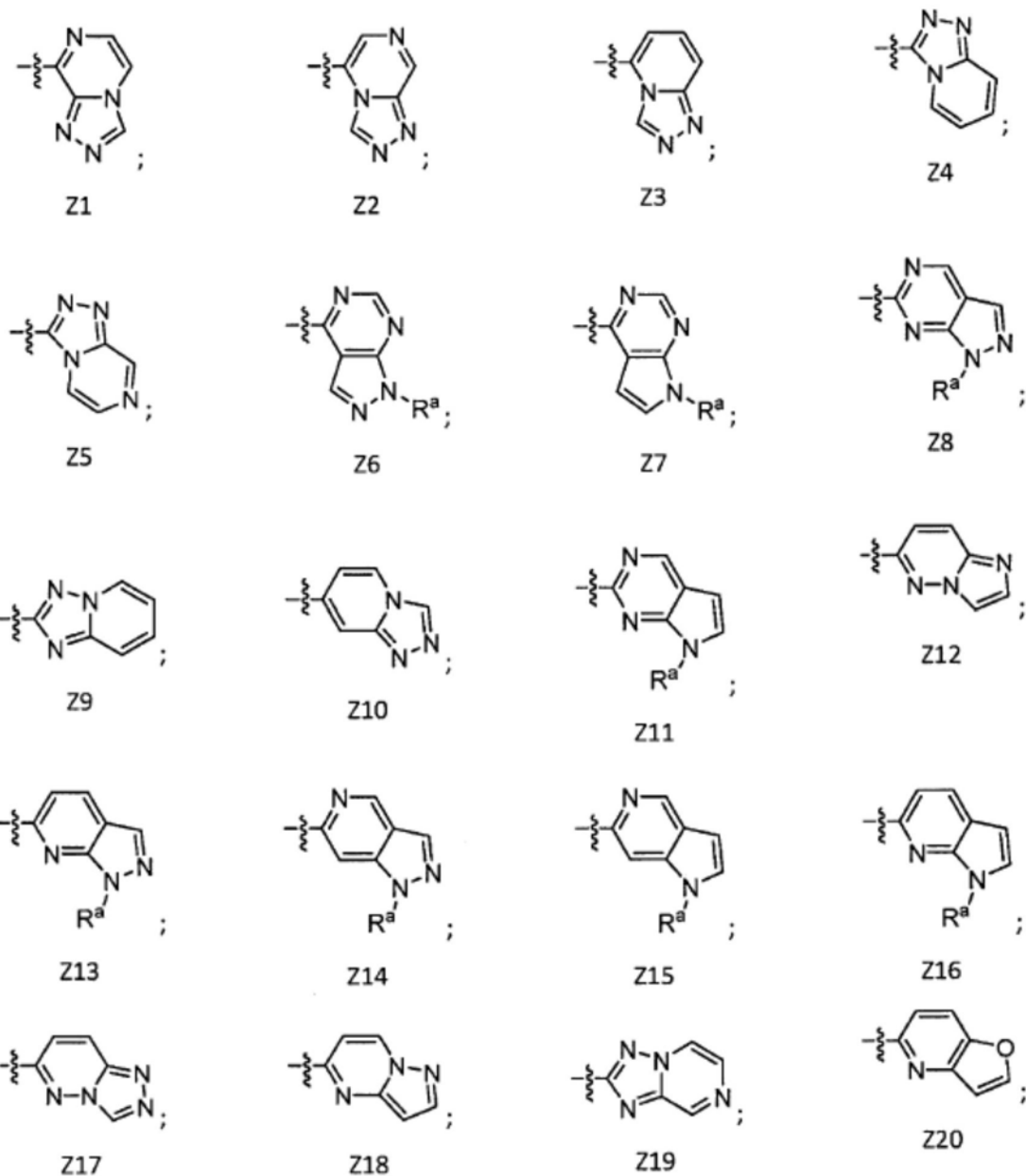
[0065] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 或 1 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的任选经取代的 5 元单环杂芳香族环系统。在一些实施例中, Z 是咪唑基或噻唑基。在一些实施例中, Z 是咪唑基。在一些实施例中, Z 是噻唑基。

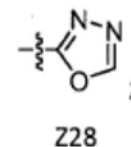
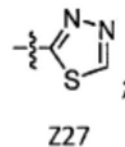
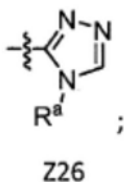
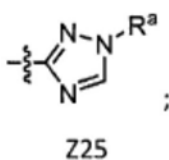
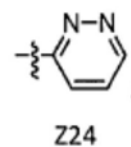
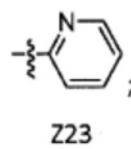
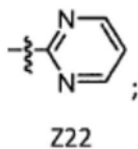
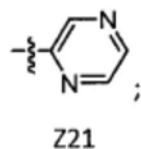
[0066] 在一些实施例中, Z 是具有环碳原子、1 个环氮原子和 0 到 2 个独立地选自 N、O 和 S 的其它环杂原子的任选经取代的 5 元单环杂芳香族环系统。在一些实施例中, Z 是三唑基、噁二唑基或噻二唑基。在一些实施例中, Z 是三唑基。在一些实施例中, Z 是噁二唑基。在一些实施例中, Z 是噻二唑基。

[0067] 在一些实施例中, Z任选经1个或2个 R^x 基团取代且任选经1个 R^a 基团取代, 其中每一 R^x 附接到环碳原子且 R^a 附接到环氮原子。在一些实施例中, 每一 R^x 独立地选自-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃或-CN。在一些实施例中, R^x 是-F或-Cl。在一些实施例中, R^x 是-F、-Cl或-CN。在一些实施例中, R^x 是-CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃。在一些所述实施例中, R^x 是-CFH₂、-CF₂H或-CF₃。在一些实施例中, R^x 是-CH₃或-CF₃。在一些实施例中, R^x 是-OH、-OCH₃或-OCF₃。

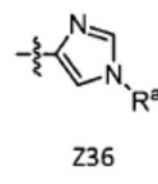
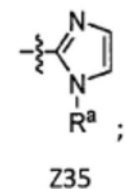
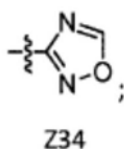
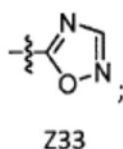
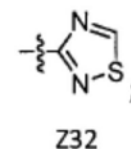
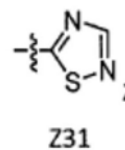
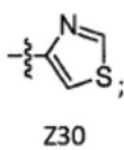
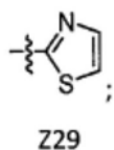
[0068] 在一些实施例中, 每一 R^a 独立地选自C₁₋₄烷基、C₃₋₄环烷基或-S(O)₂-C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^a 是C₁₋₄烷基或C₃₋₄环烷基。在一些实施例中, R^a 是C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^a 是-S(O)₂-C₁₋₄烷基。

[0069] 在一些实施例中, Z具有式Z1到Z36中的一者, 其中Z任选经1或2个 R^x 基团取代, 其中每一 R^x 附接到环碳原子:





[0071]



[0072] 其中:

[0073] R^x 的每一实例独立地为-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃或-CN;
且

[0074] R^a 是C₁₋₄烷基、C₃₋₄环烷基或-S(O)₂-C₁₋₄烷基。

[0075] 在一些实施例中,Z是Z1、Z2、Z3、Z4、Z5、Z6、Z7、Z8、Z9、Z10、Z11、Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、Z28、Z29、Z30、Z31、Z32、Z33、Z34、Z35或Z36。

[0076] 在一些实施例中,Z是Z1、Z2、Z3、Z4、Z5、Z6、Z7、Z8、Z9、Z10、Z11、Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19或Z20。

[0077] 在一些实施例中,Z是Z1、Z2、Z5、Z6、Z8、Z17或Z19。在一些实施例中,Z是Z1或Z2。在一些实施例中,Z是Z1。在一些实施例中,Z是Z2。在一些实施例中,Z是Z6或Z8。在一些实施例中,Z是Z6。在一些实施例中,Z是Z8。

[0078] 在一些实施例中,Z是Z3、Z4、Z7、Z9、Z10、Z11、Z12、Z13、Z14或Z18。在一些实施例中,Z是Z7或Z9。在一些实施例中,Z是Z7。在一些实施例中,Z是Z9。

[0079] 在一些实施例中,Z是Z15、Z16或Z20。在一些实施例中,Z是Z15或Z16。在一些实施例中,Z是Z15。在一些实施例中,Z是Z16。在一些实施例中,Z是Z20。

[0080] 在一些实施例中,Z是Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、Z28、Z29、Z30、Z31、Z32、Z33、Z34、Z35或Z36。在一些实施例中,Z是Z21、Z22、Z23或Z24。在一些实施例中,Z是Z25、Z26、Z27、Z28、Z29、Z30、Z31、Z32、Z33、Z34、Z35或Z36。

[0081] 在一些实施例中,Z是Z23。

[0082] 在一些实施例中,Z是Z21、Z22、Z24、Z29、Z30、Z35或Z36。在一些实施例中,Z是Z21、

Z22、Z24、Z35或Z36。在一些实施例中，Z是Z21或Z22。在一些实施例中，Z是Z21。在一些实施例中，Z是Z22。在一些实施例中，Z是Z29或Z30。

[0083] 在一些实施例中，Z是Z25、Z26、Z27、Z28、Z31、Z32、Z33或Z34。在一些实施例中，Z是Z25或Z26。在一些实施例中，Z是Z25。在一些实施例中，Z是Z26。在一些实施例中，Z是Z27、Z31或Z32。在一些实施例中，Z是Z28、Z33或Z34。

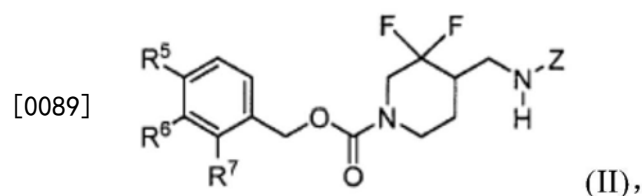
[0084] 在一些实施例中，Z是Z27、Z29、Z30、Z31或Z32。在一些实施例中，Z是Z29或Z30。在一些实施例中，Z是Z27、Z31或Z32。

[0085] 在一些实施例中，Z是Z28、Z33或Z34。在一些实施例中，Z是Z28。

[0086] 在一些实施例中， R^x 的每一实例独立地为-F、-Cl、-CH₃、-CF₃或-CN。在一些实施例中， R^x 的每一实例独立地为-CH₃或-CF₃。

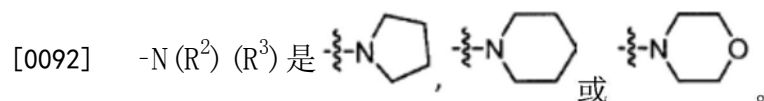
[0087] 在一些实施例中， R^a 为-CH₃。

[0088] 在一些实施例中，式(I)的化学实体是式(II)的化学实体：



[0090] 其中Z是如上文文献在式(I)的实施例中所描述，或如本文在实施例中以单一形式和以组合形式所描述；且其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为-H、-F、-Cl、C₁-C₄烷基、环丙基、-C≡CH、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂CF₃、C₁-C₄烷氧基、-OCFH₂、-OCF₂H、-OCF₃、-CN、-N(R²)(R³)、-NO₂、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基磺酰基或-S(O)₂CF₃；

[0091] 其中R²和R³的每一实例独立地为-H或C₁-C₄烷基，或



[0093] 在一些实施例中，Z是选自式Z1到Z36，其中： R^x 和 R^a 是如上文文献在式Z1到Z36的实施例中所描述，或如本文在实施例中以单一形式和以组合形式所描述。

[0094] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地为-H、-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-CH₂CH₃、-CF₂CH₃、-CH₂CF₃、异丙基、叔丁基、环丙基、-OCF₃、-OCF₂H、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂CF₃或-C≡CH。

[0095] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地为-H、-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-CH₂CH₃、-CF₂CH₃、-CH₂CF₃、环丙基、-OCF₃、-OCF₂H、-SCH₃、-S(O)₂CH₃或-C≡CH。

[0096] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中：

[0097] R^5 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-CH₂CH₃、-CF₂CH₃、-CH₂CF₃、环丙基、-OCF₃、-OCF₂H、-SCH₃、-S(O)₂CH₃或-C≡CH；

[0098] R^6 是-H或-F；且

[0099] R^7 是-H、-F、-Cl或-CH₃。

[0100] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地为-H、-F、-Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-CH₂CH₃、-CF₂CH₃、-CH₂CF₃、异丙基、叔丁

基、环丙基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ；且Z是Z1、Z2、Z6、Z7、Z8、Z9、Z21或Z22。在一些实施例中，Z是Z1、Z2、Z8、Z9、Z21或Z22。在一些实施例中，Z是Z1或Z2。在一些实施例中，Z是Z1。在一些实施例中，Z是Z2。

[0101] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、环丙基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ；且Z是Z1、Z2、Z8、Z9、Z21或Z22。在一些实施例中，Z是Z1或Z2。在一些实施例中，Z是Z1。在一些实施例中，Z是Z2。

[0102] 在一些实施例中，所提供的化学实体是式(II)的化学实体，其中：

[0103] R^5 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、环丙基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ；

[0104] R^6 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$ ；

[0105] R^7 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；且

[0106] Z是Z1、Z2、Z8、Z9、Z21或Z22。在一些实施例中，Z是Z1或Z2。在一些实施例中，Z是Z1。在一些实施例中，Z是Z2。

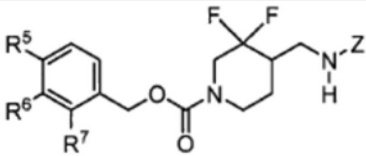
[0107] 指定立体中心为R指示R异构体是以大于相应S异构体的量存在。举例来说，相对于S异构体，R异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的对映异构体过量存在。类似地，在其中可指示多余一个立体中心的合成中间体中，相对于S异构体，R异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的非对映异构体过量存在。

[0108] 指定立体中心为S指示S异构体是以大于相应R异构体的量存在。举例来说，相对于R异构体，S异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的对映异构体过量存在。类似地，在其中可指示多余一个立体中心的合成中间体中，相对于R异构体，S异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的非对映异构体过量存在。

[0109] 对化学实体的旋光性的指定指示所指示对映异构体是以大于相对对映异构体的量存在。举例来说，相对于(+)异构体，(-)异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的对映异构体过量存在。类似地，相对于(-)异构体，(+)异构体可以50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、94%、96%或98%的对映异构体过量存在。

[0110] 式(I)的实例性化学实体显示于以下表1.C、1.E1和1.E2中。

[0111] 表1.C

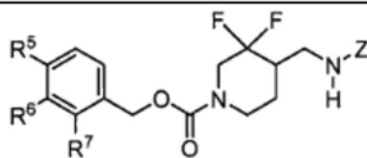


(外消旋)

[0112]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-1.1	Z1	H	H	H
C-1.2	Z1	CH ₃	H	H
C-1.3	Z1	Cl	H	H
C-1.4	Z1	F	H	H
C-1.5	Z1	CH ₂ CH ₃	H	H
C-1.6	Z1	CF ₂ H	H	H
C-1.7	Z1	CH ₂ F	H	H
C-1.8	Z1	CF ₃	H	H
C-1.9	Z1	CF ₂ CH ₃	H	H
C-1.10	Z1	CH ₂ CF ₃	H	H

[0113] 表1.C

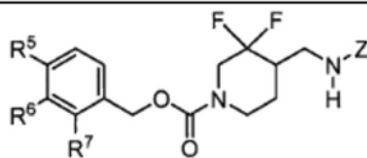


(外消旋)

[0114]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-1.11	Z1	环丙基	H	H
C-1.12	Z1	OCF ₃	H	H
C-1.13	Z1	OCF ₂ H	H	H
C-1.14	Z1	Cl	H	F
C-1.15	Z1	CH ₃	H	F
C-1.16	Z1	CH ₃	F	H
C-1.17	Z1	Cl	F	H
C-1.18	Z1	F	F	H
C-1.19	Z1	F	H	F
C-1.20	Z1	F	H	Cl
C-1.21	Z1	F	H	CH ₃
C-1.22	Z1	Cl	H	CH ₃
C-1.23	Z1	SCH ₃	H	H
C-1.24	Z1	SO ₂ CH ₃	H	H
C-1.25	Z1	乙炔基	H	H
C-2.1	Z2	H	H	H
C-2.2	Z2	CH ₃	H	H
C-2.3	Z2	Cl	H	H
C-2.4	Z2	F	H	H
C-2.5	Z2	CH ₂ CH ₃	H	H
C-2.6	Z2	CF ₂ H	H	H
C-2.7	Z2	CH ₂ F	H	H
C-2.8	Z2	CF ₃	H	H
C-2.9	Z2	CF ₂ CH ₃	H	H

[0115] 表1.C

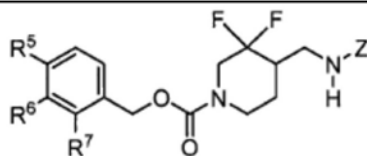


(外消旋)

[0116]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-2.10	Z2	CH ₂ CF ₃	H	H
C-2.11	Z2	环丙基	H	H
C-2.12	Z2	OCF ₃	H	H
C-2.13	Z2	OCF ₂ H	H	H
C-2.14	Z2	Cl	H	F
C-2.15	Z2	CH ₃	H	F
C-2.16	Z2	CH ₃	F	H
C-2.17	Z2	Cl	F	H
C-2.18	Z2	F	F	H
C-2.19	Z2	F	H	F
C-2.20	Z2	F	H	Cl
C-2.21	Z2	F	H	CH ₃
C-2.22	Z2	Cl	H	CH ₃
C-2.23	Z2	SCH ₃	H	H
C-2.24	Z2	SO ₂ CH ₃	H	H
C-2.25	Z2	乙炔基	H	H
C-3.1	Z3	H	H	H
C-3.2	Z3	CH ₃	H	H
C-3.3	Z3	Cl	H	H
C-3.4	Z3	F	H	H
C-3.5	Z3	CH ₂ CH ₃	H	H
C-3.6	Z3	CF ₂ H	H	H
C-3.7	Z3	CH ₂ F	H	H
C-3.8	Z3	CF ₃	H	H

[0117] 表1.C

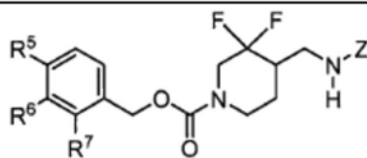


(外消旋)

[0118]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-3.9	Z3	CF ₂ CH ₃	H	H
C-3.10	Z3	CH ₂ CF ₃	H	H
C-3.11	Z3	环丙基	H	H
C-3.12	Z3	OCF ₃	H	H
C-3.13	Z3	OCF ₂ H	H	H
C-3.14	Z3	Cl	H	F
C-3.15	Z3	CH ₃	H	F
C-3.16	Z3	CH ₃	F	H
C-3.17	Z3	Cl	F	H
C-3.18	Z3	F	F	H
C-3.19	Z3	F	H	F
C-3.20	Z3	F	H	Cl
C-3.21	Z3	F	H	CH ₃
C-3.22	Z3	Cl	H	CH ₃
C-3.23	Z3	SCH ₃	H	H
C-3.24	Z3	SO ₂ CH ₃	H	H
C-3.25	Z3	乙炔基	H	H
C-4.1	Z4	H	H	H
C-4.2	Z4	CH ₃	H	H
C-4.3	Z4	Cl	H	H
C-4.4	Z4	F	H	H
C-4.5	Z4	CH ₂ CH ₃	H	H
C-4.6	Z4	CF ₂ H	H	H
C-4.7	Z4	CH ₂ F	H	H

[0119] 表1.C

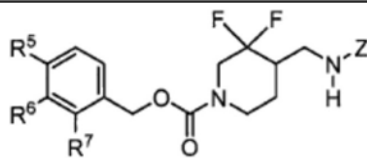


(外消旋)

[0120]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-4.8	Z4	CF ₃	H	H
C-4.9	Z4	CF ₂ CH ₃	H	H
C-4.10	Z4	CH ₂ CF ₃	H	H
C-4.11	Z4	环丙基	H	H
C-4.12	Z4	OCF ₃	H	H
C-4.13	Z4	OCF ₂ H	H	H
C-4.14	Z4	Cl	H	F
C-4.15	Z4	CH ₃	H	F
C-4.16	Z4	CH ₃	F	H
C-4.17	Z4	Cl	F	H
C-4.18	Z4	F	F	H
C-4.19	Z4	F	H	F
C-4.20	Z4	F	H	Cl
C-4.21	Z4	F	H	CH ₃
C-4.22	Z4	Cl	H	CH ₃
C-4.23	Z4	SCH ₃	H	H
C-4.24	Z4	SO ₂ CH ₃	H	H
C-4.25	Z4	乙炔基	H	H
C-5.1	Z5	H	H	H
C-5.2	Z5	CH ₃	H	H
C-5.3	Z5	Cl	H	H
C-5.4	Z5	F	H	H
C-5.5	Z5	CH ₂ CH ₃	H	H
C-5.6	Z5	CF ₂ H	H	H

[0121] 表1.C

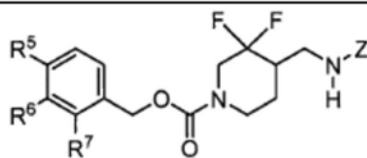


(外消旋)

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-5.7	Z5	CH ₂ F	H	H
C-5.8	Z5	CF ₃	H	H
C-5.9	Z5	CF ₂ CH ₃	H	H
C-5.10	Z5	CH ₂ CF ₃	H	H
C-5.11	Z5	环丙基	H	H
C-5.12	Z5	OCF ₃	H	H
C-5.13	Z5	OCF ₂ H	H	H
C-5.14	Z5	Cl	H	F
C-5.15	Z5	CH ₃	H	F
C-5.16	Z5	CH ₃	F	H
C-5.17	Z5	Cl	F	H
C-5.18	Z5	F	F	H
C-5.19	Z5	F	H	F
C-5.20	Z5	F	H	Cl
C-5.21	Z5	F	H	CH ₃
C-5.22	Z5	Cl	H	CH ₃
C-5.23	Z5	SCH ₃	H	H
C-5.24	Z5	SO ₂ CH ₃	H	H
C-5.25	Z5	乙炔基	H	H
C-6.1	Z6, R ^a 是H	H	H	H
C-6.2	Z6, R ^a 是H	CH ₃	H	H
C-6.3	Z6, R ^a 是H	Cl	H	H
C-6.4	Z6, R ^a 是H	F	H	H
C-6.5	Z6, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H

[0122]

[0123] 表1.C

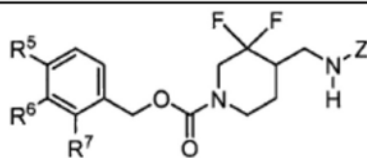


(外消旋)

[0126]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-7.5	Z7, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-7.6	Z7, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-7.7	Z7, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-7.8	Z7, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-7.9	Z7, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-7.10	Z7, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-7.11	Z7, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-7.12	Z7, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-7.13	Z7, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-7.14	Z7, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-7.15	Z7, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-7.16	Z7, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-7.17	Z7, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-7.18	Z7, R ^a 是 H	F	F	H
C-7.19	Z7, R ^a 是 H	F	H	F
C-7.20	Z7, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-7.21	Z7, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-7.22	Z7, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-7.23	Z7, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-7.24	Z7, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-7.25	Z7, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-8.1	Z8, R ^a 是 H	H	H	H
C-8.2	Z8, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-8.3	Z8, R ^a 是 H	Cl	H	H

[0127] 表1.C

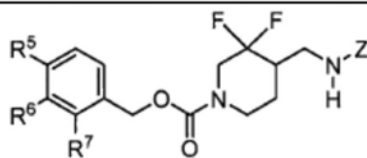


(外消旋)

[0128]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-8.4	Z8, R ^a 是 H	F	H	H
C-8.5	Z8, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-8.6	Z8, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-8.7	Z8, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-8.8	Z8, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-8.9	Z8, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-8.10	Z8, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-8.11	Z8, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-8.12	Z8, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-8.13	Z8, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-8.14	Z8, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-8.15	Z8, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-8.16	Z8, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-8.17	Z8, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-8.18	Z8, R ^a 是 H	F	F	H
C-8.19	Z8, R ^a 是 H	F	H	F
C-8.20	Z8, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-8.21	Z8, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-8.22	Z8, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-8.23	Z8, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-8.24	Z8, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-8.25	Z8, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-9.1	Z9	H	H	H
C-9.2	Z9	CH ₃	H	H

[0129] 表1.C

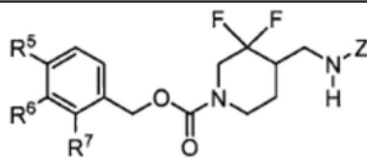


(外消旋)

[0130]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-9.3	Z9	Cl	H	H
C-9.4	Z9	F	H	H
C-9.5	Z9	CH ₂ CH ₃	H	H
C-9.6	Z9	CF ₂ H	H	H
C-9.7	Z9	CH ₂ F	H	H
C-9.8	Z9	CF ₃	H	H
C-9.9	Z9	CF ₂ CH ₃	H	H
C-9.10	Z9	CH ₂ CF ₃	H	H
C-9.11	Z9	环丙基	H	H
C-9.12	Z9	OCF ₃	H	H
C-9.13	Z9	OCF ₂ H	H	H
C-9.14	Z9	Cl	H	F
C-9.15	Z9	CH ₃	H	F
C-9.16	Z9	CH ₃	F	H
C-9.17	Z9	Cl	F	H
C-9.18	Z9	F	F	H
C-9.19	Z9	F	H	F
C-9.20	Z9	F	H	Cl
C-9.21	Z9	F	H	CH ₃
C-9.22	Z9	Cl	H	CH ₃
C-9.23	Z9	SCH ₃	H	H
C-9.24	Z9	SO ₂ CH ₃	H	H
C-9.25	Z9	乙炔基	H	H
C-10.1	Z10	H	H	H

[0131] 表1.C

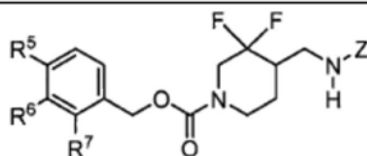


(外消旋)

[0132]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-10.2	Z10	CH ₃	H	H
C-10.3	Z10	Cl	H	H
C-10.4	Z10	F	H	H
C-10.5	Z10	CH ₂ CH ₃	H	H
C-10.6	Z10	CF ₂ H	H	H
C-10.7	Z10	CH ₂ F	H	H
C-10.8	Z10	CF ₃	H	H
C-10.9	Z10	CF ₂ CH ₃	H	H
C-10.10	Z10	CH ₂ CF ₃	H	H
C-10.11	Z10	环丙基	H	H
C-10.12	Z10	OCF ₃	H	H
C-10.13	Z10	OCF ₂ H	H	H
C-10.14	Z10	Cl	H	F
C-10.15	Z10	CH ₃	H	F
C-10.16	Z10	CH ₃	F	H
C-10.17	Z10	Cl	F	H
C-10.18	Z10	F	F	H
C-10.19	Z10	F	H	F
C-10.20	Z10	F	H	Cl
C-10.21	Z10	F	H	CH ₃
C-10.22	Z10	Cl	H	CH ₃
C-10.23	Z10	SCH ₃	H	H
C-10.24	Z10	SO ₂ CH ₃	H	H
C-10.25	Z10	乙炔基	H	H

[0133] 表1.C

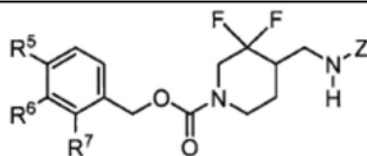


(外消旋)

[0134]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-11.1	Z11, R ^a 是H	H	H	H
C-11.2	Z11, R ^a 是H	CH ₃	H	H
C-11.3	Z11, R ^a 是H	Cl	H	H
C-11.4	Z11, R ^a 是H	F	H	H
C-11.5	Z11, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-11.6	Z11, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
C-11.7	Z11, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
C-11.8	Z11, R ^a 是H	CF ₃	H	H
C-11.9	Z11, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-11.10	Z11, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-11.11	Z11, R ^a 是H	环丙基	H	H
C-11.12	Z11, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
C-11.13	Z11, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
C-11.14	Z11, R ^a 是H	Cl	H	F
C-11.15	Z11, R ^a 是H	CH ₃	H	F
C-11.16	Z11, R ^a 是H	CH ₃	F	H
C-11.17	Z11, R ^a 是H	Cl	F	H
C-11.18	Z11, R ^a 是H	F	F	H
C-11.19	Z11, R ^a 是H	F	H	F
C-11.20	Z11, R ^a 是H	F	H	Cl
C-11.21	Z11, R ^a 是H	F	H	CH ₃
C-11.22	Z11, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
C-11.23	Z11, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
C-11.24	Z11, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H

[0135] 表1.C

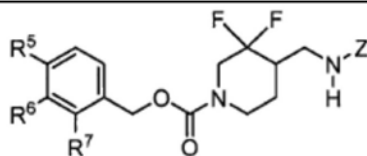


(外消旋)

[0136]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-11.25	Z11, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-12.1	Z12	H	H	H
C-12.2	Z12	CH ₃	H	H
C-12.3	Z12	Cl	H	H
C-12.4	Z12	F	H	H
C-12.5	Z12	CH ₂ CH ₃	H	H
C-12.6	Z12	CF ₂ H	H	H
C-12.7	Z12	CH ₂ F	H	H
C-12.8	Z12	CF ₃	H	H
C-12.9	Z12	CF ₂ CH ₃	H	H
C-12.10	Z12	CH ₂ CF ₃	H	H
C-12.11	Z12	环丙基	H	H
C-12.12	Z12	OCF ₃	H	H
C-12.13	Z12	OCF ₂ H	H	H
C-12.14	Z12	Cl	H	F
C-12.15	Z12	CH ₃	H	F
C-12.16	Z12	CH ₃	F	H
C-12.17	Z12	Cl	F	H
C-12.18	Z12	F	F	H
C-12.19	Z12	F	H	F
C-12.20	Z12	F	H	Cl
C-12.21	Z12	F	H	CH ₃
C-12.22	Z12	Cl	H	CH ₃
C-12.23	Z12	SCH ₃	H	H

[0137] 表1.C

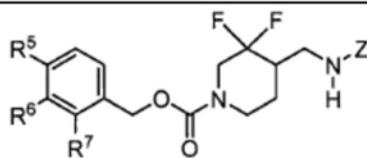


(外消旋)

[0138]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-12.24	Z12	SO ₂ CH ₃	H	H
C-12.25	Z12	乙炔基	H	H
C-13.1	Z13, R ^a 是 H	H	H	H
C-13.2	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-13.3	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-13.4	Z13, R ^a 是 H	F	H	H
C-13.5	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-13.6	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-13.7	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-13.8	Z13, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-13.9	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-13.10	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-13.11	Z13, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-13.12	Z13, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-13.13	Z13, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-13.14	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-13.15	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-13.16	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-13.17	Z13, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-13.18	Z13, R ^a 是 H	F	F	H
C-13.19	Z13, R ^a 是 H	F	H	F
C-13.20	Z13, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-13.21	Z13, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-13.22	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃

[0139] 表1.C

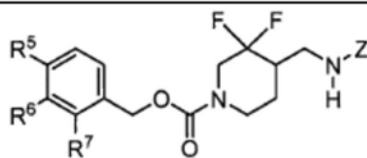


(外消旋)

[0140]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-13.23	Z13, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-13.24	Z13, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-13.25	Z13, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-14.1	Z14, R ^a 是 H	H	H	H
C-14.2	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-14.3	Z14, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-14.4	Z14, R ^a 是 H	F	H	H
C-14.5	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-14.6	Z14, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-14.7	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-14.8	Z14, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-14.9	Z14, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-14.10	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-14.11	Z14, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-14.12	Z14, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-14.13	Z14, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-14.14	Z14, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-14.15	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-14.16	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-14.17	Z14, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-14.18	Z14, R ^a 是 H	F	F	H
C-14.19	Z14, R ^a 是 H	F	H	F
C-14.20	Z14, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-14.21	Z14, R ^a 是 H	F	H	CH ₃

[0141] 表1.C

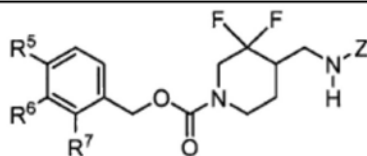


(外消旋)

[0142]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-14.22	Z14, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
C-14.23	Z14, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
C-14.24	Z14, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-14.25	Z14, R ^a 是H	乙炔基	H	H
C-15.1	Z15, R ^a 是H	H	H	H
C-15.2	Z15, R ^a 是H	CH ₃	H	H
C-15.3	Z15, R ^a 是H	Cl	H	H
C-15.4	Z15, R ^a 是H	F	H	H
C-15.5	Z15, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-15.6	Z15, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
C-15.7	Z15, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
C-15.8	Z15, R ^a 是H	CF ₃	H	H
C-15.9	Z15, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-15.10	Z15, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-15.11	Z15, R ^a 是H	环丙基	H	H
C-15.12	Z15, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
C-15.13	Z15, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
C-15.14	Z15, R ^a 是H	Cl	H	F
C-15.15	Z15, R ^a 是H	CH ₃	H	F
C-15.16	Z15, R ^a 是H	CH ₃	F	H
C-15.17	Z15, R ^a 是H	Cl	F	H
C-15.18	Z15, R ^a 是H	F	F	H
C-15.19	Z15, R ^a 是H	F	H	F
C-15.20	Z15, R ^a 是H	F	H	Cl

[0143] 表1.C

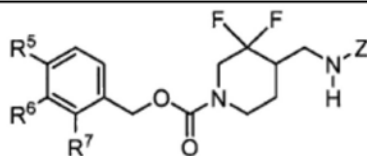


(外消旋)

[0144]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-15.21	Z15, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-15.22	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-15.23	Z15, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-15.24	Z15, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-15.25	Z15, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-16.1	Z16, R ^a 是 H	H	H	H
C-16.2	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-16.3	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-16.4	Z16, R ^a 是 H	F	H	H
C-16.5	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-16.6	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-16.7	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-16.8	Z16, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-16.9	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-16.10	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-16.11	Z16, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-16.12	Z16, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-16.13	Z16, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-16.14	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-16.15	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-16.16	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-16.17	Z16, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-16.18	Z16, R ^a 是 H	F	F	H
C-16.19	Z16, R ^a 是 H	F	H	F

[0145] 表1.C

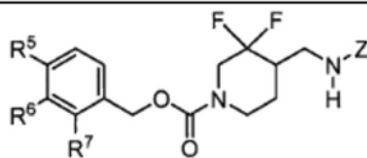


(外消旋)

[0146]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-16.20	Z16, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-16.21	Z16, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-16.22	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-16.23	Z16, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-16.24	Z16, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-16.25	Z16, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-17.1	Z17	H	H	H
C-17.2	Z17	CH ₃	H	H
C-17.3	Z17	Cl	H	H
C-17.4	Z17	F	H	H
C-17.5	Z17	CH ₂ CH ₃	H	H
C-17.6	Z17	CF ₂ H	H	H
C-17.7	Z17	CH ₂ F	H	H
C-17.8	Z17	CF ₃	H	H
C-17.9	Z17	CF ₂ CH ₃	H	H
C-17.10	Z17	CH ₂ CF ₃	H	H
C-17.11	Z17	环丙基	H	H
C-17.12	Z17	OCF ₃	H	H
C-17.13	Z17	OCF ₂ H	H	H
C-17.14	Z17	Cl	H	F
C-17.15	Z17	CH ₃	H	F
C-17.16	Z17	CH ₃	F	H
C-17.17	Z17	Cl	F	H
C-17.18	Z17	F	F	H

[0147] 表1.C

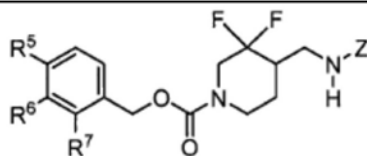


(外消旋)

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-17.19	Z17	F	H	F
C-17.20	Z17	F	H	Cl
C-17.21	Z17	F	H	CH ₃
C-17.22	Z17	Cl	H	CH ₃
C-17.23	Z17	SCH ₃	H	H
C-17.24	Z17	SO ₂ CH ₃	H	H
C-17.25	Z17	乙炔基	H	H
C-18.1	Z18	H	H	H
C-18.2	Z18	CH ₃	H	H
C-18.3	Z18	Cl	H	H
C-18.4	Z18	F	H	H
C-18.5	Z18	CH ₂ CH ₃	H	H
C-18.6	Z18	CF ₂ H	H	H
C-18.7	Z18	CH ₂ F	H	H
C-18.8	Z18	CF ₃	H	H
C-18.9	Z18	CF ₂ CH ₃	H	H
C-18.10	Z18	CH ₂ CF ₃	H	H
C-18.11	Z18	环丙基	H	H
C-18.12	Z18	OCF ₃	H	H
C-18.13	Z18	OCF ₂ H	H	H
C-18.14	Z18	Cl	H	F
C-18.15	Z18	CH ₃	H	F
C-18.16	Z18	CH ₃	F	H
C-18.17	Z18	Cl	F	H

[0148]

[0149] 表1.C

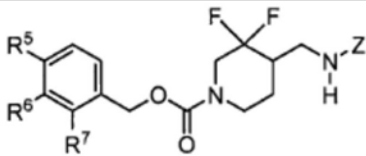


(外消旋)

[0150]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-18.18	Z18	F	F	H
C-18.19	Z18	F	H	F
C-18.20	Z18	F	H	Cl
C-18.21	Z18	F	H	CH ₃
C-18.22	Z18	Cl	H	CH ₃
C-18.23	Z18	SCH ₃	H	H
C-18.24	Z18	SO ₂ CH ₃	H	H
C-18.25	Z18	乙炔基	H	H
C-19.1	Z19	H	H	H
C-19.2	Z19	CH ₃	H	H
C-19.3	Z19	Cl	H	H
C-19.4	Z19	F	H	H
C-19.5	Z19	CH ₂ CH ₃	H	H
C-19.6	Z19	CF ₂ H	H	H
C-19.7	Z19	CH ₂ F	H	H
C-19.8	Z19	CF ₃	H	H
C-19.9	Z19	CF ₂ CH ₃	H	H
C-19.10	Z19	CH ₂ CF ₃	H	H
C-19.11	Z19	环丙基	H	H
C-19.12	Z19	OCF ₃	H	H
C-19.13	Z19	OCF ₂ H	H	H
C-19.14	Z19	Cl	H	F
C-19.15	Z19	CH ₃	H	F
C-19.16	Z19	CH ₃	F	H

[0151] 表1.C

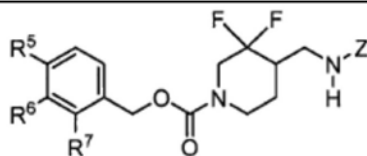


(外消旋)

[0152]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-19.17	Z19	Cl	F	H
C-19.18	Z19	F	F	H
C-19.19	Z19	F	H	F
C-19.20	Z19	F	H	Cl
C-19.21	Z19	F	H	CH ₃
C-19.22	Z19	Cl	H	CH ₃
C-19.23	Z19	SCH ₃	H	H
C-19.24	Z19	SO ₂ CH ₃	H	H
C-19.25	Z19	乙炔基	H	H
C-19.26	Z19	CH ₃	H	H
C-20.1	Z20	H	H	H
C-20.2	Z20	CH ₃	H	H
C-20.3	Z20	Cl	H	H
C-20.4	Z20	F	H	H
C-20.5	Z20	CH ₂ CH ₃	H	H
C-20.6	Z20	CF ₂ H	H	H
C-20.7	Z20	CH ₂ F	H	H
C-20.8	Z20	CF ₃	H	H
C-20.9	Z20	CF ₂ CH ₃	H	H
C-20.10	Z20	CH ₂ CF ₃	H	H
C-20.11	Z20	环丙基	H	H
C-20.12	Z20	OCF ₃	H	H
C-20.13	Z20	OCF ₂ H	H	H
C-20.14	Z20	Cl	H	F

[0153] 表1.C

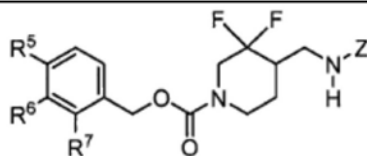


(外消旋)

[0154]

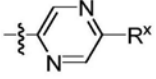
化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-20.15	Z20	CH ₃	H	F
C-20.16	Z20	CH ₃	F	H
C-20.17	Z20	Cl	F	H
C-20.18	Z20	F	F	H
C-20.19	Z20	F	H	F
C-20.20	Z20	F	H	Cl
C-20.21	Z20	F	H	CH ₃
C-20.22	Z20	Cl	H	CH ₃
C-20.23	Z20	SCH ₃	H	H
C-20.24	Z20	SO ₂ CH ₃	H	H
C-20.25	Z20	乙炔基	H	H
C-21.1	Z21	H	H	H
C-21.2	Z21	CH ₃	H	H
C-21.3	Z21	Cl	H	H
C-21.4	Z21	F	H	H
C-21.5	Z21	CH ₂ CH ₃	H	H
C-21.6	Z21	CF ₂ H	H	H
C-21.7	Z21	CH ₂ F	H	H
C-21.8	Z21	CF ₃	H	H
C-21.9	Z21	CF ₂ CH ₃	H	H
C-21.10	Z21	CH ₂ CF ₃	H	H
C-21.11	Z21	环丙基	H	H
C-21.12	Z21	OCF ₃	H	H
C-21.13	Z21	OCF ₂ H	H	H

[0155] 表1.C

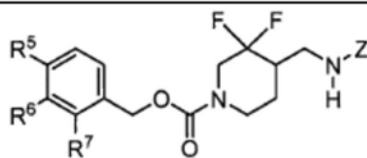


(外消旋)

[0156]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-21.14	Z21	Cl	H	F
C-21.15	Z21	CH ₃	H	F
C-21.16	Z21	CH ₃	F	H
C-21.17	Z21	Cl	F	H
C-21.18	Z21	F	F	H
C-21.19	Z21	F	H	F
C-21.20	Z21	F	H	Cl
C-21.21	Z21	F	H	CH ₃
C-21.22	Z21	Cl	H	CH ₃
C-21.23	Z21	SCH ₃	H	H
C-21.24	Z21	SO ₂ CH ₃	H	H
C-21.25	Z21	乙炔基	H	H
C-21.26	 , R ^x 是 CH ₃	CH ₃	H	H
C-22.1	Z22	H	H	H
C-22.2	Z22	CH ₃	H	H
C-22.3	Z22	Cl	H	H
C-22.4	Z22	F	H	H
C-22.5	Z22	CH ₂ CH ₃	H	H
C-22.6	Z22	CF ₂ H	H	H
C-22.7	Z22	CH ₂ F	H	H
C-22.8	Z22	CF ₃	H	H
C-22.9	Z22	CF ₂ CH ₃	H	H
C-22.10	Z22	CH ₂ CF ₃	H	H
C-22.11	Z22	环丙基	H	H

[0157] 表1.C

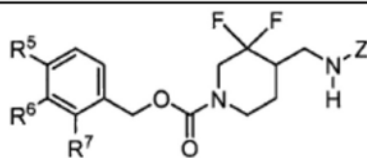


(外消旋)

[0158]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-22.12	Z22	OCF ₃	H	H
C-22.13	Z22	OCF ₂ H	H	H
C-22.14	Z22	Cl	H	F
C-22.15	Z22	CH ₃	H	F
C-22.16	Z22	CH ₃	F	H
C-22.17	Z22	Cl	F	H
C-22.18	Z22	F	F	H
C-22.19	Z22	F	H	F
C-22.20	Z22	F	H	Cl
C-22.21	Z22	F	H	CH ₃
C-22.22	Z22	Cl	H	CH ₃
C-22.23	Z22	SCH ₃	H	H
C-22.24	Z22	SO ₂ CH ₃	H	H
C-22.25	Z22	乙炔基	H	H
C-23.1	Z23	H	H	H
C-23.2	Z23	CH ₃	H	H
C-23.3	Z23	Cl	H	H
C-23.4	Z23	F	H	H
C-23.5	Z23	CH ₂ CH ₃	H	H
C-23.6	Z23	CF ₂ H	H	H
C-23.7	Z23	CH ₂ F	H	H
C-23.8	Z23	CF ₃	H	H
C-23.9	Z23	CF ₂ CH ₃	H	H
C-23.10	Z23	CH ₂ CF ₃	H	H

[0159] 表1.C

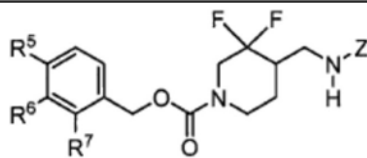


(外消旋)

[0160]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-23.11	Z23	环丙基	H	H
C-23.12	Z23	OCF ₃	H	H
C-23.13	Z23	OCF ₂ H	H	H
C-23.14	Z23	Cl	H	F
C-23.15	Z23	CH ₃	H	F
C-23.16	Z23	CH ₃	F	H
C-23.17	Z23	Cl	F	H
C-23.18	Z23	F	F	H
C-23.19	Z23	F	H	F
C-23.20	Z23	F	H	Cl
C-23.21	Z23	F	H	CH ₃
C-23.22	Z23	Cl	H	CH ₃
C-23.23	Z23	SCH ₃	H	H
C-23.24	Z23	SO ₂ CH ₃	H	H
C-23.25	Z23	乙炔基	H	H
C-24.1	Z24	H	H	H
C-24.2	Z24	CH ₃	H	H
C-24.3	Z24	Cl	H	H
C-24.4	Z24	F	H	H
C-24.5	Z24	CH ₂ CH ₃	H	H
C-24.6	Z24	CF ₂ H	H	H
C-24.7	Z24	CH ₂ F	H	H
C-24.8	Z24	CF ₃	H	H
C-24.9	Z24	CF ₂ CH ₃	H	H

[0161] 表1.C

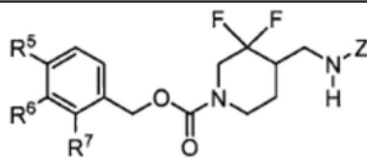


(外消旋)

[0162]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-24.10	Z24	CH ₂ CF ₃	H	H
C-24.11	Z24	环丙基	H	H
C-24.12	Z24	OCF ₃	H	H
C-24.13	Z24	OCF ₂ H	H	H
C-24.14	Z24	Cl	H	F
C-24.15	Z24	CH ₃	H	F
C-24.16	Z24	CH ₃	F	H
C-24.17	Z24	Cl	F	H
C-24.18	Z24	F	F	H
C-24.19	Z24	F	H	F
C-24.20	Z24	F	H	Cl
C-24.21	Z24	F	H	CH ₃
C-24.22	Z24	Cl	H	CH ₃
C-24.23	Z24	SCH ₃	H	H
C-24.24	Z24	SO ₂ CH ₃	H	H
C-24.25	Z24	乙炔基	H	H
C-25.1	Z25, R ^a 是H	H	H	H
C-25.2	Z25, R ^a 是H	CH ₃	H	H
C-25.3	Z25, R ^a 是H	Cl	H	H
C-25.4	Z25, R ^a 是H	F	H	H
C-25.5	Z25, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-25.6	Z25, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
C-25.7	Z25, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
C-25.8	Z25, R ^a 是H	CF ₃	H	H

[0163] 表1.C

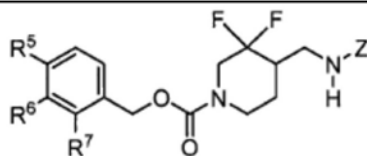


(外消旋)

[0164]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-25.9	Z25, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-25.10	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-25.11	Z25, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-25.12	Z25, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-25.13	Z25, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-25.14	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-25.15	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-25.16	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-25.17	Z25, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-25.18	Z25, R ^a 是 H	F	F	H
C-25.19	Z25, R ^a 是 H	F	H	F
C-25.20	Z25, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-25.21	Z25, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-25.22	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-25.23	Z25, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-25.24	Z25, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-25.25	Z25, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-26.1	Z26, R ^a 是 H	H	H	H
C-26.2	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-26.3	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-26.4	Z26, R ^a 是 H	F	H	H
C-26.5	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-26.6	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-26.7	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H

[0165] 表1.C

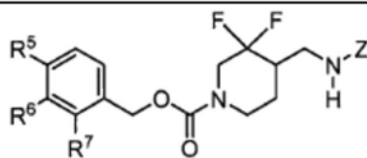


(外消旋)

[0166]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-26.8	Z26, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-26.9	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-26.10	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-26.11	Z26, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-26.12	Z26, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-26.13	Z26, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-26.14	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-26.15	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-26.16	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-26.17	Z26, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-26.18	Z26, R ^a 是 H	F	F	H
C-26.19	Z26, R ^a 是 H	F	H	F
C-26.20	Z26, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-26.21	Z26, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-26.22	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-26.23	Z26, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-26.24	Z26, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-26.25	Z26, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-27.1	Z27	H	H	H
C-27.2	Z27	CH ₃	H	H
C-27.3	Z27	Cl	H	H
C-27.4	Z27	F	H	H
C-27.5	Z27	CH ₂ CH ₃	H	H
C-27.6	Z27	CF ₂ H	H	H

[0167] 表1.C

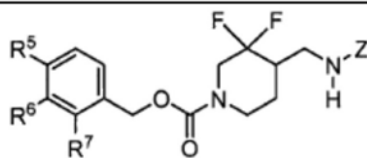


(外消旋)

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-27.7	Z27	CH ₂ F	H	H
C-27.8	Z27	CF ₃	H	H
C-27.9	Z27	CF ₂ CH ₃	H	H
C-27.10	Z27	CH ₂ CF ₃	H	H
C-27.11	Z27	环丙基	H	H
C-27.12	Z27	OCF ₃	H	H
C-27.13	Z27	OCF ₂ H	H	H
C-27.14	Z27	Cl	H	F
C-27.15	Z27	CH ₃	H	F
C-27.16	Z27	CH ₃	F	H
C-27.17	Z27	Cl	F	H
C-27.18	Z27	F	F	H
C-27.19	Z27	F	H	F
C-27.20	Z27	F	H	Cl
C-27.21	Z27	F	H	CH ₃
C-27.22	Z27	Cl	H	CH ₃
C-27.23	Z27	SCH ₃	H	H
C-27.24	Z27	SO ₂ CH ₃	H	H
C-27.25	Z27	乙炔基	H	H
C-28.1	Z28	H	H	H
C-28.2	Z28	CH ₃	H	H
C-28.3	Z28	Cl	H	H
C-28.4	Z28	F	H	H
C-28.5	Z28	CH ₂ CH ₃	H	H

[0168]

[0169] 表1.C

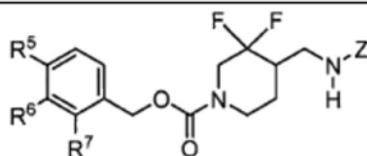


(外消旋)

[0170]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-28.6	Z28	CF ₂ H	H	H
C-28.7	Z28	CH ₂ F	H	H
C-28.8	Z28	CF ₃	H	H
C-28.9	Z28	CF ₂ CH ₃	H	H
C-28.10	Z28	CH ₂ CF ₃	H	H
C-28.11	Z28	环丙基	H	H
C-28.12	Z28	OCF ₃	H	H
C-28.13	Z28	OCF ₂ H	H	H
C-28.14	Z28	Cl	H	F
C-28.15	Z28	CH ₃	H	F
C-28.16	Z28	CH ₃	F	H
C-28.17	Z28	Cl	F	H
C-28.18	Z28	F	F	H
C-28.19	Z28	F	H	F
C-28.20	Z28	F	H	Cl
C-28.21	Z28	F	H	CH ₃
C-28.22	Z28	Cl	H	CH ₃
C-28.23	Z28	SCH ₃	H	H
C-28.24	Z28	SO ₂ CH ₃	H	H
C-28.25	Z28	乙炔基	H	H
C-29.1	Z29	H	H	H
C-29.2	Z29	CH ₃	H	H
C-29.3	Z29	Cl	H	H
C-29.4	Z29	F	H	H

[0171] 表1.C

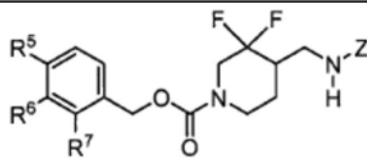


(外消旋)

[0172]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-29.5	Z29	CH ₂ CH ₃	H	H
C-29.6	Z29	CF ₂ H	H	H
C-29.7	Z29	CH ₂ F	H	H
C-29.8	Z29	CF ₃	H	H
C-29.9	Z29	CF ₂ CH ₃	H	H
C-29.10	Z29	CH ₂ CF ₃	H	H
C-29.11	Z29	环丙基	H	H
C-29.12	Z29	OCF ₃	H	H
C-29.13	Z29	OCF ₂ H	H	H
C-29.14	Z29	Cl	H	F
C-29.15	Z29	CH ₃	H	F
C-29.16	Z29	CH ₃	F	H
C-29.17	Z29	Cl	F	H
C-29.18	Z29	F	F	H
C-29.19	Z29	F	H	F
C-29.20	Z29	F	H	Cl
C-29.21	Z29	F	H	CH ₃
C-29.22	Z29	Cl	H	CH ₃
C-29.23	Z29	SCH ₃	H	H
C-29.24	Z29	SO ₂ CH ₃	H	H
C-29.25	Z29	乙炔基	H	H
C-30.1	Z30	H	H	H
C-30.2	Z30	CH ₃	H	H
C-30.3	Z30	Cl	H	H

[0173] 表1.C

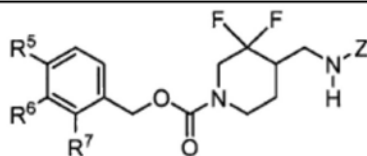


(外消旋)

[0174]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-30.4	Z30	F	H	H
C-30.5	Z30	CH ₂ CH ₃	H	H
C-30.6	Z30	CF ₂ H	H	H
C-30.7	Z30	CH ₂ F	H	H
C-30.8	Z30	CF ₃	H	H
C-30.9	Z30	CF ₂ CH ₃	H	H
C-30.10	Z30	CH ₂ CF ₃	H	H
C-30.11	Z30	环丙基	H	H
C-30.12	Z30	OCF ₃	H	H
C-30.13	Z30	OCF ₂ H	H	H
C-30.14	Z30	Cl	H	F
C-30.15	Z30	CH ₃	H	F
C-30.16	Z30	CH ₃	F	H
C-30.17	Z30	Cl	F	H
C-30.18	Z30	F	F	H
C-30.19	Z30	F	H	F
C-30.20	Z30	F	H	Cl
C-30.21	Z30	F	H	CH ₃
C-30.22	Z30	Cl	H	CH ₃
C-30.23	Z30	SCH ₃	H	H
C-30.24	Z30	SO ₂ CH ₃	H	H
C-30.25	Z30	乙炔基	H	H
C-31.1	Z31	H	H	H
C-31.2	Z31	CH ₃	H	H

[0175] 表1.C

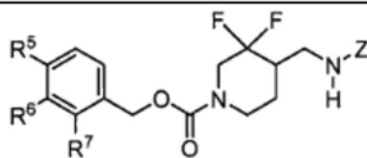


(外消旋)

[0176]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-31.3	Z31	Cl	H	H
C-31.4	Z31	F	H	H
C-31.5	Z31	CH ₂ CH ₃	H	H
C-31.6	Z31	CF ₂ H	H	H
C-31.7	Z31	CH ₂ F	H	H
C-31.8	Z31	CF ₃	H	H
C-31.9	Z31	CF ₂ CH ₃	H	H
C-31.10	Z31	CH ₂ CF ₃	H	H
C-31.11	Z31	环丙基	H	H
C-31.12	Z31	OCF ₃	H	H
C-31.13	Z31	OCF ₂ H	H	H
C-31.14	Z31	Cl	H	F
C-31.15	Z31	CH ₃	H	F
C-31.16	Z31	CH ₃	F	H
C-31.17	Z31	Cl	F	H
C-31.18	Z31	F	F	H
C-31.19	Z31	F	H	F
C-31.20	Z31	F	H	Cl
C-31.21	Z31	F	H	CH ₃
C-31.22	Z31	Cl	H	CH ₃
C-31.23	Z31	SCH ₃	H	H
C-31.24	Z31	SO ₂ CH ₃	H	H
C-31.25	Z31	乙炔基	H	H
C-32.1	Z32	H	H	H

[0177] 表1.C

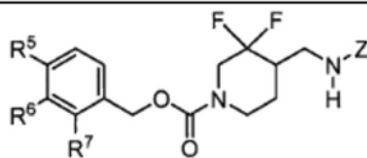


(外消旋)

[0178]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-32.2	Z32	CH ₃	H	H
C-32.3	Z32	Cl	H	H
C-32.4	Z32	F	H	H
C-32.5	Z32	CH ₂ CH ₃	H	H
C-32.6	Z32	CF ₂ H	H	H
C-32.7	Z32	CH ₂ F	H	H
C-32.8	Z32	CF ₃	H	H
C-32.9	Z32	CF ₂ CH ₃	H	H
C-32.10	Z32	CH ₂ CF ₃	H	H
C-32.11	Z32	环丙基	H	H
C-32.12	Z32	OCF ₃	H	H
C-32.13	Z32	OCF ₂ H	H	H
C-32.14	Z32	Cl	H	F
C-32.15	Z32	CH ₃	H	F
C-32.16	Z32	CH ₃	F	H
C-32.17	Z32	Cl	F	H
C-32.18	Z32	F	F	H
C-32.19	Z32	F	H	F
C-32.20	Z32	F	H	Cl
C-32.21	Z32	F	H	CH ₃
C-32.22	Z32	Cl	H	CH ₃
C-32.23	Z32	SCH ₃	H	H
C-32.24	Z32	SO ₂ CH ₃	H	H
C-32.25	Z32	乙炔基	H	H

[0179] 表1.C

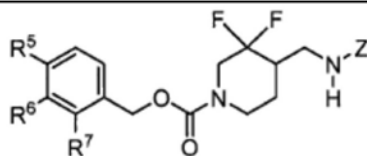


(外消旋)

[0180]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-33.1	Z33	H	H	H
C-33.2	Z33	CH ₃	H	H
C-33.3	Z33	Cl	H	H
C-33.4	Z33	F	H	H
C-33.5	Z33	CH ₂ CH ₃	H	H
C-33.6	Z33	CF ₂ H	H	H
C-33.7	Z33	CH ₂ F	H	H
C-33.8	Z33	CF ₃	H	H
C-33.9	Z33	CF ₂ CH ₃	H	H
C-33.10	Z33	CH ₂ CF ₃	H	H
C-33.11	Z33	环丙基	H	H
C-33.12	Z33	OCF ₃	H	H
C-33.13	Z33	OCF ₂ H	H	H
C-33.14	Z33	Cl	H	F
C-33.15	Z33	CH ₃	H	F
C-33.16	Z33	CH ₃	F	H
C-33.17	Z33	Cl	F	H
C-33.18	Z33	F	F	H
C-33.19	Z33	F	H	F
C-33.20	Z33	F	H	Cl
C-33.21	Z33	F	H	CH ₃
C-33.22	Z33	Cl	H	CH ₃
C-33.23	Z33	SCH ₃	H	H
C-33.24	Z33	SO ₂ CH ₃	H	H

[0181] 表1.C

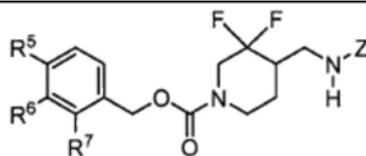


(外消旋)

[0182]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-33.25	Z33	乙炔基	H	H
C-34.1	Z34	H	H	H
C-34.2	Z34	CH ₃	H	H
C-34.3	Z34	Cl	H	H
C-34.4	Z34	F	H	H
C-34.5	Z34	CH ₂ CH ₃	H	H
C-34.6	Z34	CF ₂ H	H	H
C-34.7	Z34	CH ₂ F	H	H
C-34.8	Z34	CF ₃	H	H
C-34.9	Z34	CF ₂ CH ₃	H	H
C-34.10	Z34	CH ₂ CF ₃	H	H
C-34.11	Z34	环丙基	H	H
C-34.12	Z34	OCF ₃	H	H
C-34.13	Z34	OCF ₂ H	H	H
C-34.14	Z34	Cl	H	F
C-34.15	Z34	CH ₃	H	F
C-34.16	Z34	CH ₃	F	H
C-34.17	Z34	Cl	F	H
C-34.18	Z34	F	F	H
C-34.19	Z34	F	H	F
C-34.20	Z34	F	H	Cl
C-34.21	Z34	F	H	CH ₃
C-34.22	Z34	Cl	H	CH ₃
C-34.23	Z34	SCH ₃	H	H

[0183] 表1.C

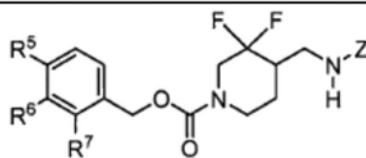


(外消旋)

[0184]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-34.24	Z34	SO ₂ CH ₃	H	H
C-34.25	Z34	乙炔基	H	H
C-35.1	Z35, R ^a 是 H	H	H	H
C-35.2	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-35.3	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-35.4	Z35, R ^a 是 H	F	H	H
C-35.5	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-35.6	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-35.7	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-35.8	Z35, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-35.9	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-35.10	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-35.11	Z35, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-35.12	Z35, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-35.13	Z35, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-35.14	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-35.15	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-35.16	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-35.17	Z35, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-35.18	Z35, R ^a 是 H	F	F	H
C-35.19	Z35, R ^a 是 H	F	H	F
C-35.20	Z35, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-35.21	Z35, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
C-35.22	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃

[0185] 表1.C

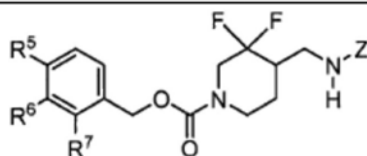


(外消旋)

[0186]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-35.23	Z35, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-35.24	Z35, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-35.25	Z35, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
C-36.1	Z36, R ^a 是 H	H	H	H
C-36.2	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
C-36.3	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	H
C-36.4	Z36, R ^a 是 H	F	H	H
C-36.5	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
C-36.6	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
C-36.7	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
C-36.8	Z36, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
C-36.9	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
C-36.10	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
C-36.11	Z36, R ^a 是 H	环丙基	H	H
C-36.12	Z36, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
C-36.13	Z36, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
C-36.14	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	F
C-36.15	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
C-36.16	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
C-36.17	Z36, R ^a 是 H	Cl	F	H
C-36.18	Z36, R ^a 是 H	F	F	H
C-36.19	Z36, R ^a 是 H	F	H	F
C-36.20	Z36, R ^a 是 H	F	H	Cl
C-36.21	Z36, R ^a 是 H	F	H	CH ₃

[0187] 表1.C

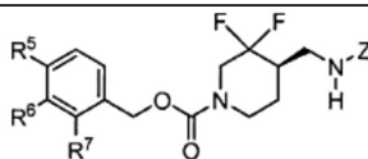


(外消旋)

[0188]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
C-36.22	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
C-36.23	Z36, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
C-36.24	Z36, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
C-36.25	Z36, R ^a 是 H	乙炔基	H	H

[0189] 表1.E1

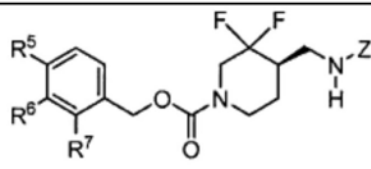


(R)

[0190]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-1.1	Z1	H	H	H
E1-1.2	Z1	CH ₃	H	H
E1-1.3	Z1	Cl	H	H
E1-1.4	Z1	F	H	H
E1-1.5	Z1	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-1.6	Z1	CF ₂ H	H	H
E1-1.7	Z1	CH ₂ F	H	H
E1-1.8	Z1	CF ₃	H	H
E1-1.9	Z1	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-1.10	Z1	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-1.11	Z1	环丙基	H	H
E1-1.12	Z1	OCF ₃	H	H
E1-1.13	Z1	OCF ₂ H	H	H
E1-1.14	Z1	Cl	H	F

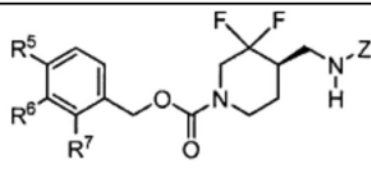
[0191] 表1.E1



[0192]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-1.15	Z1	CH ₃	H	F
E1-1.16	Z1	CH ₃	F	H
E1-1.17	Z1	Cl	F	H
E1-1.18	Z1	F	F	H
E1-1.19	Z1	F	H	F
E1-1.20	Z1	F	H	Cl
E1-1.21	Z1	F	H	CH ₃
E1-1.22	Z1	Cl	H	CH ₃
E1-1.23	Z1	SCH ₃	H	H
E1-1.24	Z1	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-1.25	Z1	乙炔基	H	H
E1-2.1	Z2	H	H	H
E1-2.2	Z2	CH ₃	H	H
E1-2.3	Z2	Cl	H	H
E1-2.4	Z2	F	H	H
E1-2.5	Z2	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-2.6	Z2	CF ₂ H	H	H
E1-2.7	Z2	CH ₂ F	H	H
E1-2.8	Z2	CF ₃	H	H
E1-2.9	Z2	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-2.10	Z2	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-2.11	Z2	环丙基	H	H
E1-2.12	Z2	OCF ₃	H	H
E1-2.13	Z2	OCF ₂ H	H	H

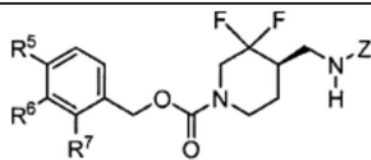
[0193] 表1.E1



[0194]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-2.14	Z2	Cl	H	F
E1-2.15	Z2	CH ₃	H	F
E1-2.16	Z2	CH ₃	F	H
E1-2.17	Z2	Cl	F	H
E1-2.18	Z2	F	F	H
E1-2.19	Z2	F	H	F
E1-2.20	Z2	F	H	Cl
E1-2.21	Z2	F	H	CH ₃
E1-2.22	Z2	Cl	H	CH ₃
E1-2.23	Z2	SCH ₃	H	H
E1-2.24	Z2	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-2.25	Z2	乙炔基	H	H
E1-3.1	Z3	H	H	H
E1-3.2	Z3	CH ₃	H	H
E1-3.3	Z3	Cl	H	H
E1-3.4	Z3	F	H	H
E1-3.5	Z3	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-3.6	Z3	CF ₂ H	H	H
E1-3.7	Z3	CH ₂ F	H	H
E1-3.8	Z3	CF ₃	H	H
E1-3.9	Z3	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-3.10	Z3	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-3.11	Z3	环丙基	H	H
E1-3.12	Z3	OCF ₃	H	H

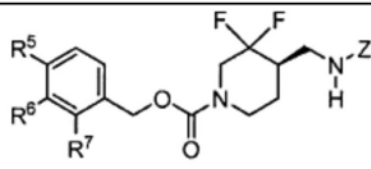
[0195] 表1.E1



[0196]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-3.13	Z3	OCF ₂ H	H	H
E1-3.14	Z3	Cl	H	F
E1-3.15	Z3	CH ₃	H	F
E1-3.16	Z3	CH ₃	F	H
E1-3.17	Z3	Cl	F	H
E1-3.18	Z3	F	F	H
E1-3.19	Z3	F	H	F
E1-3.20	Z3	F	H	Cl
E1-3.21	Z3	F	H	CH ₃
E1-3.22	Z3	Cl	H	CH ₃
E1-3.23	Z3	SCH ₃	H	H
E1-3.24	Z3	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-3.25	Z3	乙炔基	H	H
E1-4.1	Z4	H	H	H
E1-4.2	Z4	CH ₃	H	H
E1-4.3	Z4	Cl	H	H
E1-4.4	Z4	F	H	H
E1-4.5	Z4	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-4.6	Z4	CF ₂ H	H	H
E1-4.7	Z4	CH ₂ F	H	H
E1-4.8	Z4	CF ₃	H	H
E1-4.9	Z4	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-4.10	Z4	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-4.11	Z4	环丙基	H	H

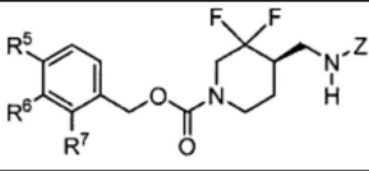
[0197] 表1.E1



[0198]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-4.12	Z4	OCF ₃	H	H
E1-4.13	Z4	OCF ₂ H	H	H
E1-4.14	Z4	Cl	H	F
E1-4.15	Z4	CH ₃	H	F
E1-4.16	Z4	CH ₃	F	H
E1-4.17	Z4	Cl	F	H
E1-4.18	Z4	F	F	H
E1-4.19	Z4	F	H	F
E1-4.20	Z4	F	H	Cl
E1-4.21	Z4	F	H	CH ₃
E1-4.22	Z4	Cl	H	CH ₃
E1-4.23	Z4	SCH ₃	H	H
E1-4.24	Z4	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-4.25	Z4	乙炔基	H	H
E1-5.1	Z5	H	H	H
E1-5.2	Z5	CH ₃	H	H
E1-5.3	Z5	Cl	H	H
E1-5.4	Z5	F	H	H
E1-5.5	Z5	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-5.6	Z5	CF ₂ H	H	H
E1-5.7	Z5	CH ₂ F	H	H
E1-5.8	Z5	CF ₃	H	H
E1-5.9	Z5	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-5.10	Z5	CH ₂ CF ₃	H	H

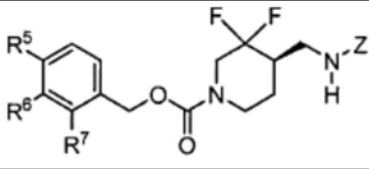
[0199] 表1.E1



[0200]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-5.11	Z5	环丙基	H	H
E1-5.12	Z5	OCF ₃	H	H
E1-5.13	Z5	OCF ₂ H	H	H
E1-5.14	Z5	Cl	H	F
E1-5.15	Z5	CH ₃	H	F
E1-5.16	Z5	CH ₃	F	H
E1-5.17	Z5	Cl	F	H
E1-5.18	Z5	F	F	H
E1-5.19	Z5	F	H	F
E1-5.20	Z5	F	H	Cl
E1-5.21	Z5	F	H	CH ₃
E1-5.22	Z5	Cl	H	CH ₃
E1-5.23	Z5	SCH ₃	H	H
E1-5.24	Z5	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-5.25	Z5	乙炔基	H	H
E1-6.1	Z6, R ^a 是H	H	H	H
E1-6.2	Z6, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E1-6.3	Z6, R ^a 是H	Cl	H	H
E1-6.4	Z6, R ^a 是H	F	H	H
E1-6.5	Z6, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-6.6	Z6, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E1-6.7	Z6, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E1-6.8	Z6, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E1-6.9	Z6, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H

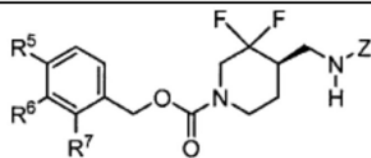
[0201] 表1.E1



[0202]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-6.10	Z6, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-6.11	Z6, R ^a 是H	环丙基	H	H
E1-6.12	Z6, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E1-6.13	Z6, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E1-6.14	Z6, R ^a 是H	Cl	H	F
E1-6.15	Z6, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E1-6.16	Z6, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E1-6.17	Z6, R ^a 是H	Cl	F	H
E1-6.18	Z6, R ^a 是H	F	F	H
E1-6.19	Z6, R ^a 是H	F	H	F
E1-6.20	Z6, R ^a 是H	F	H	Cl
E1-6.21	Z6, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E1-6.22	Z6, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E1-6.23	Z6, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E1-6.24	Z6, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-6.25	Z6, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E1-7.1	Z7, R ^a 是H	H	H	H
E1-7.2	Z7, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E1-7.3	Z7, R ^a 是H	Cl	H	H
E1-7.4	Z7, R ^a 是H	F	H	H
E1-7.5	Z7, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-7.6	Z7, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E1-7.7	Z7, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E1-7.8	Z7, R ^a 是H	CF ₃	H	H

[0203] 表1.E1

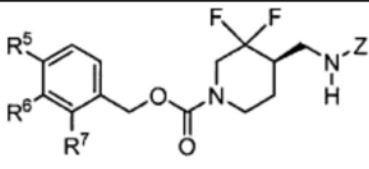


(R)

[0204]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-7.9	Z7, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-7.10	Z7, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-7.11	Z7, R ^a 是H	环丙基	H	H
E1-7.12	Z7, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E1-7.13	Z7, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E1-7.14	Z7, R ^a 是H	Cl	H	F
E1-7.15	Z7, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E1-7.16	Z7, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E1-7.17	Z7, R ^a 是H	Cl	F	H
E1-7.18	Z7, R ^a 是H	F	F	H
E1-7.19	Z7, R ^a 是H	F	H	F
E1-7.20	Z7, R ^a 是H	F	H	Cl
E1-7.21	Z7, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E1-7.22	Z7, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E1-7.23	Z7, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E1-7.24	Z7, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-7.25	Z7, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E1-8.1	Z8, R ^a 是H	H	H	H
E1-8.2	Z8, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E1-8.3	Z8, R ^a 是H	Cl	H	H
E1-8.4	Z8, R ^a 是H	F	H	H
E1-8.5	Z8, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-8.6	Z8, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E1-8.7	Z8, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H

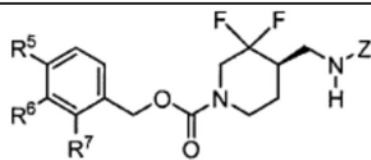
[0205] 表1.E1



[0206]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-8.8	Z8, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E1-8.9	Z8, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-8.10	Z8, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-8.11	Z8, R ^a 是H	环丙基	H	H
E1-8.12	Z8, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E1-8.13	Z8, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E1-8.14	Z8, R ^a 是H	Cl	H	F
E1-8.15	Z8, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E1-8.16	Z8, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E1-8.17	Z8, R ^a 是H	Cl	F	H
E1-8.18	Z8, R ^a 是H	F	F	H
E1-8.19	Z8, R ^a 是H	F	H	F
E1-8.20	Z8, R ^a 是H	F	H	Cl
E1-8.21	Z8, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E1-8.22	Z8, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E1-8.23	Z8, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E1-8.24	Z8, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-8.25	Z8, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E1-9.1	Z9	H	H	H
E1-9.2	Z9	CH ₃	H	H
E1-9.3	Z9	Cl	H	H
E1-9.4	Z9	F	H	H
E1-9.5	Z9	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-9.6	Z9	CF ₂ H	H	H

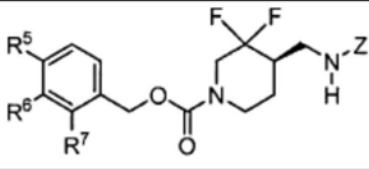
[0207] 表1.E1



[0208]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-9.7	Z9	CH ₂ F	H	H
E1-9.8	Z9	CF ₃	H	H
E1-9.9	Z9	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-9.10	Z9	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-9.11	Z9	环丙基	H	H
E1-9.12	Z9	OCF ₃	H	H
E1-9.13	Z9	OCF ₂ H	H	H
E1-9.14	Z9	Cl	H	F
E1-9.15	Z9	CH ₃	H	F
E1-9.16	Z9	CH ₃	F	H
E1-9.17	Z9	Cl	F	H
E1-9.18	Z9	F	F	H
E1-9.19	Z9	F	H	F
E1-9.20	Z9	F	H	Cl
E1-9.21	Z9	F	H	CH ₃
E1-9.22	Z9	Cl	H	CH ₃
E1-9.23	Z9	SCH ₃	H	H
E1-9.24	Z9	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-9.25	Z9	乙炔基	H	H
E1-10.1	Z10	H	H	H
E1-10.2	Z10	CH ₃	H	H
E1-10.3	Z10	Cl	H	H
E1-10.4	Z10	F	H	H
E1-10.5	Z10	CH ₂ CH ₃	H	H

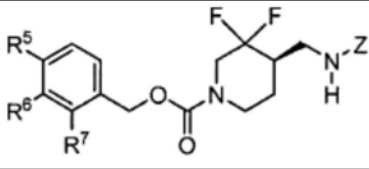
[0209] 表1.E1



[0210]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-10.6	Z10	CF ₂ H	H	H
E1-10.7	Z10	CH ₂ F	H	H
E1-10.8	Z10	CF ₃	H	H
E1-10.9	Z10	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-10.10	Z10	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-10.11	Z10	环丙基	H	H
E1-10.12	Z10	OCF ₃	H	H
E1-10.13	Z10	OCF ₂ H	H	H
E1-10.14	Z10	Cl	H	F
E1-10.15	Z10	CH ₃	H	F
E1-10.16	Z10	CH ₃	F	H
E1-10.17	Z10	Cl	F	H
E1-10.18	Z10	F	F	H
E1-10.19	Z10	F	H	F
E1-10.20	Z10	F	H	Cl
E1-10.21	Z10	F	H	CH ₃
E1-10.22	Z10	Cl	H	CH ₃
E1-10.23	Z10	SCH ₃	H	H
E1-10.24	Z10	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-10.25	Z10	乙炔基	H	H
E1-11.1	Z11, R ^a 是H	H	H	H
E1-11.2	Z11, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E1-11.3	Z11, R ^a 是H	Cl	H	H
E1-11.4	Z11, R ^a 是H	F	H	H

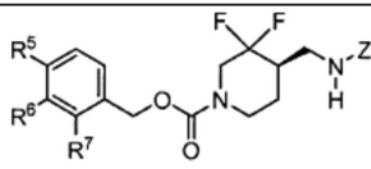
[0211] 表1.E1



[0212]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-11.5	Z11, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-11.6	Z11, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-11.7	Z11, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-11.8	Z11, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-11.9	Z11, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-11.10	Z11, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-11.11	Z11, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-11.12	Z11, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-11.13	Z11, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-11.14	Z11, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-11.15	Z11, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-11.16	Z11, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-11.17	Z11, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-11.18	Z11, R ^a 是 H	F	F	H
E1-11.19	Z11, R ^a 是 H	F	H	F
E1-11.20	Z11, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-11.21	Z11, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-11.22	Z11, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-11.23	Z11, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-11.24	Z11, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-11.25	Z11, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-12.1	Z12	H	H	H
E1-12.2	Z12	CH ₃	H	H
E1-12.3	Z12	Cl	H	H

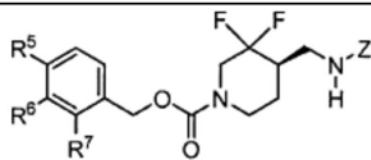
[0213] 表1.E1



[0214]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-12.4	Z12	F	H	H
E1-12.5	Z12	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-12.6	Z12	CF ₂ H	H	H
E1-12.7	Z12	CH ₂ F	H	H
E1-12.8	Z12	CF ₃	H	H
E1-12.9	Z12	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-12.10	Z12	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-12.11	Z12	环丙基	H	H
E1-12.12	Z12	OCF ₃	H	H
E1-12.13	Z12	OCF ₂ H	H	H
E1-12.14	Z12	Cl	H	F
E1-12.15	Z12	CH ₃	H	F
E1-12.16	Z12	CH ₃	F	H
E1-12.17	Z12	Cl	F	H
E1-12.18	Z12	F	F	H
E1-12.19	Z12	F	H	F
E1-12.20	Z12	F	H	Cl
E1-12.21	Z12	F	H	CH ₃
E1-12.22	Z12	Cl	H	CH ₃
E1-12.23	Z12	SCH ₃	H	H
E1-12.24	Z12	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-12.25	Z12	乙炔基	H	H
E1-13.1	Z13, R ^a 是H	H	H	H
E1-13.2	Z13, R ^a 是H	CH ₃	H	H

[0215] 表1.E1

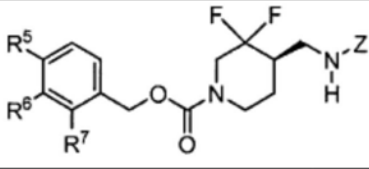


(R)

[0216]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-13.3	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-13.4	Z13, R ^a 是 H	F	H	H
E1-13.5	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-13.6	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-13.7	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-13.8	Z13, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-13.9	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-13.10	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-13.11	Z13, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-13.12	Z13, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-13.13	Z13, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-13.14	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-13.15	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-13.16	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-13.17	Z13, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-13.18	Z13, R ^a 是 H	F	F	H
E1-13.19	Z13, R ^a 是 H	F	H	F
E1-13.20	Z13, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-13.21	Z13, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-13.22	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-13.23	Z13, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-13.24	Z13, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-13.25	Z13, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-14.1	Z14, R ^a 是 H	H	H	H

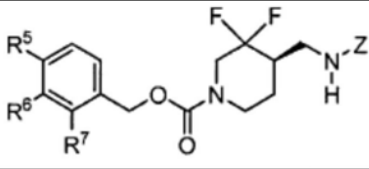
[0217] 表1.E1



[0218]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-14.2	Z14, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E1-14.3	Z14, R ^a 是H	Cl	H	H
E1-14.4	Z14, R ^a 是H	F	H	H
E1-14.5	Z14, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-14.6	Z14, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E1-14.7	Z14, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E1-14.8	Z14, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E1-14.9	Z14, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-14.10	Z14, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-14.11	Z14, R ^a 是H	环丙基	H	H
E1-14.12	Z14, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E1-14.13	Z14, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E1-14.14	Z14, R ^a 是H	Cl	H	F
E1-14.15	Z14, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E1-14.16	Z14, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E1-14.17	Z14, R ^a 是H	Cl	F	H
E1-14.18	Z14, R ^a 是H	F	F	H
E1-14.19	Z14, R ^a 是H	F	H	F
E1-14.20	Z14, R ^a 是H	F	H	Cl
E1-14.21	Z14, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E1-14.22	Z14, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E1-14.23	Z14, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E1-14.24	Z14, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-14.25	Z14, R ^a 是H	乙炔基	H	H

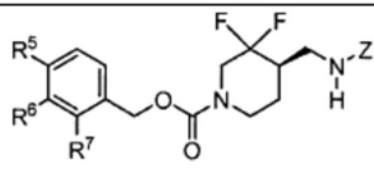
[0219] 表1.E1



[0220]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-15.1	Z15, R ^a 是 H	H	H	H
E1-15.2	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E1-15.3	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-15.4	Z15, R ^a 是 H	F	H	H
E1-15.5	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-15.6	Z15, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-15.7	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-15.8	Z15, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-15.9	Z15, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-15.10	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-15.11	Z15, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-15.12	Z15, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-15.13	Z15, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-15.14	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-15.15	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-15.16	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-15.17	Z15, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-15.18	Z15, R ^a 是 H	F	F	H
E1-15.19	Z15, R ^a 是 H	F	H	F
E1-15.20	Z15, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-15.21	Z15, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-15.22	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-15.23	Z15, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-15.24	Z15, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H

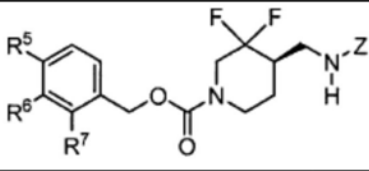
[0221] 表1.E1



[0222]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-15.25	Z15, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-16.1	Z16, R ^a 是 H	H	H	H
E1-16.2	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E1-16.3	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-16.4	Z16, R ^a 是 H	F	H	H
E1-16.5	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-16.6	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-16.7	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-16.8	Z16, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-16.9	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-16.10	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-16.11	Z16, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-16.12	Z16, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-16.13	Z16, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-16.14	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-16.15	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-16.16	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-16.17	Z16, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-16.18	Z16, R ^a 是 H	F	F	H
E1-16.19	Z16, R ^a 是 H	F	H	F
E1-16.20	Z16, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-16.21	Z16, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-16.22	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-16.23	Z16, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H

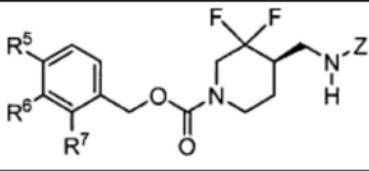
[0223] 表1.E1



[0224]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-16.24	Z16, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-16.25	Z16, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-17.1	Z17	H	H	H
E1-17.2	Z17	CH ₃	H	H
E1-17.3	Z17	Cl	H	H
E1-17.4	Z17	F	H	H
E1-17.5	Z17	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-17.6	Z17	CF ₂ H	H	H
E1-17.7	Z17	CH ₂ F	H	H
E1-17.8	Z17	CF ₃	H	H
E1-17.9	Z17	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-17.10	Z17	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-17.11	Z17	环丙基	H	H
E1-17.12	Z17	OCF ₃	H	H
E1-17.13	Z17	OCF ₂ H	H	H
E1-17.14	Z17	Cl	H	F
E1-17.15	Z17	CH ₃	H	F
E1-17.16	Z17	CH ₃	F	H
E1-17.17	Z17	Cl	F	H
E1-17.18	Z17	F	F	H
E1-17.19	Z17	F	H	F
E1-17.20	Z17	F	H	Cl
E1-17.21	Z17	F	H	CH ₃
E1-17.22	Z17	Cl	H	CH ₃

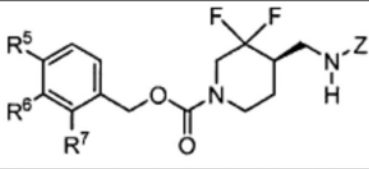
[0225] 表1.E1



[0226]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-17.23	Z17	SCH ₃	H	H
E1-17.24	Z17	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-17.25	Z17	乙炔基	H	H
E1-18.1	Z18	H	H	H
E1-18.2	Z18	CH ₃	H	H
E1-18.3	Z18	Cl	H	H
E1-18.4	Z18	F	H	H
E1-18.5	Z18	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-18.6	Z18	CF ₂ H	H	H
E1-18.7	Z18	CH ₂ F	H	H
E1-18.8	Z18	CF ₃	H	H
E1-18.9	Z18	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-18.10	Z18	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-18.11	Z18	环丙基	H	H
E1-18.12	Z18	OCF ₃	H	H
E1-18.13	Z18	OCF ₂ H	H	H
E1-18.14	Z18	Cl	H	F
E1-18.15	Z18	CH ₃	H	F
E1-18.16	Z18	CH ₃	F	H
E1-18.17	Z18	Cl	F	H
E1-18.18	Z18	F	F	H
E1-18.19	Z18	F	H	F
E1-18.20	Z18	F	H	Cl
E1-18.21	Z18	F	H	CH ₃

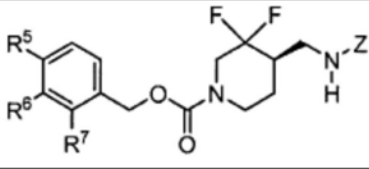
[0227] 表1.E1



[0228]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-18.22	Z18	Cl	H	CH ₃
E1-18.23	Z18	SCH ₃	H	H
E1-18.24	Z18	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-18.25	Z18	乙炔基	H	H
E1-19.1	Z19	H	H	H
E1-19.2	Z19	CH ₃	H	H
E1-19.3	Z19	Cl	H	H
E1-19.4	Z19	F	H	H
E1-19.5	Z19	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-19.6	Z19	CF ₂ H	H	H
E1-19.7	Z19	CH ₂ F	H	H
E1-19.8	Z19	CF ₃	H	H
E1-19.9	Z19	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-19.10	Z19	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-19.11	Z19	环丙基	H	H
E1-19.12	Z19	OCF ₃	H	H
E1-19.13	Z19	OCF ₂ H	H	H
E1-19.14	Z19	Cl	H	F
E1-19.15	Z19	CH ₃	H	F
E1-19.16	Z19	CH ₃	F	H
E1-19.17	Z19	Cl	F	H
E1-19.18	Z19	F	F	H
E1-19.19	Z19	F	H	F
E1-19.20	Z19	F	H	Cl

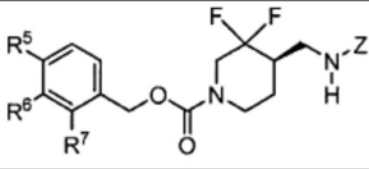
[0229] 表1.E1



[0230]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-19.21	Z19	F	H	CH ₃
E1-19.22	Z19	Cl	H	CH ₃
E1-19.23	Z19	SCH ₃	H	H
E1-19.24	Z19	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-19.25	Z19	乙炔基	H	H
E1-19.26	Z19	CH ₃	H	H
E1-20.1	Z20	H	H	H
E1-20.2	Z20	CH ₃	H	H
E1-20.3	Z20	Cl	H	H
E1-20.4	Z20	F	H	H
E1-20.5	Z20	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-20.6	Z20	CF ₂ H	H	H
E1-20.7	Z20	CH ₂ F	H	H
E1-20.8	Z20	CF ₃	H	H
E1-20.9	Z20	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-20.10	Z20	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-20.11	Z20	环丙基	H	H
E1-20.12	Z20	OCF ₃	H	H
E1-20.13	Z20	OCF ₂ H	H	H
E1-20.14	Z20	Cl	H	F
E1-20.15	Z20	CH ₃	H	F
E1-20.16	Z20	CH ₃	F	H
E1-20.17	Z20	Cl	F	H
E1-20.18	Z20	F	F	H

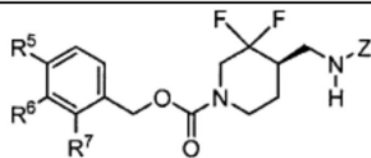
[0231] 表1.E1



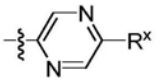
[0232]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-20.19	Z20	F	H	F
E1-20.20	Z20	F	H	Cl
E1-20.21	Z20	F	H	CH ₃
E1-20.22	Z20	Cl	H	CH ₃
E1-20.23	Z20	SCH ₃	H	H
E1-20.24	Z20	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-20.25	Z20	乙炔基	H	H
E1-21.1	Z21	H	H	H
E1-21.2	Z21	CH ₃	H	H
E1-21.3	Z21	Cl	H	H
E1-21.4	Z21	F	H	H
E1-21.5	Z21	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-21.6	Z21	CF ₂ H	H	H
E1-21.7	Z21	CH ₂ F	H	H
E1-21.8	Z21	CF ₃	H	H
E1-21.9	Z21	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-21.10	Z21	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-21.11	Z21	环丙基	H	H
E1-21.12	Z21	OCF ₃	H	H
E1-21.13	Z21	OCF ₂ H	H	H
E1-21.14	Z21	Cl	H	F
E1-21.15	Z21	CH ₃	H	F
E1-21.16	Z21	CH ₃	F	H
E1-21.17	Z21	Cl	F	H

[0233] 表1.E1

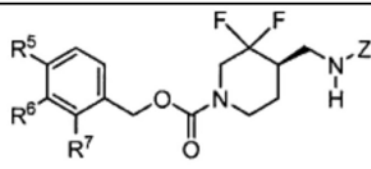


(R)

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-21.18	Z21	F	F	H
E1-21.19	Z21	F	H	F
E1-21.20	Z21	F	H	Cl
E1-21.21	Z21	F	H	CH ₃
E1-21.22	Z21	Cl	H	CH ₃
E1-21.23	Z21	SCH ₃	H	H
E1-21.24	Z21	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-21.25	Z21	乙炔基	H	H
E1-21.26	 , R ^x 是 CH ₃	CH ₃	H	H
E1-22.1	Z22	H	H	H
E1-22.2	Z22	CH ₃	H	H
E1-22.3	Z22	Cl	H	H
E1-22.4	Z22	F	H	H
E1-22.5	Z22	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-22.6	Z22	CF ₂ H	H	H
E1-22.7	Z22	CH ₂ F	H	H
E1-22.8	Z22	CF ₃	H	H
E1-22.9	Z22	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-22.10	Z22	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-22.11	Z22	环丙基	H	H
E1-22.12	Z22	OCF ₃	H	H
E1-22.13	Z22	OCF ₂ H	H	H
E1-22.14	Z22	Cl	H	F
E1-22.15	Z22	CH ₃	H	F

[0234]

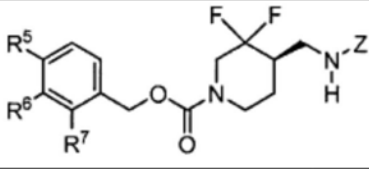
[0235] 表1.E1



[0236]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-22.16	Z22	CH ₃	F	H
E1-22.17	Z22	Cl	F	H
E1-22.18	Z22	F	F	H
E1-22.19	Z22	F	H	F
E1-22.20	Z22	F	H	Cl
E1-22.21	Z22	F	H	CH ₃
E1-22.22	Z22	Cl	H	CH ₃
E1-22.23	Z22	SCH ₃	H	H
E1-22.24	Z22	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-22.25	Z22	乙炔基	H	H
E1-23.1	Z23	H	H	H
E1-23.2	Z23	CH ₃	H	H
E1-23.3	Z23	Cl	H	H
E1-23.4	Z23	F	H	H
E1-23.5	Z23	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-23.6	Z23	CF ₂ H	H	H
E1-23.7	Z23	CH ₂ F	H	H
E1-23.8	Z23	CF ₃	H	H
E1-23.9	Z23	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-23.10	Z23	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-23.11	Z23	环丙基	H	H
E1-23.12	Z23	OCF ₃	H	H
E1-23.13	Z23	OCF ₂ H	H	H
E1-23.14	Z23	Cl	H	F

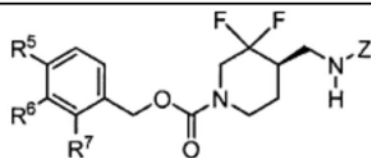
[0237] 表1.E1



[0238]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-23.15	Z23	CH ₃	H	F
E1-23.16	Z23	CH ₃	F	H
E1-23.17	Z23	Cl	F	H
E1-23.18	Z23	F	F	H
E1-23.19	Z23	F	H	F
E1-23.20	Z23	F	H	Cl
E1-23.21	Z23	F	H	CH ₃
E1-23.22	Z23	Cl	H	CH ₃
E1-23.23	Z23	SCH ₃	H	H
E1-23.24	Z23	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-23.25	Z23	乙炔基	H	H
E1-24.1	Z24	H	H	H
E1-24.2	Z24	CH ₃	H	H
E1-24.3	Z24	Cl	H	H
E1-24.4	Z24	F	H	H
E1-24.5	Z24	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-24.6	Z24	CF ₂ H	H	H
E1-24.7	Z24	CH ₂ F	H	H
E1-24.8	Z24	CF ₃	H	H
E1-24.9	Z24	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-24.10	Z24	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-24.11	Z24	环丙基	H	H
E1-24.12	Z24	OCF ₃	H	H
E1-24.13	Z24	OCF ₂ H	H	H

[0239] 表1.E1

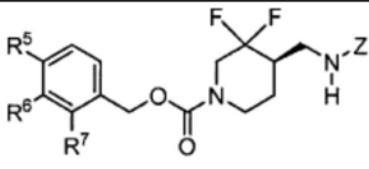


(R)

[0240]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-24.14	Z24	Cl	H	F
E1-24.15	Z24	CH ₃	H	F
E1-24.16	Z24	CH ₃	F	H
E1-24.17	Z24	Cl	F	H
E1-24.18	Z24	F	F	H
E1-24.19	Z24	F	H	F
E1-24.20	Z24	F	H	Cl
E1-24.21	Z24	F	H	CH ₃
E1-24.22	Z24	Cl	H	CH ₃
E1-24.23	Z24	SCH ₃	H	H
E1-24.24	Z24	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-24.25	Z24	乙炔基	H	H
E1-25.1	Z25, R ^a 是 H	H	H	H
E1-25.2	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E1-25.3	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-25.4	Z25, R ^a 是 H	F	H	H
E1-25.5	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-25.6	Z25, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-25.7	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-25.8	Z25, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-25.9	Z25, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-25.10	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-25.11	Z25, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-25.12	Z25, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H

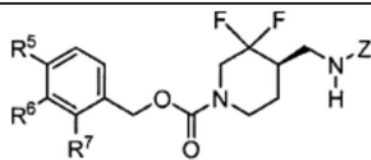
[0241] 表1.E1



[0242]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-25.13	Z25, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-25.14	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-25.15	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-25.16	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-25.17	Z25, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-25.18	Z25, R ^a 是 H	F	F	H
E1-25.19	Z25, R ^a 是 H	F	H	F
E1-25.20	Z25, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-25.21	Z25, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-25.22	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-25.23	Z25, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-25.24	Z25, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-25.25	Z25, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-26.1	Z26, R ^a 是 H	H	H	H
E1-26.2	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E1-26.3	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-26.4	Z26, R ^a 是 H	F	H	H
E1-26.5	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-26.6	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-26.7	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-26.8	Z26, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-26.9	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-26.10	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-26.11	Z26, R ^a 是 H	环丙基	H	H

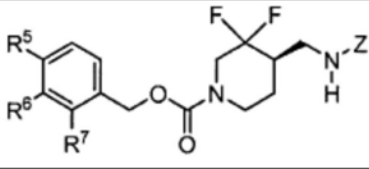
[0243] 表1.E1



[0244]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-26.12	Z26, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-26.13	Z26, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-26.14	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-26.15	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-26.16	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-26.17	Z26, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-26.18	Z26, R ^a 是 H	F	F	H
E1-26.19	Z26, R ^a 是 H	F	H	F
E1-26.20	Z26, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-26.21	Z26, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-26.22	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-26.23	Z26, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-26.24	Z26, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-26.25	Z26, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-27.1	Z27	H	H	H
E1-27.2	Z27	CH ₃	H	H
E1-27.3	Z27	Cl	H	H
E1-27.4	Z27	F	H	H
E1-27.5	Z27	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-27.6	Z27	CF ₂ H	H	H
E1-27.7	Z27	CH ₂ F	H	H
E1-27.8	Z27	CF ₃	H	H
E1-27.9	Z27	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-27.10	Z27	CH ₂ CF ₃	H	H

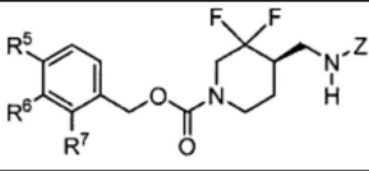
[0245] 表1.E1



[0246]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-27.11	Z27	环丙基	H	H
E1-27.12	Z27	OCF ₃	H	H
E1-27.13	Z27	OCF ₂ H	H	H
E1-27.14	Z27	Cl	H	F
E1-27.15	Z27	CH ₃	H	F
E1-27.16	Z27	CH ₃	F	H
E1-27.17	Z27	Cl	F	H
E1-27.18	Z27	F	F	H
E1-27.19	Z27	F	H	F
E1-27.20	Z27	F	H	Cl
E1-27.21	Z27	F	H	CH ₃
E1-27.22	Z27	Cl	H	CH ₃
E1-27.23	Z27	SCH ₃	H	H
E1-27.24	Z27	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-27.25	Z27	乙炔基	H	H
E1-28.1	Z28	H	H	H
E1-28.2	Z28	CH ₃	H	H
E1-28.3	Z28	Cl	H	H
E1-28.4	Z28	F	H	H
E1-28.5	Z28	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-28.6	Z28	CF ₂ H	H	H
E1-28.7	Z28	CH ₂ F	H	H
E1-28.8	Z28	CF ₃	H	H
E1-28.9	Z28	CF ₂ CH ₃	H	H

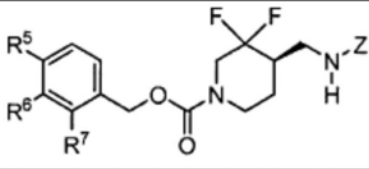
[0247] 表1.E1



[0248]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-28.10	Z28	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-28.11	Z28	环丙基	H	H
E1-28.12	Z28	OCF ₃	H	H
E1-28.13	Z28	OCF ₂ H	H	H
E1-28.14	Z28	Cl	H	F
E1-28.15	Z28	CH ₃	H	F
E1-28.16	Z28	CH ₃	F	H
E1-28.17	Z28	Cl	F	H
E1-28.18	Z28	F	F	H
E1-28.19	Z28	F	H	F
E1-28.20	Z28	F	H	Cl
E1-28.21	Z28	F	H	CH ₃
E1-28.22	Z28	Cl	H	CH ₃
E1-28.23	Z28	SCH ₃	H	H
E1-28.24	Z28	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-28.25	Z28	乙炔基	H	H
E1-29.1	Z29	H	H	H
E1-29.2	Z29	CH ₃	H	H
E1-29.3	Z29	Cl	H	H
E1-29.4	Z29	F	H	H
E1-29.5	Z29	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-29.6	Z29	CF ₂ H	H	H
E1-29.7	Z29	CH ₂ F	H	H
E1-29.8	Z29	CF ₃	H	H

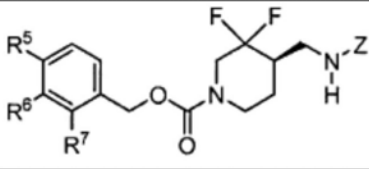
[0249] 表1.E1



[0250]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-29.9	Z29	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-29.10	Z29	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-29.11	Z29	环丙基	H	H
E1-29.12	Z29	OCF ₃	H	H
E1-29.13	Z29	OCF ₂ H	H	H
E1-29.14	Z29	Cl	H	F
E1-29.15	Z29	CH ₃	H	F
E1-29.16	Z29	CH ₃	F	H
E1-29.17	Z29	Cl	F	H
E1-29.18	Z29	F	F	H
E1-29.19	Z29	F	H	F
E1-29.20	Z29	F	H	Cl
E1-29.21	Z29	F	H	CH ₃
E1-29.22	Z29	Cl	H	CH ₃
E1-29.23	Z29	SCH ₃	H	H
E1-29.24	Z29	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-29.25	Z29	乙炔基	H	H
E1-30.1	Z30	H	H	H
E1-30.2	Z30	CH ₃	H	H
E1-30.3	Z30	Cl	H	H
E1-30.4	Z30	F	H	H
E1-30.5	Z30	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-30.6	Z30	CF ₂ H	H	H
E1-30.7	Z30	CH ₂ F	H	H

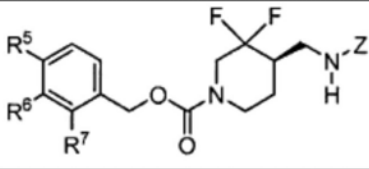
[0251] 表1.E1



[0252]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-30.8	Z30	CF ₃	H	H
E1-30.9	Z30	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-30.10	Z30	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-30.11	Z30	环丙基	H	H
E1-30.12	Z30	OCF ₃	H	H
E1-30.13	Z30	OCF ₂ H	H	H
E1-30.14	Z30	Cl	H	F
E1-30.15	Z30	CH ₃	H	F
E1-30.16	Z30	CH ₃	F	H
E1-30.17	Z30	Cl	F	H
E1-30.18	Z30	F	F	H
E1-30.19	Z30	F	H	F
E1-30.20	Z30	F	H	Cl
E1-30.21	Z30	F	H	CH ₃
E1-30.22	Z30	Cl	H	CH ₃
E1-30.23	Z30	SCH ₃	H	H
E1-30.24	Z30	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-30.25	Z30	乙炔基	H	H
E1-31.1	Z31	H	H	H
E1-31.2	Z31	CH ₃	H	H
E1-31.3	Z31	Cl	H	H
E1-31.4	Z31	F	H	H
E1-31.5	Z31	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-31.6	Z31	CF ₂ H	H	H

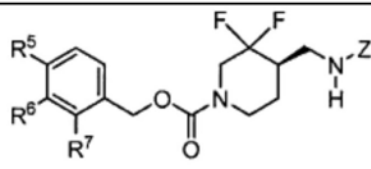
[0253] 表1.E1



[0254]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-31.7	Z31	CH ₂ F	H	H
E1-31.8	Z31	CF ₃	H	H
E1-31.9	Z31	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-31.10	Z31	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-31.11	Z31	环丙基	H	H
E1-31.12	Z31	OCF ₃	H	H
E1-31.13	Z31	OCF ₂ H	H	H
E1-31.14	Z31	Cl	H	F
E1-31.15	Z31	CH ₃	H	F
E1-31.16	Z31	CH ₃	F	H
E1-31.17	Z31	Cl	F	H
E1-31.18	Z31	F	F	H
E1-31.19	Z31	F	H	F
E1-31.20	Z31	F	H	Cl
E1-31.21	Z31	F	H	CH ₃
E1-31.22	Z31	Cl	H	CH ₃
E1-31.23	Z31	SCH ₃	H	H
E1-31.24	Z31	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-31.25	Z31	乙炔基	H	H
E1-32.1	Z32	H	H	H
E1-32.2	Z32	CH ₃	H	H
E1-32.3	Z32	Cl	H	H
E1-32.4	Z32	F	H	H
E1-32.5	Z32	CH ₂ CH ₃	H	H

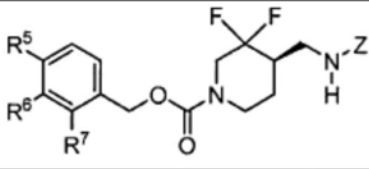
[0255] 表1.E1



[0256]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-32.6	Z32	CF ₂ H	H	H
E1-32.7	Z32	CH ₂ F	H	H
E1-32.8	Z32	CF ₃	H	H
E1-32.9	Z32	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-32.10	Z32	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-32.11	Z32	环丙基	H	H
E1-32.12	Z32	OCF ₃	H	H
E1-32.13	Z32	OCF ₂ H	H	H
E1-32.14	Z32	Cl	H	F
E1-32.15	Z32	CH ₃	H	F
E1-32.16	Z32	CH ₃	F	H
E1-32.17	Z32	Cl	F	H
E1-32.18	Z32	F	F	H
E1-32.19	Z32	F	H	F
E1-32.20	Z32	F	H	Cl
E1-32.21	Z32	F	H	CH ₃
E1-32.22	Z32	Cl	H	CH ₃
E1-32.23	Z32	SCH ₃	H	H
E1-32.24	Z32	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-32.25	Z32	乙炔基	H	H
E1-33.1	Z33	H	H	H
E1-33.2	Z33	CH ₃	H	H
E1-33.3	Z33	Cl	H	H
E1-33.4	Z33	F	H	H

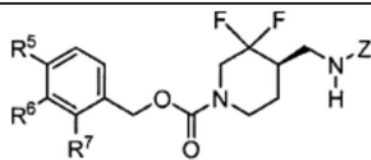
[0257] 表1.E1



[0258]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-33.5	Z33	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-33.6	Z33	CF ₂ H	H	H
E1-33.7	Z33	CH ₂ F	H	H
E1-33.8	Z33	CF ₃	H	H
E1-33.9	Z33	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-33.10	Z33	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-33.11	Z33	环丙基	H	H
E1-33.12	Z33	OCF ₃	H	H
E1-33.13	Z33	OCF ₂ H	H	H
E1-33.14	Z33	Cl	H	F
E1-33.15	Z33	CH ₃	H	F
E1-33.16	Z33	CH ₃	F	H
E1-33.17	Z33	Cl	F	H
E1-33.18	Z33	F	F	H
E1-33.19	Z33	F	H	F
E1-33.20	Z33	F	H	Cl
E1-33.21	Z33	F	H	CH ₃
E1-33.22	Z33	Cl	H	CH ₃
E1-33.23	Z33	SCH ₃	H	H
E1-33.24	Z33	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-33.25	Z33	乙炔基	H	H
E1-34.1	Z34	H	H	H
E1-34.2	Z34	CH ₃	H	H
E1-34.3	Z34	Cl	H	H

[0259] 表1.E1

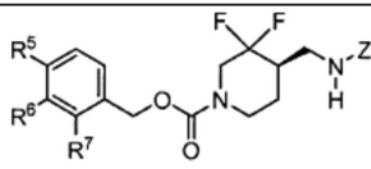


(R)

[0260]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-34.4	Z34	F	H	H
E1-34.5	Z34	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-34.6	Z34	CF ₂ H	H	H
E1-34.7	Z34	CH ₂ F	H	H
E1-34.8	Z34	CF ₃	H	H
E1-34.9	Z34	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-34.10	Z34	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-34.11	Z34	环丙基	H	H
E1-34.12	Z34	OCF ₃	H	H
E1-34.13	Z34	OCF ₂ H	H	H
E1-34.14	Z34	Cl	H	F
E1-34.15	Z34	CH ₃	H	F
E1-34.16	Z34	CH ₃	F	H
E1-34.17	Z34	Cl	F	H
E1-34.18	Z34	F	F	H
E1-34.19	Z34	F	H	F
E1-34.20	Z34	F	H	Cl
E1-34.21	Z34	F	H	CH ₃
E1-34.22	Z34	Cl	H	CH ₃
E1-34.23	Z34	SCH ₃	H	H
E1-34.24	Z34	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-34.25	Z34	乙炔基	H	H
E1-35.1	Z35, R ^a 是H	H	H	H
E1-35.2	Z35, R ^a 是H	CH ₃	H	H

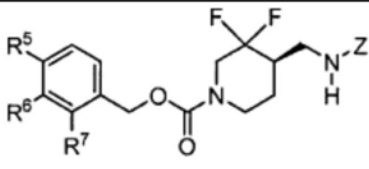
[0261] 表1.E1



[0262]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-35.3	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-35.4	Z35, R ^a 是 H	F	H	H
E1-35.5	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-35.6	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-35.7	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-35.8	Z35, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-35.9	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-35.10	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-35.11	Z35, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-35.12	Z35, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-35.13	Z35, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-35.14	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-35.15	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-35.16	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-35.17	Z35, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-35.18	Z35, R ^a 是 H	F	F	H
E1-35.19	Z35, R ^a 是 H	F	H	F
E1-35.20	Z35, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-35.21	Z35, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-35.22	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-35.23	Z35, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-35.24	Z35, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-35.25	Z35, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E1-36.1	Z36, R ^a 是 H	H	H	H

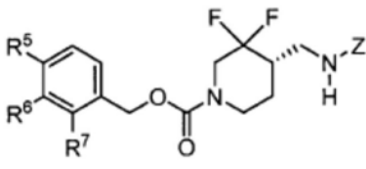
[0263] 表1.E1



[0264]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E1-36.2	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E1-36.3	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	H
E1-36.4	Z36, R ^a 是 H	F	H	H
E1-36.5	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E1-36.6	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E1-36.7	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E1-36.8	Z36, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E1-36.9	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E1-36.10	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E1-36.11	Z36, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E1-36.12	Z36, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E1-36.13	Z36, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E1-36.14	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	F
E1-36.15	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E1-36.16	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E1-36.17	Z36, R ^a 是 H	Cl	F	H
E1-36.18	Z36, R ^a 是 H	F	F	H
E1-36.19	Z36, R ^a 是 H	F	H	F
E1-36.20	Z36, R ^a 是 H	F	H	Cl
E1-36.21	Z36, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E1-36.22	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E1-36.23	Z36, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E1-36.24	Z36, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E1-36.25	Z36, R ^a 是 H	乙炔基	H	H

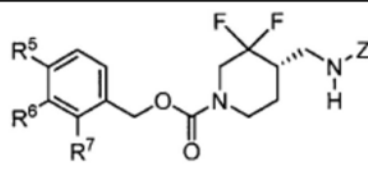
[0265] 表1.E2



[0266]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-1.1	Z1	H	H	H
E2-1.2	Z1	CH ₃	H	H
E2-1.3	Z1	Cl	H	H
E2-1.4	Z1	F	H	H
E2-1.5	Z1	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-1.6	Z1	CF ₂ H	H	H
E2-1.7	Z1	CH ₂ F	H	H
E2-1.8	Z1	CF ₃	H	H
E2-1.9	Z1	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-1.10	Z1	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-1.11	Z1	环丙基	H	H
E2-1.12	Z1	OCF ₃	H	H
E2-1.13	Z1	OCF ₂ H	H	H
E2-1.14	Z1	Cl	H	F
E2-1.15	Z1	CH ₃	H	F
E2-1.16	Z1	CH ₃	F	H
E2-1.17	Z1	Cl	F	H
E2-1.18	Z1	F	F	H
E2-1.19	Z1	F	H	F
E2-1.20	Z1	F	H	Cl
E2-1.21	Z1	F	H	CH ₃
E2-1.22	Z1	Cl	H	CH ₃
E2-1.23	Z1	SCH ₃	H	H
E2-1.24	Z1	SO ₂ CH ₃	H	H

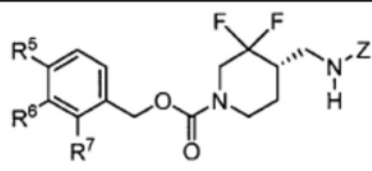
[0267] 表1.E2



[0268]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-1.25	Z1	乙炔基	H	H
E2-2.1	Z2	H	H	H
E2-2.2	Z2	CH ₃	H	H
E2-2.3	Z2	Cl	H	H
E2-2.4	Z2	F	H	H
E2-2.5	Z2	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-2.6	Z2	CF ₂ H	H	H
E2-2.7	Z2	CH ₂ F	H	H
E2-2.8	Z2	CF ₃	H	H
E2-2.9	Z2	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-2.10	Z2	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-2.11	Z2	环丙基	H	H
E2-2.12	Z2	OCF ₃	H	H
E2-2.13	Z2	OCF ₂ H	H	H
E2-2.14	Z2	Cl	H	F
E2-2.15	Z2	CH ₃	H	F
E2-2.16	Z2	CH ₃	F	H
E2-2.17	Z2	Cl	F	H
E2-2.18	Z2	F	F	H
E2-2.19	Z2	F	H	F
E2-2.20	Z2	F	H	Cl
E2-2.21	Z2	F	H	CH ₃
E2-2.22	Z2	Cl	H	CH ₃
E2-2.23	Z2	SCH ₃	H	H

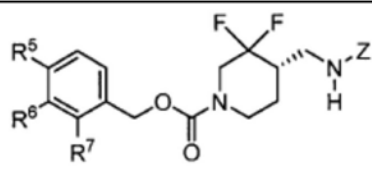
[0269] 表1.E2



[0270]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-2.24	Z2	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-2.25	Z2	乙炔基	H	H
E2-3.1	Z3	H	H	H
E2-3.2	Z3	CH ₃	H	H
E2-3.3	Z3	Cl	H	H
E2-3.4	Z3	F	H	H
E2-3.5	Z3	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-3.6	Z3	CF ₂ H	H	H
E2-3.7	Z3	CH ₂ F	H	H
E2-3.8	Z3	CF ₃	H	H
E2-3.9	Z3	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-3.10	Z3	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-3.11	Z3	环丙基	H	H
E2-3.12	Z3	OCF ₃	H	H
E2-3.13	Z3	OCF ₂ H	H	H
E2-3.14	Z3	Cl	H	F
E2-3.15	Z3	CH ₃	H	F
E2-3.16	Z3	CH ₃	F	H
E2-3.17	Z3	Cl	F	H
E2-3.18	Z3	F	F	H
E2-3.19	Z3	F	H	F
E2-3.20	Z3	F	H	Cl
E2-3.21	Z3	F	H	CH ₃
E2-3.22	Z3	Cl	H	CH ₃

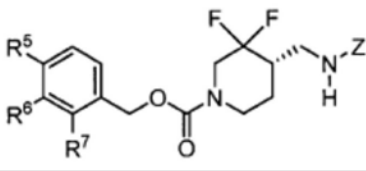
[0271] 表1.E2



[0272]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-3.23	Z3	SCH ₃	H	H
E2-3.24	Z3	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-3.25	Z3	乙炔基	H	H
E2-4.1	Z4	H	H	H
E2-4.2	Z4	CH ₃	H	H
E2-4.3	Z4	Cl	H	H
E2-4.4	Z4	F	H	H
E2-4.5	Z4	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-4.6	Z4	CF ₂ H	H	H
E2-4.7	Z4	CH ₂ F	H	H
E2-4.8	Z4	CF ₃	H	H
E2-4.9	Z4	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-4.10	Z4	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-4.11	Z4	环丙基	H	H
E2-4.12	Z4	OCF ₃	H	H
E2-4.13	Z4	OCF ₂ H	H	H
E2-4.14	Z4	Cl	H	F
E2-4.15	Z4	CH ₃	H	F
E2-4.16	Z4	CH ₃	F	H
E2-4.17	Z4	Cl	F	H
E2-4.18	Z4	F	F	H
E2-4.19	Z4	F	H	F
E2-4.20	Z4	F	H	Cl
E2-4.21	Z4	F	H	CH ₃

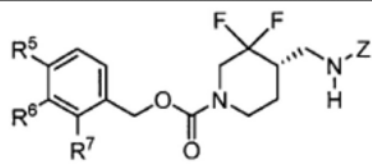
[0273] 表1.E2



[0274]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-4.22	Z4	Cl	H	CH ₃
E2-4.23	Z4	SCH ₃	H	H
E2-4.24	Z4	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-4.25	Z4	乙炔基	H	H
E2-5.1	Z5	H	H	H
E2-5.2	Z5	CH ₃	H	H
E2-5.3	Z5	Cl	H	H
E2-5.4	Z5	F	H	H
E2-5.5	Z5	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-5.6	Z5	CF ₂ H	H	H
E2-5.7	Z5	CH ₂ F	H	H
E2-5.8	Z5	CF ₃	H	H
E2-5.9	Z5	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-5.10	Z5	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-5.11	Z5	环丙基	H	H
E2-5.12	Z5	OCF ₃	H	H
E2-5.13	Z5	OCF ₂ H	H	H
E2-5.14	Z5	Cl	H	F
E2-5.15	Z5	CH ₃	H	F
E2-5.16	Z5	CH ₃	F	H
E2-5.17	Z5	Cl	F	H
E2-5.18	Z5	F	F	H
E2-5.19	Z5	F	H	F
E2-5.20	Z5	F	H	Cl

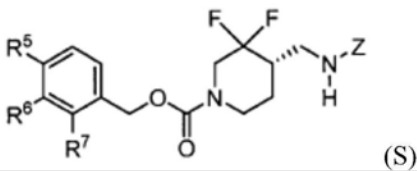
[0275] 表1.E2



[0276]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-5.21	Z5	F	H	CH ₃
E2-5.22	Z5	Cl	H	CH ₃
E2-5.23	Z5	SCH ₃	H	H
E2-5.24	Z5	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-5.25	Z5	乙炔基	H	H
E2-6.1	Z6, R ^a 是H	H	H	H
E2-6.2	Z6, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E2-6.3	Z6, R ^a 是H	Cl	H	H
E2-6.4	Z6, R ^a 是H	F	H	H
E2-6.5	Z6, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-6.6	Z6, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E2-6.7	Z6, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E2-6.8	Z6, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E2-6.9	Z6, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-6.10	Z6, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-6.11	Z6, R ^a 是H	环丙基	H	H
E2-6.12	Z6, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E2-6.13	Z6, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E2-6.14	Z6, R ^a 是H	Cl	H	F
E2-6.15	Z6, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E2-6.16	Z6, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E2-6.17	Z6, R ^a 是H	Cl	F	H
E2-6.18	Z6, R ^a 是H	F	F	H
E2-6.19	Z6, R ^a 是H	F	H	F

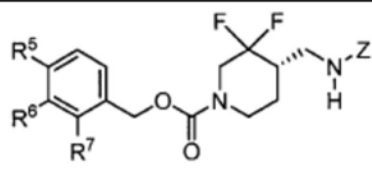
[0277] 表1.E2



[0278]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-6.20	Z6, R ^a 是H	F	H	Cl
E2-6.21	Z6, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E2-6.22	Z6, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E2-6.23	Z6, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E2-6.24	Z6, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-6.25	Z6, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E2-7.1	Z7, R ^a 是H	H	H	H
E2-7.2	Z7, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E2-7.3	Z7, R ^a 是H	Cl	H	H
E2-7.4	Z7, R ^a 是H	F	H	H
E2-7.5	Z7, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-7.6	Z7, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E2-7.7	Z7, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E2-7.8	Z7, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E2-7.9	Z7, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-7.10	Z7, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-7.11	Z7, R ^a 是H	环丙基	H	H
E2-7.12	Z7, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E2-7.13	Z7, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E2-7.14	Z7, R ^a 是H	Cl	H	F
E2-7.15	Z7, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E2-7.16	Z7, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E2-7.17	Z7, R ^a 是H	Cl	F	H
E2-7.18	Z7, R ^a 是H	F	F	H

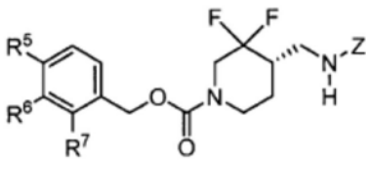
[0279] 表1.E2



[0280]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-7.19	Z7, R ^a 是H	F	H	F
E2-7.20	Z7, R ^a 是H	F	H	Cl
E2-7.21	Z7, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E2-7.22	Z7, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E2-7.23	Z7, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E2-7.24	Z7, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-7.25	Z7, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E2-8.1	Z8, R ^a 是H	H	H	H
E2-8.2	Z8, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E2-8.3	Z8, R ^a 是H	Cl	H	H
E2-8.4	Z8, R ^a 是H	F	H	H
E2-8.5	Z8, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-8.6	Z8, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E2-8.7	Z8, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E2-8.8	Z8, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E2-8.9	Z8, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-8.10	Z8, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-8.11	Z8, R ^a 是H	环丙基	H	H
E2-8.12	Z8, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E2-8.13	Z8, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E2-8.14	Z8, R ^a 是H	Cl	H	F
E2-8.15	Z8, R ^a 是H	CH ₃	H	F
E2-8.16	Z8, R ^a 是H	CH ₃	F	H
E2-8.17	Z8, R ^a 是H	Cl	F	H

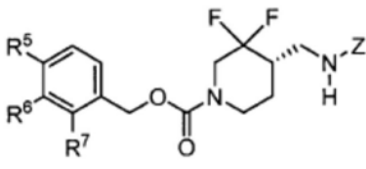
[0281] 表1.E2



[0282]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-8.18	Z8, R ^a 是H	F	F	H
E2-8.19	Z8, R ^a 是H	F	H	F
E2-8.20	Z8, R ^a 是H	F	H	Cl
E2-8.21	Z8, R ^a 是H	F	H	CH ₃
E2-8.22	Z8, R ^a 是H	Cl	H	CH ₃
E2-8.23	Z8, R ^a 是H	SCH ₃	H	H
E2-8.24	Z8, R ^a 是H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-8.25	Z8, R ^a 是H	乙炔基	H	H
E2-9.1	Z9	H	H	H
E2-9.2	Z9	CH ₃	H	H
E2-9.3	Z9	Cl	H	H
E2-9.4	Z9	F	H	H
E2-9.5	Z9	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-9.6	Z9	CF ₂ H	H	H
E2-9.7	Z9	CH ₂ F	H	H
E2-9.8	Z9	CF ₃	H	H
E2-9.9	Z9	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-9.10	Z9	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-9.11	Z9	环丙基	H	H
E2-9.12	Z9	OCF ₃	H	H
E2-9.13	Z9	OCF ₂ H	H	H
E2-9.14	Z9	Cl	H	F
E2-9.15	Z9	CH ₃	H	F
E2-9.16	Z9	CH ₃	F	H

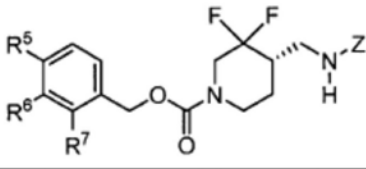
[0283] 表1.E2



[0284]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-9.17	Z9	Cl	F	H
E2-9.18	Z9	F	F	H
E2-9.19	Z9	F	H	F
E2-9.20	Z9	F	H	Cl
E2-9.21	Z9	F	H	CH ₃
E2-9.22	Z9	Cl	H	CH ₃
E2-9.23	Z9	SCH ₃	H	H
E2-9.24	Z9	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-9.25	Z9	乙炔基	H	H
E2-10.1	Z10	H	H	H
E2-10.2	Z10	CH ₃	H	H
E2-10.3	Z10	Cl	H	H
E2-10.4	Z10	F	H	H
E2-10.5	Z10	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-10.6	Z10	CF ₂ H	H	H
E2-10.7	Z10	CH ₂ F	H	H
E2-10.8	Z10	CF ₃	H	H
E2-10.9	Z10	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-10.10	Z10	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-10.11	Z10	环丙基	H	H
E2-10.12	Z10	OCF ₃	H	H
E2-10.13	Z10	OCF ₂ H	H	H
E2-10.14	Z10	Cl	H	F
E2-10.15	Z10	CH ₃	H	F

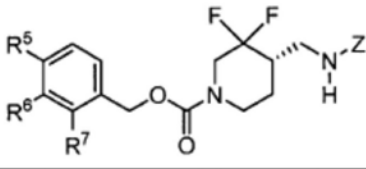
[0285] 表1.E2



[0286]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-10.16	Z10	CH ₃	F	H
E2-10.17	Z10	Cl	F	H
E2-10.18	Z10	F	F	H
E2-10.19	Z10	F	H	F
E2-10.20	Z10	F	H	Cl
E2-10.21	Z10	F	H	CH ₃
E2-10.22	Z10	Cl	H	CH ₃
E2-10.23	Z10	SCH ₃	H	H
E2-10.24	Z10	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-10.25	Z10	乙炔基	H	H
E2-11.1	Z11, R ^a 是H	H	H	H
E2-11.2	Z11, R ^a 是H	CH ₃	H	H
E2-11.3	Z11, R ^a 是H	Cl	H	H
E2-11.4	Z11, R ^a 是H	F	H	H
E2-11.5	Z11, R ^a 是H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-11.6	Z11, R ^a 是H	CF ₂ H	H	H
E2-11.7	Z11, R ^a 是H	CH ₂ F	H	H
E2-11.8	Z11, R ^a 是H	CF ₃	H	H
E2-11.9	Z11, R ^a 是H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-11.10	Z11, R ^a 是H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-11.11	Z11, R ^a 是H	环丙基	H	H
E2-11.12	Z11, R ^a 是H	OCF ₃	H	H
E2-11.13	Z11, R ^a 是H	OCF ₂ H	H	H
E2-11.14	Z11, R ^a 是H	Cl	H	F

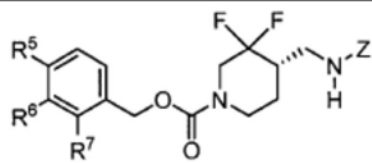
[0287] 表1.E2



[0288]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-11.15	Z11, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-11.16	Z11, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-11.17	Z11, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-11.18	Z11, R ^a 是 H	F	F	H
E2-11.19	Z11, R ^a 是 H	F	H	F
E2-11.20	Z11, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-11.21	Z11, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-11.22	Z11, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-11.23	Z11, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-11.24	Z11, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-11.25	Z11, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-12.1	Z12	H	H	H
E2-12.2	Z12	CH ₃	H	H
E2-12.3	Z12	Cl	H	H
E2-12.4	Z12	F	H	H
E2-12.5	Z12	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-12.6	Z12	CF ₂ H	H	H
E2-12.7	Z12	CH ₂ F	H	H
E2-12.8	Z12	CF ₃	H	H
E2-12.9	Z12	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-12.10	Z12	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-12.11	Z12	环丙基	H	H
E2-12.12	Z12	OCF ₃	H	H
E2-12.13	Z12	OCF ₂ H	H	H

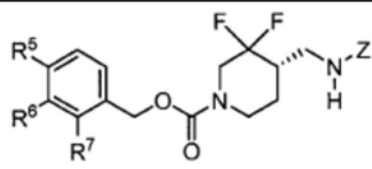
[0289] 表1.E2



[0290]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-12.14	Z12	Cl	H	F
E2-12.15	Z12	CH ₃	H	F
E2-12.16	Z12	CH ₃	F	H
E2-12.17	Z12	Cl	F	H
E2-12.18	Z12	F	F	H
E2-12.19	Z12	F	H	F
E2-12.20	Z12	F	H	Cl
E2-12.21	Z12	F	H	CH ₃
E2-12.22	Z12	Cl	H	CH ₃
E2-12.23	Z12	SCH ₃	H	H
E2-12.24	Z12	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-12.25	Z12	乙炔基	H	H
E2-13.1	Z13, R ^a 是 H	H	H	H
E2-13.2	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-13.3	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-13.4	Z13, R ^a 是 H	F	H	H
E2-13.5	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-13.6	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-13.7	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-13.8	Z13, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-13.9	Z13, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-13.10	Z13, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-13.11	Z13, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-13.12	Z13, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H

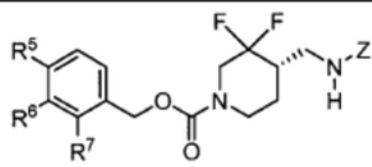
[0291] 表1.E2



[0292]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-13.13	Z13, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-13.14	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-13.15	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-13.16	Z13, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-13.17	Z13, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-13.18	Z13, R ^a 是 H	F	F	H
E2-13.19	Z13, R ^a 是 H	F	H	F
E2-13.20	Z13, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-13.21	Z13, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-13.22	Z13, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-13.23	Z13, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-13.24	Z13, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-13.25	Z13, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-14.1	Z14, R ^a 是 H	H	H	H
E2-14.2	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-14.3	Z14, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-14.4	Z14, R ^a 是 H	F	H	H
E2-14.5	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-14.6	Z14, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-14.7	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-14.8	Z14, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-14.9	Z14, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-14.10	Z14, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-14.11	Z14, R ^a 是 H	环丙基	H	H

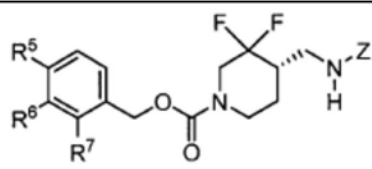
[0293] 表1.E2



[0294]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-14.12	Z14, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-14.13	Z14, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-14.14	Z14, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-14.15	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-14.16	Z14, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-14.17	Z14, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-14.18	Z14, R ^a 是 H	F	F	H
E2-14.19	Z14, R ^a 是 H	F	H	F
E2-14.20	Z14, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-14.21	Z14, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-14.22	Z14, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-14.23	Z14, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-14.24	Z14, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-14.25	Z14, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-15.1	Z15, R ^a 是 H	H	H	H
E2-15.2	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-15.3	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-15.4	Z15, R ^a 是 H	F	H	H
E2-15.5	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-15.6	Z15, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-15.7	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-15.8	Z15, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-15.9	Z15, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-15.10	Z15, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H

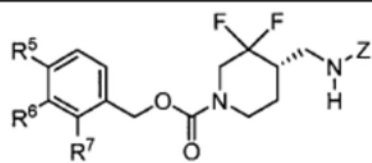
[0295] 表1.E2



[0296]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-15.11	Z15, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-15.12	Z15, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-15.13	Z15, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-15.14	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-15.15	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-15.16	Z15, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-15.17	Z15, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-15.18	Z15, R ^a 是 H	F	F	H
E2-15.19	Z15, R ^a 是 H	F	H	F
E2-15.20	Z15, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-15.21	Z15, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-15.22	Z15, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-15.23	Z15, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-15.24	Z15, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-15.25	Z15, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-16.1	Z16, R ^a 是 H	H	H	H
E2-16.2	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-16.3	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-16.4	Z16, R ^a 是 H	F	H	H
E2-16.5	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-16.6	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-16.7	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-16.8	Z16, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-16.9	Z16, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H

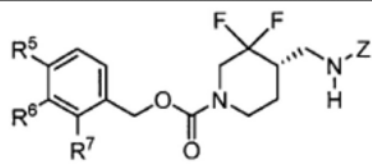
[0297] 表1.E2



[0298]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-16.10	Z16, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-16.11	Z16, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-16.12	Z16, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-16.13	Z16, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-16.14	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-16.15	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-16.16	Z16, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-16.17	Z16, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-16.18	Z16, R ^a 是 H	F	F	H
E2-16.19	Z16, R ^a 是 H	F	H	F
E2-16.20	Z16, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-16.21	Z16, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-16.22	Z16, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-16.23	Z16, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-16.24	Z16, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-16.25	Z16, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-17.1	Z17	H	H	H
E2-17.2	Z17	CH ₃	H	H
E2-17.3	Z17	Cl	H	H
E2-17.4	Z17	F	H	H
E2-17.5	Z17	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-17.6	Z17	CF ₂ H	H	H
E2-17.7	Z17	CH ₂ F	H	H
E2-17.8	Z17	CF ₃	H	H

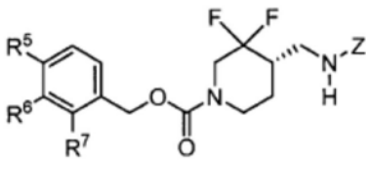
[0299] 表1.E2



[0300]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-17.9	Z17	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-17.10	Z17	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-17.11	Z17	环丙基	H	H
E2-17.12	Z17	OCF ₃	H	H
E2-17.13	Z17	OCF ₂ H	H	H
E2-17.14	Z17	Cl	H	F
E2-17.15	Z17	CH ₃	H	F
E2-17.16	Z17	CH ₃	F	H
E2-17.17	Z17	Cl	F	H
E2-17.18	Z17	F	F	H
E2-17.19	Z17	F	H	F
E2-17.20	Z17	F	H	Cl
E2-17.21	Z17	F	H	CH ₃
E2-17.22	Z17	Cl	H	CH ₃
E2-17.23	Z17	SCH ₃	H	H
E2-17.24	Z17	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-17.25	Z17	乙炔基	H	H
E2-18.1	Z18	H	H	H
E2-18.2	Z18	CH ₃	H	H
E2-18.3	Z18	Cl	H	H
E2-18.4	Z18	F	H	H
E2-18.5	Z18	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-18.6	Z18	CF ₂ H	H	H
E2-18.7	Z18	CH ₂ F	H	H

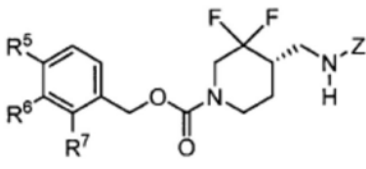
[0301] 表1.E2



[0302]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-18.8	Z18	CF ₃	H	H
E2-18.9	Z18	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-18.10	Z18	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-18.11	Z18	环丙基	H	H
E2-18.12	Z18	OCF ₃	H	H
E2-18.13	Z18	OCF ₂ H	H	H
E2-18.14	Z18	Cl	H	F
E2-18.15	Z18	CH ₃	H	F
E2-18.16	Z18	CH ₃	F	H
E2-18.17	Z18	Cl	F	H
E2-18.18	Z18	F	F	H
E2-18.19	Z18	F	H	F
E2-18.20	Z18	F	H	Cl
E2-18.21	Z18	F	H	CH ₃
E2-18.22	Z18	Cl	H	CH ₃
E2-18.23	Z18	SCH ₃	H	H
E2-18.24	Z18	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-18.25	Z18	乙炔基	H	H
E2-19.1	Z19	H	H	H
E2-19.2	Z19	CH ₃	H	H
E2-19.3	Z19	Cl	H	H
E2-19.4	Z19	F	H	H
E2-19.5	Z19	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-19.6	Z19	CF ₂ H	H	H

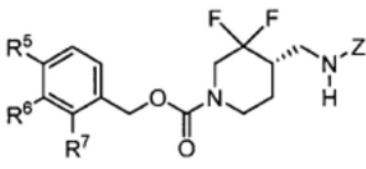
[0303] 表1.E2



[0304]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-19.7	Z19	CH ₂ F	H	H
E2-19.8	Z19	CF ₃	H	H
E2-19.9	Z19	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-19.10	Z19	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-19.11	Z19	环丙基	H	H
E2-19.12	Z19	OCF ₃	H	H
E2-19.13	Z19	OCF ₂ H	H	H
E2-19.14	Z19	Cl	H	F
E2-19.15	Z19	CH ₃	H	F
E2-19.16	Z19	CH ₃	F	H
E2-19.17	Z19	Cl	F	H
E2-19.18	Z19	F	F	H
E2-19.19	Z19	F	H	F
E2-19.20	Z19	F	H	Cl
E2-19.21	Z19	F	H	CH ₃
E2-19.22	Z19	Cl	H	CH ₃
E2-19.23	Z19	SCH ₃	H	H
E2-19.24	Z19	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-19.25	Z19	乙炔基	H	H
E2-19.26	Z19	CH ₃	H	H
E2-20.1	Z20	H	H	H
E2-20.2	Z20	CH ₃	H	H
E2-20.3	Z20	Cl	H	H
E2-20.4	Z20	F	H	H

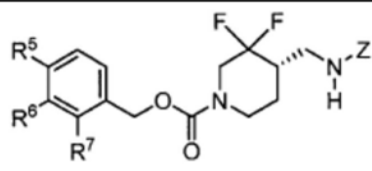
[0305] 表1.E2




[0306]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-20.5	Z20	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-20.6	Z20	CF ₂ H	H	H
E2-20.7	Z20	CH ₂ F	H	H
E2-20.8	Z20	CF ₃	H	H
E2-20.9	Z20	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-20.10	Z20	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-20.11	Z20	环丙基	H	H
E2-20.12	Z20	OCF ₃	H	H
E2-20.13	Z20	OCF ₂ H	H	H
E2-20.14	Z20	Cl	H	F
E2-20.15	Z20	CH ₃	H	F
E2-20.16	Z20	CH ₃	F	H
E2-20.17	Z20	Cl	F	H
E2-20.18	Z20	F	F	H
E2-20.19	Z20	F	H	F
E2-20.20	Z20	F	H	Cl
E2-20.21	Z20	F	H	CH ₃
E2-20.22	Z20	Cl	H	CH ₃
E2-20.23	Z20	SCH ₃	H	H
E2-20.24	Z20	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-20.25	Z20	乙炔基	H	H
E2-21.1	Z21	H	H	H
E2-21.2	Z21	CH ₃	H	H
E2-21.3	Z21	Cl	H	H

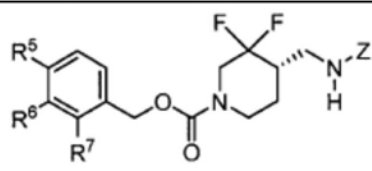
[0307] 表1.E2



[0308]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-21.4	Z21	F	H	H
E2-21.5	Z21	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-21.6	Z21	CF ₂ H	H	H
E2-21.7	Z21	CH ₂ F	H	H
E2-21.8	Z21	CF ₃	H	H
E2-21.9	Z21	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-21.10	Z21	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-21.11	Z21	环丙基	H	H
E2-21.12	Z21	OCF ₃	H	H
E2-21.13	Z21	OCF ₂ H	H	H
E2-21.14	Z21	Cl	H	F
E2-21.15	Z21	CH ₃	H	F
E2-21.16	Z21	CH ₃	F	H
E2-21.17	Z21	Cl	F	H
E2-21.18	Z21	F	F	H
E2-21.19	Z21	F	H	F
E2-21.20	Z21	F	H	Cl
E2-21.21	Z21	F	H	CH ₃
E2-21.22	Z21	Cl	H	CH ₃
E2-21.23	Z21	SCH ₃	H	H
E2-21.24	Z21	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-21.25	Z21	乙炔基	H	H
E2-21.26	 , R ^x 是 CH ₃	CH ₃	H	H
E2-22.1	Z22	H	H	H

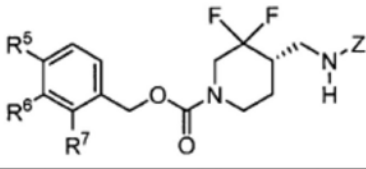
[0309] 表1.E2



[0310]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-22.2	Z22	CH ₃	H	H
E2-22.3	Z22	Cl	H	H
E2-22.4	Z22	F	H	H
E2-22.5	Z22	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-22.6	Z22	CF ₂ H	H	H
E2-22.7	Z22	CH ₂ F	H	H
E2-22.8	Z22	CF ₃	H	H
E2-22.9	Z22	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-22.10	Z22	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-22.11	Z22	环丙基	H	H
E2-22.12	Z22	OCF ₃	H	H
E2-22.13	Z22	OCF ₂ H	H	H
E2-22.14	Z22	Cl	H	F
E2-22.15	Z22	CH ₃	H	F
E2-22.16	Z22	CH ₃	F	H
E2-22.17	Z22	Cl	F	H
E2-22.18	Z22	F	F	H
E2-22.19	Z22	F	H	F
E2-22.20	Z22	F	H	Cl
E2-22.21	Z22	F	H	CH ₃
E2-22.22	Z22	Cl	H	CH ₃
E2-22.23	Z22	SCH ₃	H	H
E2-22.24	Z22	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-22.25	Z22	乙炔基	H	H

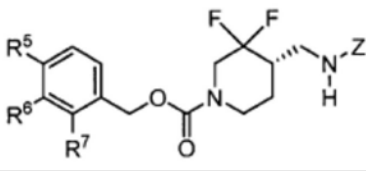
[0311] 表1.E2



[0312]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-23.1	Z23	H	H	H
E2-23.2	Z23	CH ₃	H	H
E2-23.3	Z23	Cl	H	H
E2-23.4	Z23	F	H	H
E2-23.5	Z23	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-23.6	Z23	CF ₂ H	H	H
E2-23.7	Z23	CH ₂ F	H	H
E2-23.8	Z23	CF ₃	H	H
E2-23.9	Z23	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-23.10	Z23	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-23.11	Z23	环丙基	H	H
E2-23.12	Z23	OCF ₃	H	H
E2-23.13	Z23	OCF ₂ H	H	H
E2-23.14	Z23	Cl	H	F
E2-23.15	Z23	CH ₃	H	F
E2-23.16	Z23	CH ₃	F	H
E2-23.17	Z23	Cl	F	H
E2-23.18	Z23	F	F	H
E2-23.19	Z23	F	H	F
E2-23.20	Z23	F	H	Cl
E2-23.21	Z23	F	H	CH ₃
E2-23.22	Z23	Cl	H	CH ₃
E2-23.23	Z23	SCH ₃	H	H
E2-23.24	Z23	SO ₂ CH ₃	H	H

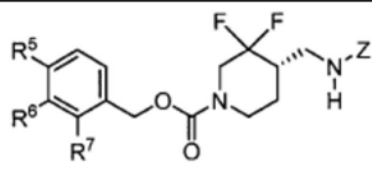
[0313] 表1.E2



[0314]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-23.25	Z23	乙炔基	H	H
E2-24.1	Z24	H	H	H
E2-24.2	Z24	CH ₃	H	H
E2-24.3	Z24	Cl	H	H
E2-24.4	Z24	F	H	H
E2-24.5	Z24	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-24.6	Z24	CF ₂ H	H	H
E2-24.7	Z24	CH ₂ F	H	H
E2-24.8	Z24	CF ₃	H	H
E2-24.9	Z24	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-24.10	Z24	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-24.11	Z24	环丙基	H	H
E2-24.12	Z24	OCF ₃	H	H
E2-24.13	Z24	OCF ₂ H	H	H
E2-24.14	Z24	Cl	H	F
E2-24.15	Z24	CH ₃	H	F
E2-24.16	Z24	CH ₃	F	H
E2-24.17	Z24	Cl	F	H
E2-24.18	Z24	F	F	H
E2-24.19	Z24	F	H	F
E2-24.20	Z24	F	H	Cl
E2-24.21	Z24	F	H	CH ₃
E2-24.22	Z24	Cl	H	CH ₃
E2-24.23	Z24	SCH ₃	H	H

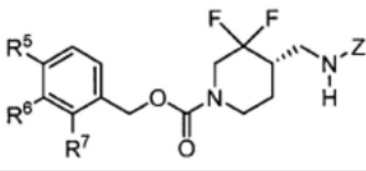
[0315] 表1.E2



[0316]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-24.24	Z24	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-24.25	Z24	乙炔基	H	H
E2-25.1	Z25, R ^a 是 H	H	H	H
E2-25.2	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-25.3	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-25.4	Z25, R ^a 是 H	F	H	H
E2-25.5	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-25.6	Z25, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-25.7	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-25.8	Z25, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-25.9	Z25, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-25.10	Z25, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-25.11	Z25, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-25.12	Z25, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-25.13	Z25, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-25.14	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-25.15	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-25.16	Z25, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-25.17	Z25, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-25.18	Z25, R ^a 是 H	F	F	H
E2-25.19	Z25, R ^a 是 H	F	H	F
E2-25.20	Z25, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-25.21	Z25, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-25.22	Z25, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃

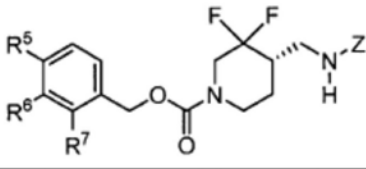
[0317] 表1.E2



[0318]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-25.23	Z25, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-25.24	Z25, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-25.25	Z25, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-26.1	Z26, R ^a 是 H	H	H	H
E2-26.2	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-26.3	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-26.4	Z26, R ^a 是 H	F	H	H
E2-26.5	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-26.6	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-26.7	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-26.8	Z26, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-26.9	Z26, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-26.10	Z26, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-26.11	Z26, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-26.12	Z26, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-26.13	Z26, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-26.14	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-26.15	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-26.16	Z26, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-26.17	Z26, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-26.18	Z26, R ^a 是 H	F	F	H
E2-26.19	Z26, R ^a 是 H	F	H	F
E2-26.20	Z26, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-26.21	Z26, R ^a 是 H	F	H	CH ₃

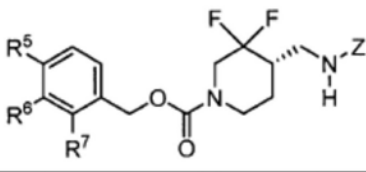
[0319] 表1.E2



[0320]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-26.22	Z26, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-26.23	Z26, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-26.24	Z26, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-26.25	Z26, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-27.1	Z27	H	H	H
E2-27.2	Z27	CH ₃	H	H
E2-27.3	Z27	Cl	H	H
E2-27.4	Z27	F	H	H
E2-27.5	Z27	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-27.6	Z27	CF ₂ H	H	H
E2-27.7	Z27	CH ₂ F	H	H
E2-27.8	Z27	CF ₃	H	H
E2-27.9	Z27	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-27.10	Z27	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-27.11	Z27	环丙基	H	H
E2-27.12	Z27	OCF ₃	H	H
E2-27.13	Z27	OCF ₂ H	H	H
E2-27.14	Z27	Cl	H	F
E2-27.15	Z27	CH ₃	H	F
E2-27.16	Z27	CH ₃	F	H
E2-27.17	Z27	Cl	F	H
E2-27.18	Z27	F	F	H
E2-27.19	Z27	F	H	F
E2-27.20	Z27	F	H	Cl

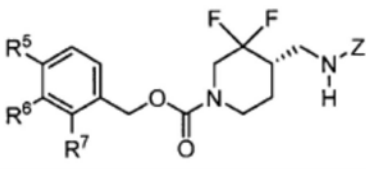
[0321] 表1.E2



[0322]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-27.21	Z27	F	H	CH ₃
E2-27.22	Z27	Cl	H	CH ₃
E2-27.23	Z27	SCH ₃	H	H
E2-27.24	Z27	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-27.25	Z27	乙炔基	H	H
E2-28.1	Z28	H	H	H
E2-28.2	Z28	CH ₃	H	H
E2-28.3	Z28	Cl	H	H
E2-28.4	Z28	F	H	H
E2-28.5	Z28	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-28.6	Z28	CF ₂ H	H	H
E2-28.7	Z28	CH ₂ F	H	H
E2-28.8	Z28	CF ₃	H	H
E2-28.9	Z28	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-28.10	Z28	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-28.11	Z28	环丙基	H	H
E2-28.12	Z28	OCF ₃	H	H
E2-28.13	Z28	OCF ₂ H	H	H
E2-28.14	Z28	Cl	H	F
E2-28.15	Z28	CH ₃	H	F
E2-28.16	Z28	CH ₃	F	H
E2-28.17	Z28	Cl	F	H
E2-28.18	Z28	F	F	H
E2-28.19	Z28	F	H	F

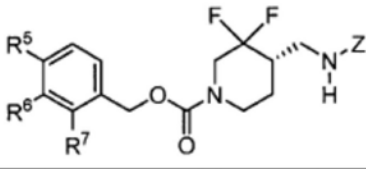
[0323] 表1.E2



[0324]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-28.20	Z28	F	H	Cl
E2-28.21	Z28	F	H	CH ₃
E2-28.22	Z28	Cl	H	CH ₃
E2-28.23	Z28	SCH ₃	H	H
E2-28.24	Z28	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-28.25	Z28	乙炔基	H	H
E2-29.1	Z29	H	H	H
E2-29.2	Z29	CH ₃	H	H
E2-29.3	Z29	Cl	H	H
E2-29.4	Z29	F	H	H
E2-29.5	Z29	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-29.6	Z29	CF ₂ H	H	H
E2-29.7	Z29	CH ₂ F	H	H
E2-29.8	Z29	CF ₃	H	H
E2-29.9	Z29	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-29.10	Z29	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-29.11	Z29	环丙基	H	H
E2-29.12	Z29	OCF ₃	H	H
E2-29.13	Z29	OCF ₂ H	H	H
E2-29.14	Z29	Cl	H	F
E2-29.15	Z29	CH ₃	H	F
E2-29.16	Z29	CH ₃	F	H
E2-29.17	Z29	Cl	F	H
E2-29.18	Z29	F	F	H

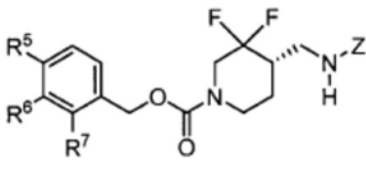
[0325] 表1.E2



[0326]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-29.19	Z29	F	H	F
E2-29.20	Z29	F	H	Cl
E2-29.21	Z29	F	H	CH ₃
E2-29.22	Z29	Cl	H	CH ₃
E2-29.23	Z29	SCH ₃	H	H
E2-29.24	Z29	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-29.25	Z29	乙炔基	H	H
E2-30.1	Z30	H	H	H
E2-30.2	Z30	CH ₃	H	H
E2-30.3	Z30	Cl	H	H
E2-30.4	Z30	F	H	H
E2-30.5	Z30	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-30.6	Z30	CF ₂ H	H	H
E2-30.7	Z30	CH ₂ F	H	H
E2-30.8	Z30	CF ₃	H	H
E2-30.9	Z30	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-30.10	Z30	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-30.11	Z30	环丙基	H	H
E2-30.12	Z30	OCF ₃	H	H
E2-30.13	Z30	OCF ₂ H	H	H
E2-30.14	Z30	Cl	H	F
E2-30.15	Z30	CH ₃	H	F
E2-30.16	Z30	CH ₃	F	H
E2-30.17	Z30	Cl	F	H

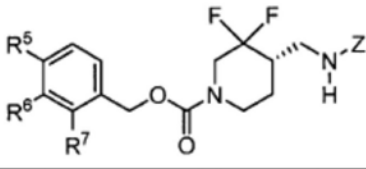
[0327] 表1.E2



[0328]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-30.18	Z30	F	F	H
E2-30.19	Z30	F	H	F
E2-30.20	Z30	F	H	Cl
E2-30.21	Z30	F	H	CH ₃
E2-30.22	Z30	Cl	H	CH ₃
E2-30.23	Z30	SCH ₃	H	H
E2-30.24	Z30	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-30.25	Z30	乙炔基	H	H
E2-31.1	Z31	H	H	H
E2-31.2	Z31	CH ₃	H	H
E2-31.3	Z31	Cl	H	H
E2-31.4	Z31	F	H	H
E2-31.5	Z31	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-31.6	Z31	CF ₂ H	H	H
E2-31.7	Z31	CH ₂ F	H	H
E2-31.8	Z31	CF ₃	H	H
E2-31.9	Z31	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-31.10	Z31	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-31.11	Z31	环丙基	H	H
E2-31.12	Z31	OCF ₃	H	H
E2-31.13	Z31	OCF ₂ H	H	H
E2-31.14	Z31	Cl	H	F
E2-31.15	Z31	CH ₃	H	F
E2-31.16	Z31	CH ₃	F	H

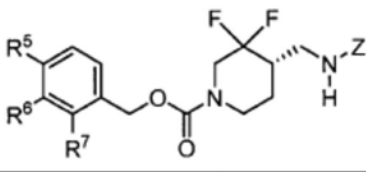
[0329] 表1.E2



[0330]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-31.17	Z31	Cl	F	H
E2-31.18	Z31	F	F	H
E2-31.19	Z31	F	H	F
E2-31.20	Z31	F	H	Cl
E2-31.21	Z31	F	H	CH ₃
E2-31.22	Z31	Cl	H	CH ₃
E2-31.23	Z31	SCH ₃	H	H
E2-31.24	Z31	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-31.25	Z31	乙炔基	H	H
E2-32.1	Z32	H	H	H
E2-32.2	Z32	CH ₃	H	H
E2-32.3	Z32	Cl	H	H
E2-32.4	Z32	F	H	H
E2-32.5	Z32	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-32.6	Z32	CF ₂ H	H	H
E2-32.7	Z32	CH ₂ F	H	H
E2-32.8	Z32	CF ₃	H	H
E2-32.9	Z32	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-32.10	Z32	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-32.11	Z32	环丙基	H	H
E2-32.12	Z32	OCF ₃	H	H
E2-32.13	Z32	OCF ₂ H	H	H
E2-32.14	Z32	Cl	H	F
E2-32.15	Z32	CH ₃	H	F

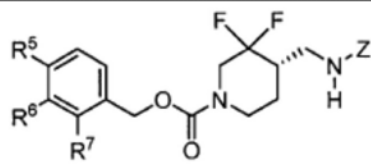
[0331] 表1.E2



[0332]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-32.16	Z32	CH ₃	F	H
E2-32.17	Z32	Cl	F	H
E2-32.18	Z32	F	F	H
E2-32.19	Z32	F	H	F
E2-32.20	Z32	F	H	Cl
E2-32.21	Z32	F	H	CH ₃
E2-32.22	Z32	Cl	H	CH ₃
E2-32.23	Z32	SCH ₃	H	H
E2-32.24	Z32	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-32.25	Z32	乙炔基	H	H
E2-33.1	Z33	H	H	H
E2-33.2	Z33	CH ₃	H	H
E2-33.3	Z33	Cl	H	H
E2-33.4	Z33	F	H	H
E2-33.5	Z33	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-33.6	Z33	CF ₂ H	H	H
E2-33.7	Z33	CH ₂ F	H	H
E2-33.8	Z33	CF ₃	H	H
E2-33.9	Z33	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-33.10	Z33	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-33.11	Z33	环丙基	H	H
E2-33.12	Z33	OCF ₃	H	H
E2-33.13	Z33	OCF ₂ H	H	H
E2-33.14	Z33	Cl	H	F

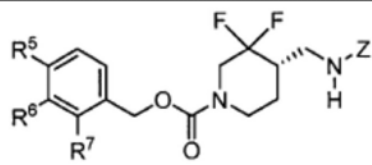
[0333] 表1.E2



[0334]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-33.15	Z33	CH ₃	H	F
E2-33.16	Z33	CH ₃	F	H
E2-33.17	Z33	Cl	F	H
E2-33.18	Z33	F	F	H
E2-33.19	Z33	F	H	F
E2-33.20	Z33	F	H	Cl
E2-33.21	Z33	F	H	CH ₃
E2-33.22	Z33	Cl	H	CH ₃
E2-33.23	Z33	SCH ₃	H	H
E2-33.24	Z33	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-33.25	Z33	乙炔基	H	H
E2-34.1	Z34	H	H	H
E2-34.2	Z34	CH ₃	H	H
E2-34.3	Z34	Cl	H	H
E2-34.4	Z34	F	H	H
E2-34.5	Z34	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-34.6	Z34	CF ₂ H	H	H
E2-34.7	Z34	CH ₂ F	H	H
E2-34.8	Z34	CF ₃	H	H
E2-34.9	Z34	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-34.10	Z34	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-34.11	Z34	环丙基	H	H
E2-34.12	Z34	OCF ₃	H	H
E2-34.13	Z34	OCF ₂ H	H	H

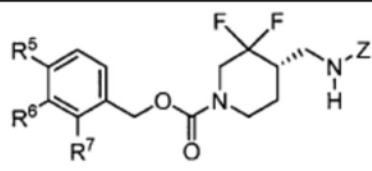
[0335] 表1.E2



[0336]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-34.14	Z34	Cl	H	F
E2-34.15	Z34	CH ₃	H	F
E2-34.16	Z34	CH ₃	F	H
E2-34.17	Z34	Cl	F	H
E2-34.18	Z34	F	F	H
E2-34.19	Z34	F	H	F
E2-34.20	Z34	F	H	Cl
E2-34.21	Z34	F	H	CH ₃
E2-34.22	Z34	Cl	H	CH ₃
E2-34.23	Z34	SCH ₃	H	H
E2-34.24	Z34	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-34.25	Z34	乙炔基	H	H
E2-35.1	Z35, R ^a 是 H	H	H	H
E2-35.2	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-35.3	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-35.4	Z35, R ^a 是 H	F	H	H
E2-35.5	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-35.6	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-35.7	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-35.8	Z35, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-35.9	Z35, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-35.10	Z35, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-35.11	Z35, R ^a 是 H	环丙基	H	H
E2-35.12	Z35, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H

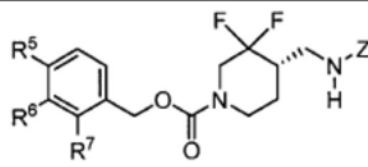
[0337] 表1.E2



[0338]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-35.13	Z35, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-35.14	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-35.15	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-35.16	Z35, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-35.17	Z35, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-35.18	Z35, R ^a 是 H	F	F	H
E2-35.19	Z35, R ^a 是 H	F	H	F
E2-35.20	Z35, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-35.21	Z35, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-35.22	Z35, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-35.23	Z35, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-35.24	Z35, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-35.25	Z35, R ^a 是 H	乙炔基	H	H
E2-36.1	Z36, R ^a 是 H	H	H	H
E2-36.2	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	H
E2-36.3	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	H
E2-36.4	Z36, R ^a 是 H	F	H	H
E2-36.5	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CH ₃	H	H
E2-36.6	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ H	H	H
E2-36.7	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ F	H	H
E2-36.8	Z36, R ^a 是 H	CF ₃	H	H
E2-36.9	Z36, R ^a 是 H	CF ₂ CH ₃	H	H
E2-36.10	Z36, R ^a 是 H	CH ₂ CF ₃	H	H
E2-36.11	Z36, R ^a 是 H	环丙基	H	H

[0339] 表1.E2



[0340]

化合物	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E2-36.12	Z36, R ^a 是 H	OCF ₃	H	H
E2-36.13	Z36, R ^a 是 H	OCF ₂ H	H	H
E2-36.14	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	F
E2-36.15	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	H	F
E2-36.16	Z36, R ^a 是 H	CH ₃	F	H
E2-36.17	Z36, R ^a 是 H	Cl	F	H
E2-36.18	Z36, R ^a 是 H	F	F	H
E2-36.19	Z36, R ^a 是 H	F	H	F
E2-36.20	Z36, R ^a 是 H	F	H	Cl
E2-36.21	Z36, R ^a 是 H	F	H	CH ₃
E2-36.22	Z36, R ^a 是 H	Cl	H	CH ₃
E2-36.23	Z36, R ^a 是 H	SCH ₃	H	H
E2-36.24	Z36, R ^a 是 H	SO ₂ CH ₃	H	H
E2-36.25	Z36, R ^a 是 H	乙炔基	H	H

[0341] 药理学

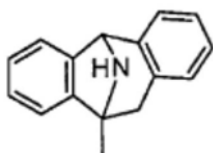
[0342] 谷氨酸盐 (GLU) 是哺乳动物大脑和中枢神经系统 (CNS) 中的基本兴奋性神经传递质。此内源性神经传递质的效应是借助GLU到谷氨酸受体 (GLUR) 的结合和活化介导的, 所述受体在广义上分类为代谢型G蛋白偶联受体 (mGluR) 和配体门控型离子通道或离子移变型GluR。基于选择性受体激动剂的作用, 将离子移变型GLUR在药理学上分类为三种主要类型: NMDA (选择性N-甲基D-天冬氨酸盐)、KA (选择性红藻氨酸) 和AMPA (α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸) 受体, 所述受体的结构和药理学功能最近已经详细概述 (S.F. 曲奈里斯 (S.F. Traynelis) 等人药理学评论 (Pharmacology Reviews), 2010, 62, 405-496)。电生理学研究表明NMDAR为阳离子型离子通道, 其因内源性Mg²⁺而经受电压依赖性通道阻断。在作为协同激动剂的甘氨酸存在下通过谷氨酸盐活化NMDAR可引起受体离子通道的打开。此进而容许Na⁺和Ca²⁺流动到生成兴奋性突触后电位 (EPSP) 的细胞和神经元中Ca²⁺活化的第二传讯者信号传导路径中。由于NMDA受体可渗透Ca²⁺, 故所述NMDA受体的活化调控神经元通讯 (例如学习和记忆和突触可塑性) 的长期变化。

[0343] 由于利用选择性配体的最初药理学表征, 分子生物学和克隆研究已使得能够在分子水准上详细表征NMDAR (保雷提 (Paoletti) 等人, 2013, 自然神经科学评论 (Nat. Rev. Neurosci.) 14:383-400)。因此, NMDAR是包括两个NR1亚单位和两个NR2亚单位的异四聚体。NR1亚单位含有甘氨酸协同激动剂的结合位点, 而NR2亚单位含有谷氨酸盐的结合位点。来自不同基因的NR1的多种剪接变体和NR2的四种同种型 (NR2A、NR2B、NR2C和NR2D)

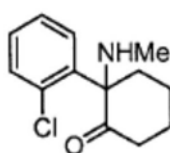
的存在产生多样性分子阵列和多种NMDAR。NMDAR的药理学和电生理学性质根据特定NR1同种型和NR2亚型组成变化。此外, NR2亚型同种型遍及细胞类型和大脑区域的表达有所不同。因此, 选择性地与NR2亚单位相互作用的化合物可在特定大脑区域中发挥具体药理学效应且有可能以高度特异性和选择性治疗CNS疾病(例如vz副作用)。例如, 相对于其它大脑结构, NR2B亚型在小脑中的表达较低(卡尔-凯迪(Cull-Candy)等人, 1998, 神经药理学(Neuropharmacol.) 37:1369-1380)指示此亚型的运动副作用较低。

[0344] NMDA受体拮抗作用已由于其治疗各种CNS疾病(包括中风、癫痫、疼痛、抑郁症帕金森氏病(Parkinson's Disease)和阿兹海默氏病(Alzheimer's disease))的潜力而得到广泛研究(保雷提等人, 自然神经科学评论14:383-400; 胜可乐(Sancora), 2008, 自然研究与药物发现(Nature Rev. Drug Disc.), 7, 426-437)。NMDA受体提供多个药理学切入点用于研发受体抑制剂。NMDAR离子通道孔的直接阻断剂代表拮抗剂化合物的一个家族, 所述化合物的效能可在多种活体外和活体内CNS疾病模型(包括癫痫、疼痛和神经退化/中风)中得到证实。然而, 来自此类别的化合物(如通过苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)、MK-801和氯胺酮所例示)通常归类为遍及各种NMDA受体亚型均具有非选择性。

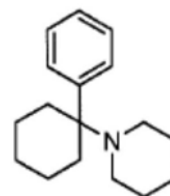
[0345]



MK801(地佐环平)



氯胺酮

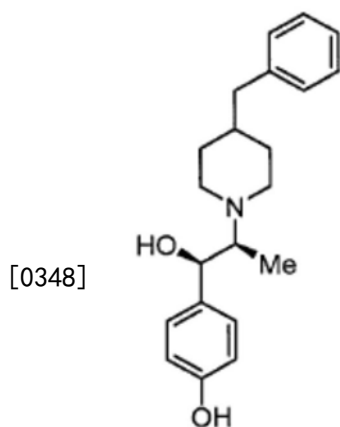


苯环己哌啶(PCP)

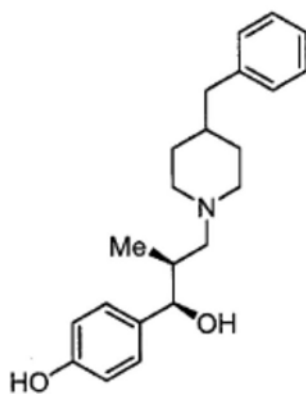
[0346] 在人类中, 非选择性高亲和性NMDAR拮抗剂通常与严重临床副作用(包括幻觉、焦虑和缺乏协调)相关。然而, 最近已证实氯胺酮(最初经批准用于麻醉的静脉内药物(哈斯(Haas)等人, 1992, 麻醉进展(Anesthesia Prog.), 39, 61-68))作为抗抑郁疗法的临床效能(卡塔利尼奇(Katalinic)等人2013, 澳大利亚和新西兰精神病学杂志(Aust. N. Z. J. Psychiatry), 47, 710-727)。与标准血清素再摄取抑制剂(SSRI)药物治疗所需要的约6周相比, 急性氯胺酮疗法的抗抑郁作用基本上立即起效。因此, 已显示药物的静脉内投与可快速起效, 并且在继续间歇投与下可维持延长的效能(萨拉特等人, 2006, 普通精神病学文献(Arch. Gen. Psychiatry) 63, 856-864)。最后, 已显示氯胺酮在耐标准药物疗法的抑郁症的情形下是有效的(默罗(Murrough)等人, 2013, 美国精神病学杂志(American J. Psychiatry), 170, 1134-1142), 包括双极性抑郁症(萨拉特等人2012, 生物精神病学(Biol. Psychiatry), 71, 939-946)。然而, 作为具有严重副作用(吉亚尼(Gianni)等人, 1985, 精神病学医学(Psychiatric Medicine), 3, 197-217; 卡兰(Curran)等人, 2000, 成瘾(Addiction), 95, 575-590)和潜在慢性毒性(哈迪(Hardy)等人, 2012, 临床肿瘤学杂志(J. Clin. Oncol.) 30:3611-3617; 诺普斯(Noppers)等人, 2011, 疼痛(Pain) 152:2173-2178)的静脉内药物, 氯胺酮疗法具有有限效用且限于急性或间歇投与。为具有较宽应用范围和作为用于抑郁症和其它CNS疾病的疗法的效用, 需要可长期投与的具有降低的副作用的口服活性选择性NMDA拮抗剂。

[0347] 确定艾芬地尔(ifenprodil)(血管舒张剂 α_1 -肾上腺素性拮抗剂药物)在NR2B NMDA受体亚型具有新颖别位调节剂作用机制(雷诺兹(Reynolds)等人1989, 分子药理学

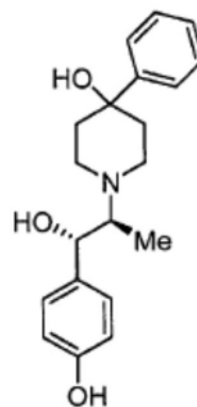
(Mol.Pharmacol.), 36, 758-765)。所述新颖机制为具有治疗效能而无亚型非选择性离子通道阻断剂的有限副作用的新类别NMDA拮抗剂药物带来了希望。在所述发现后,针对不需要的 α_1 -肾上腺素性活性最佳化的艾芬地尔的NR2B拮抗剂类似物(宝杂(Borza)等人, 2006,医药化学当前论题(Current Topics in Medicinal Chemistry), 6, 687-695;雷顿(Layton)等人,医药化学当前论题, 6, 697-709)包括Ro-25,6981(菲舍尔(Fischer)等人, 1997,药理学与实验治疗学杂志(J.Pharmacol.Exp.Ther.), 283, 1285-1292)和CP-101,606(原本称为曲索罗地(traxoprodil))(谢纳尔(Chenard)等人1995,医药化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry), 38, 3138-3145;门尼蒂(Menniti)等人, 1998, CNS药物评论(CNS Drug Reviews.), 4, 307-322)。在临床研究中,相对于非选择性NMDA拮抗剂,CP-101,606证实人类中在静脉内投与后具有抗抑郁活性以及有利的分裂性副作用谱(普雷斯科等人2008,临床精神药理学杂志(Journal of Clinical Psychopharmacology), 28, 631-637)。然而,CP-101,606具有次最佳药物代谢动力学性质且需要限制静脉内投与。在上文所提及的抗抑郁临床研究中,对于CP-101,606需要缓慢静脉内输注方案来达成最佳结果(普雷斯科等人2008,临床精神药理学杂志, 28, 631-637)。



艾芬地尔



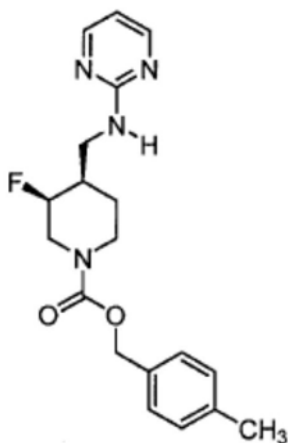
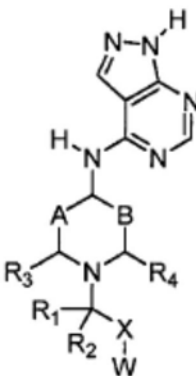
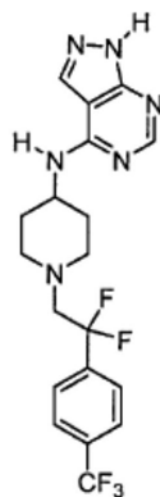
Ro-25,6981



CP-101,606

[0349] 已如由B.鲁帕(B.Ruppa)等人(K.B.鲁帕等人,医药化学年度报告(Annual Reports in Medicinal Chemistry), 2012, 47: 89-103)概述所描述的其它NR2B拮抗剂包括MK0657(J.A.迈克考利(J.A.McCauley)等人,第3届盎格鲁-瑞典医药化学研讨会(3rd Anglo-Swedish Medicinal Chemistry Symposium),奥勒市,瑞典,2007年3月11日到14日; L.莫尼(L.Mony)等人,英国药理学杂志(British J.of Pharmacology), 2009, 157: 1301-1317;还参见国际申请公开案第W0 2004/108705号;美国专利第7,592,360)和下式LX的化合物(国际申请公开案第W0 2006/113471号),包括下文所绘示的具体类似物LX-1。

[0350]

**MK0657****LX****LX-1**

[0351] 由具有碱性胺部分的NR2B拮抗剂关于克服hERG和CYP2D6安全性责任同时维持NR2B活体外和活体内功效所呈现的困难是如由河合 (Kawai) 等人 (M.河合等人, 生物有机化学与医药化学通讯 (Bioorganic and Medicinal Chem.Lett.), 2007, 第17卷:5533-5536) 和布朗 (Brown) 等人 (布朗等人, 生物有机化学与医药化学通讯, 2011, 第21卷:3399-3403) 所描述充分确立。心电图 (ECG) 中hERG通道和相关QT延长的化合物抑制代表公认的严重人类心血管安全风险 (汉克斯 (Hancox) 等人, 分子药理学 (Molecular Pharmacology), 2008, 73:1592-1595)。QT延长可导致尖端扭转型室性心动过速 (TdP) 心律不整, 此可退化成室性心动过速和猝死。

[0352] 人类代谢细胞色素P-450酶 (包括CYP2D6) 的化合物抑制代表由药物间相互作用引起的关于人类药物安全性的风险 (药物代谢手册: 概念和应用 (Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications), 编者Ala F.纳萨 (Ala F.Nassar), 2009威利父子公司版权所有, 新泽西州霍博肯 (Hoboken, NJ))。因此, 抑制CYP2D6的化合物可降低作为CYP2D6底物的药物的清除率。由于给定CYP2D6药物底物的累积, 结果可为毒性或副作用超负荷。包括抗抑郁药 (CNS药物) 的特征在所确立CYP2D6底物中占主导。因此, 尤其鉴于在CNS适应症 (包括抑郁症) 中通常应用结合给药或复方用药, 对于NR2B拮抗剂药物来说, CYP2D6抑制是高度不需要的。CY2D6底物的实例包括来自SSRI类的抗抑郁药 (例如氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine) 和氟伏沙明 (fluvoxamine)、度洛西汀 (duloxetine))、来自SSNI类的抗抑郁药、诸多抗精神病药 (包括氟哌啶醇 (haloperidol)、利培酮 (risperidone) 和阿立哌唑 (aripiperazole))、诸多β-阻断剂抗高血压剂 (包括美托洛尔 (metoprolol)、普萘洛尔 (propranolol)、噻吗洛尔 (timolol) 和阿普洛尔 (alprenolol)) 和阿兹海默氏病抗胆碱酯酶抑制剂药物多奈派齐 (donepezil) (弗洛克哈特DA (Flockhart DA) (2007)。“药物相互作用: 细胞色素P450药物相互作用表 (Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table)”, 印地安那大学医学院 (Indiana University School of Medicine), 2014年5月28日访问<<[<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/](http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/)>>))。

[0353] MK0657和密切相关的类似物 (李维顿 (Liverton) 等人, 医药化学杂志, 2007, 第50

卷:807-819)代表关于人类经口生物利用度有所改良的NR2B拮抗剂生成。然而,已在患有帕金森氏病的患者中的公开临床效能试验研究中描述对于MK0657在经口投药后与药物相关的收缩压以及舒张压升高心血管副作用(艾迪(Addy)等人,临床药理学杂志(J.Clin.Pharm.),2009,第49卷:856-864)。已报道还在利用健康个体的安全性研究中在MK0657的单一剂量后观察到类似血压效应。(彼得森(Peterson)等人,“CERC-301在健康个体中的随机、双盲、安慰剂对照、平行对照、第三方安全性、药物代谢动力学和药效学研究(A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, three-part safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of CERC-301 in healthy subjects)”,美国抑郁症中心网络年度会议(National Network of Depression Centers Annual Conference),安娜堡(Ann Arbor),2015年11月5日到6日)。有趣地,MK0657和其对映异构体(3R,4S化合物)显示类似的抵抗NR2B的功效(MK0657=13.8nM;3R,4S对映异构体=25.5nM)。甚至更值得注意的是顺式和反式非对映异构体的功效显示类似的抵抗NR2B的功效(参见考第(Koudih)等人,欧洲医药化学杂志,53(2012),408-415)。

[0354] 化合物LX-1显示在动物中的经口生物利用度且缺乏可危害人类中的经口生物利用度的酚系基团。然而,与具有碱性胺部分的其它NR2B拮抗剂一致,具有碱性哌啶氮原子的化合物LX-1尽管具有减弱碱性的位于此氮β位的相邻二氟部分,但其展现人类hERG通道抑制($IC_{50} < 10\mu M$ (约4.5 μM)),并且展现人类CYP2D6代谢酶抑制活性(IC_{50} 为约1.0 μM)。

[0355] 对于宽泛应用范围和安全人类使用,需要改良的NR2B选择性拮抗剂,还如在K.B.鲁帕等人,医药化学年度报告,2012,47:89-103中所描述。业内需要在一或多个由药物代谢动力学、吸收、代谢、排泄(ADME,例如经口活性)、改良的效能、脱靶活性、与长期经口疗法相关且兼容的改良的治疗安全指数例示的方面有所改良的NR2B拮抗剂化合物。举例来说,已在患有帕金森氏病的患者中的公开临床效能试验研究中描述对于MK0657在经口投药后与药物相关的收缩压以及舒张压升高心血管副作用(艾迪等人,临床药理学杂志,2009,第49卷:856-864)。已报道还在利用健康老人个体的安全性研究中在MK0657的单一剂量后观察到类似血压效应。

[0356] 所提供的化学实体是NR2B受体的拮抗剂且在一或多种医药药物性质(例如经口生物利用度、药物代谢动力学参数、ADME性质(例如,CYP抑制、代谢物形成)、活体内和/或活体外药理学安全性)方面具有技术优点。

[0357] 在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 400 的相对于NR2A的NR2B功能NMDA受体选择性(“NR2B选择性”,经测定为比率NR2A IC_{50} /NR2B IC_{50} ,其中 IC_{50} 值是根据实例2.1的程序测得)。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 300 的NR2B选择性。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 200 的NR2B选择性。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 100 的NR2B选择性。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 50 的NR2B选择性。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 ≥ 20 的NR2B选择性。

[0358] 在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 5\mu M$ 的hERG活性(经测定为hERG IC_{50} ,其是根据实例2.2的程序测得)。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 10\mu M$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 15\mu M$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 20\mu M$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 25\mu M$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\geq 30\mu M$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,

所提供的化学实体具有 $\geq 40\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。

[0359] 在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B功能拮抗剂活性(经测定为NR2B IC_{50} ,其是根据实例2.1的程序测得)和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的hERG活性(经测定为hERG IC_{50} ,其是根据实例2.2的程序测得)。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 15\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 20\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 25\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 30\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 40\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的hERG IC_{50} 。

[0360] 在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B功能拮抗剂活性(经测定为NR2B IC_{50} ,其是根据实例2.1的程序测得)和 $\geq 2\mu\text{M}$ 的CYP2D6抑制(测量为CYP2D6 IC_{50} ,其是根据实例2.3的程序测定)。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 3\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 4\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和约 $5\mu\text{M}$ 到 $10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 200\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 2\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 3\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 4\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和约 $5\mu\text{M}$ 到 $10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 100\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 2\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 3\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 4\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 5\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和约 $5\mu\text{M}$ 到 $10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。在一些实施例中,所提供的化学实体具有 $\leq 50\text{nM}$ 的NR2B IC_{50} 和 $\geq 10\mu\text{M}$ 的CYP2D6 IC_{50} 。

[0361] 使用、调配和投与和医药上可接受的组合物

[0362] 在一些实施例中,本发明提供组合物,其包含本发明的化学实体或其医药上可接受的衍生物和医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明组合物中化学实体的量使得可在生物试样中或在患者中有效地以可测量程度抑制NR2B。在一些实施例中,本发明组合物中化学实体的量使得可在生物试样中或在患者中有效地以可测量程度抑制NR2B。在一些实施例中,本发明组合物经调配以投与需要所述组合物的患者。在一些实施例中,本发明组合物

经调配以经口投与患者。

[0363] 本文所用的术语“患者”意指动物,优选地哺乳动物,并且最优选地人类。

[0364] 术语“医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指无毒载剂、佐剂或媒剂,其不会破坏与其一起调配的化学实体的药理学活性。可用于本发明组合物中的医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶质二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0365] “医药上可接受的衍生物”意指在投与接受者后能够直接或间接提供本发明的化学实体或其抑制性活性代谢物或残余物的任一无毒的本发明化学实体的酯、酯盐或其它衍生物(例如,前药)。

[0366] 本文所用术语“其抑制性活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物还是NR2B的抑制剂。

[0367] 本发明组合物可经口、非经肠、通过吸入喷雾、经局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或通过植入型药盒投与。如本文所用术语“非经肠”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,经口、腹腔腔内或静脉内投与所述组合物。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。所述悬浮液可根据业内已知技术使用适宜的分散或湿润剂和悬浮剂进行调配。无菌可注射制剂还可为存于无毒性非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂尤其是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0368] 出于此目的,可采用任一温和不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸和其甘油酯衍生物)可用于制备可注射物,如同天然的医药上可接受的油类,例如橄榄油或蓖麻油,其尤其呈其聚氧乙烯化形式。所述油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或类似分散剂,其通常用于调配包括乳液和悬浮液在内的医药上可接受的剂型。还可将其它常用表面活性剂(例如吐温(Tween)、司盘(Span)和其它通常用于制造医药上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物利用度增强剂)用于调配目的。

[0369] 本发明的医药上可接受的组合物可以任一经口可接受剂型经口投与,所述剂型包括胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情形下,通常使用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口投与来说,有用稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。在需经口使用水性悬浮液时,可将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,那么还可添加某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0370] 另一选择为,本发明的医药上可接受的组合物可以供直肠投与的栓剂形式投与。可通过将药剂与适宜非刺激性赋形剂混合来制备所述组合物,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体,并且因此可在直肠中融化而释放药物。所述材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0371] 本发明的医药上可接受的组合物还可局部投与,尤其在治疗靶包括可通过局部施

加易于达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或下肠道)时。易于制备针对所述区域或器官中的每一者的适宜局部调配物。

[0372] 可以直肠栓剂调配物(参见上文)或适宜灌肠调配物来实现下肠道的局部施加。还可使用局部经皮贴片。

[0373] 对于局部施用,可将所提供的医药上可接受的组合物调配于含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的适宜软膏中。用于本发明化合物局部投与的载剂包括矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。另一选择为,可将所提供的医药上可接受的组合物调配于含有悬浮或溶解于一或多种医药上可接受载剂中的活性组分的适宜洗剂或乳霜中。适宜载剂包括矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0374] 对于眼部使用,可将所提供的医药上可接受的组合物调配为等渗、pH经调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液,或优选调配为等渗、pH经调节的无菌盐水中的溶液,其含有或不含有防腐剂,例如氯苄烷铵。另一选择为,对于眼部使用来说,可将医药上可接受的组合物调配于软膏(例如矿脂)中。

[0375] 还可通过经鼻气溶胶或吸入剂来投与本发明的医药上可接受的组合物。所述组合物是根据医药调配领域熟知的技术来制备且可制备为盐水溶液,其采用苯甲醇或其它适宜防腐剂、吸收促进剂(用于增强生物可用度)、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂。

[0376] 最优选地,将医药上可接受的本发明组合物调配用于经口投与。所述调配物可与食物一起投与或不与食物一起投与。在一些实施例中,医药上可接受的本发明组合物不与食物一起投与。在其它实施例中,医药上可接受的本发明组合物是与食物一起投与。

[0377] 可与载剂材料组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将根据各种因素(包括所治疗宿主和特定投与方式)而变化。优选地,所提供的组合物应经调配使得可将介于0.01mg/kg体重/天到100mg/kg体重/天间的剂量的抑制剂投与接受所述组合物的患者。

[0378] 还应了解,用于任一特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、投与时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断和所治疗特定疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0379] 化学实体和医药上可接受的组合物的用途

[0380] NR2B受体拮抗剂的人类治疗应用已概括于曲奈里斯等人(S.F.曲奈里斯等人,药理学评论,2010,62:405-496)、贝纳特(Beinat)等人(C.贝纳特等人,当前医药化学(Current Medicinal Chemistry),2010,17:4166-4190)和莫尼等人(L.莫尼等人,英国药理学杂志,2009,157:1301-1317)的概述中。NR2B的拮抗作用可用于治疗以下疾病和病症:包括抑郁症、疼痛、帕金森氏病、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、阿兹海默氏病、脑缺血、创伤性脑损伤、癫痫发作病症(例如,癫痫)和偏头痛。(S.B.鲍什(S.B.Bausch)等人,癫痫(Epilepsia),2010,51:102-105;P.马雷斯(P.Mares),诺恩-斯查德伯格药理学文摘(Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol),2014,387:753-761;E.斯佐罗瓦斯卡(E.Szczurowska)等人,脑研究快报(Brain Research Bulletin),2015,111:1-8)。

[0381] 可在活体外或活体内分析作为NR2B的拮抗剂或用于治疗中枢神经系统(CNS)疾病

或病症的本发明中所用的化学实体的活性。可使用CNS疾病或病症的动物模型(例如啮齿类动物或灵长类动物模型)活体内评价本发明化合物的效能。可使用(例如)从表达NR2B的组织分离的细胞系或以重组方式表达NR2B的细胞系执行基于细胞的分析。另外,可执行基于生物化学或机制的分析,例如测量cAMP或cGMP含量、北方墨点(Northern blot)、RT-PCR等。活体外分析包括确定细胞形态、蛋白质表达和/或细胞毒性、酶抑制活性和/或利用本发明化学实体处理细胞的后续功能结果的分析。替代活体外分析对抑制剂结合细胞内的蛋白质或核酸分子的能力进行定量。抑制剂结合可通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂/靶标分子复合物和测定所结合放射性标记的量来测量。或者,可通过运行竞争实验来测定抑制剂结合,其中新抑制剂是与结合到已知放射性配体的经纯化蛋白质或核酸一起培育。分析作为NR2B的拮抗剂用于本发明中的化合物的详细条件描述于下文实例中。上文所提到的分析具有实例性且并非打算限制本发明的范围。所属领域技术人员可明了,可对常规分析作出修改以研发获得相同结果的等效分析。

[0382] 所属领域技术人员可明了,所需或有效化合物的鉴别和/或表征通常涉及在动物模型中评价一或多种活性。所属领域技术人员可进一步明了,所述动物模型并非总是精确重述人类经验。(贝扎尔(Bezard)等人,神经科学(Neuroscience),211:1,2012)。尤其通常研发动物模型以模仿特定人类病况的一或多种症状,但并非总是可确保在动物中观察到的症状是由与在人类中造成症状的机制相同的机制引起或归因于所述机制或甚至可确定是否由所述机制引起或归因于所述机制。此外,针对相同疾病、病症或病况研发多种动物模型屡见不鲜,所述动物模型中的每一者均可反映或模仿所述疾病、病症或病况的一或多个特征;所属领域技术人员可明了,在所述模型中结果并非总是完全一致,并且可能需要判断和/或解译来得出合理地预测人类反应的结论。此外,尤其对于如本文所描述的动物神经病况模型来说,在所述模型内观察到不同测量或反应较处于建模中或预测人类反应的其它模型可能更加可靠。

[0383] 仅举少数几个实例,业内已知抑郁症的可用动物模型具有针对抑郁症的不同程度的面容、构造和预测有效性且不同地有助于吾人对抗抑郁过程的了解。(杜曼C.H. (Duman C.H.),维生素和激素(Vitamins&Hormones),82:1-21,2010)。

[0384] 与本文所描述工作相关的通常使用的模型包括(例如)啮齿类动物强迫游泳测试,所述模型通常用于评估抗抑郁效能。(茨(Can)等人,可视实验杂志(J.Vis.Exp.),2012,59:3638;波格丹诺娃(Bogdanova)等人,生理行为(Physiol.Behav.),118:227,2013)。可利用不同方案执行强迫游泳测试。(斯拉特(Slaterry)和克莱恩(Cryan),自然实验手册(Nature Protocols),7:1009,2012;洛奇基(Lucki)等人,2001,精神药理学(Psychopharmacology),155:315-322)。

[0385] 已使用氟派醇诱发的强直性昏厥(HIC)模型来表征用于治疗某些神经病况和/或症状的治疗剂。举例来说,尤其已推荐HIC模型用于表征可用于保护免受与PD相关的强直性昏厥的治疗剂。(史特斯-科利尔(Steece-Collier)等人,神经病学实验(Exp.Neurol.),163:239,2000)。另外,已使用HIC模型表征抗抑郁药,并且已报道所述模型能够揭露可能已在一或多个其它分析中(例如,在强迫游泳测试中)可比较地执行的抗抑郁药的不同活性。(克西史蒂(Khisti)等人印度实验生物学杂志(Indian J.Exp.Biol.),35:1297,1997)。

[0386] 已报道各种不同模型均可提供与癫痫的治疗相关的信息,但癫痫综合症的多样性

和其病因可排除使用任一单一模型或测试来确定效能。用于癫痫研究中的大多数动物模型是癫痫发作的模型而非癫痫的模型。癫痫的特征为自发性反复癫痫发作,因此,其中在正常非癫痫性动物中电诱导急性癫痫发作的测试(例如本文所描述的6Hz癫痫发作测试)可能不能充分代表癫痫的模型。(勒舍尔癫痫发作(Löscher Seizure) 2011, 20:359-368)。相反,认为6Hz癫痫发作测试为用于疗法抗性癫痫的潜在筛选。本文所描述的6Hz癫痫发作测试分析使用44mA的电流,其通常导致大多数抗癫痫药物丧失其效能。因此,已表明6Hz癫痫发作测试为疗法抗性边缘癫痫发作的有用模型。(巴顿(Barton)等人癫痫研究(Epilepsy Res.) 47(3):217-27, 2001)。

[0387] 认为本文所描述的PTZ测试可预测抵抗非惊厥性(失神性或肌阵挛性)癫痫发作的抗痉挛药活性。如在勒舍尔的概述中所描述,在PTZ测试中保护癫痫患者免受非惊厥性癫痫发作的各种抗癫痫药物是失败的。(勒舍尔W. 癫痫发作20:359-368, 2011)。因此,由PTZ测试引起的非决定性或负面数据未必意味着所测试疗法(例如,化合物)在癫痫患者中将无效。此外,所述化合物在癫痫的不同动物模型中可能有效。举例来说,抗癫痫药在6Hz癫痫发作测试(电诱导的癫痫发作)中可能失败但证明在PTZ测试(化学诱导的癫痫发作)中有效。

[0388] 所属领域技术人员将明了在具体动物模型测试中观察到的任一效应均可作为显著的。此外,所属领域技术人员将明了使用多种不同的动物疾病模型可有益于表征特定药剂或治疗的效能。此外,所属领域技术人员将明了并不要求在动物模型中对特定药剂的每个评价均提供活性的有力证据;在一些情形下,在一种情况中活性的正面证据可较另一情况中不存在活性的证据更重要,尤其因为应理解,反应条件的优化可揭露在初始研究中未观察到的活性。

[0389] 如本文所使用,术语“治疗(treatment、treat和treating)”是指逆转、减轻、延迟如本文所描述的疾病或病症或其一或多种症状的发作或抑制其进展。在一些实施例中,可在已发生一或多种症状后投与治疗。在其它实施例中,可在不存在症状下投与治疗。例如,可在症状发作前(例如,鉴于症状的历史和/或鉴于遗传或其它易感性因素)向易感个别投与治疗。还可在症状消退后继续治疗以(例如)阻止或延迟其复发。

[0390] 根据本发明的方法,可使用有效治疗CNS疾病或病症或减轻所述疾病或病症的严重程度的任一量和任一投与途径投与化学实体和组合物。

[0391] 在一些实施例中,根据本发明的方法,可使用有效治疗与NR2B相关的疾病或病症或减轻所述疾病或病症的严重程度的任一量和任一投与途径投与化学实体和组合物。

[0392] 在一些实施例中,根据本发明的方法,可使用有效治疗或减轻CNS疾病或病症的严重程度的任一量和任一投与途径投与化学实体和组合物。

[0393] 在一些实施例中,所述疾病或病症是具有或没有伴随焦虑症的抑郁症,例如单次发作和反复抑郁病症、心境恶劣障碍、重度抑郁症、精神病性抑郁症、经前情绪低落症、产后抑郁症、季节性情感病症(SAD)、情绪病症、治疗抗性抑郁症(TRD,也就是一直不响应其它药物疗法的重度抑郁症)、由慢性医学病况(例如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性应力和创伤后精神应力病症)造成的抑郁症。

[0394] 在一些实施例中,所述疾病或病症是急性情感病症,例如选自双极性病症,包括双极性I和双极性II躁狂性病症。

[0395] 在一些实施例中,本发明提供治疗物质滥用病症和/或治疗(例如)酒精、类鸦片、

海洛因 (heroin) 和可卡因 (cocaine) 的戒断综合症的方法, 其中治疗使得对疼痛的类鸦片 (opioid) 治疗的耐受性和/或依赖性有所降低。如本文所用术语“物质滥用病症”包括具有或没有生理依赖性的物质依赖或滥用。与所述病症相关的物质包括: 酒精、安非他命 (或安非他命样物质)、咖啡因 (caffeine)、大麻 (cannabis)、可卡因、幻觉剂、吸入剂、大麻 (marijuana)、尼古丁 (nicotine)、类鸦片、苯环己哌啶 (或苯环己哌啶样化合物)、镇静剂-安眠药或苯并二氮唑和其它 (或未知) 物质和所有上述物质的组合。

[0396] 在一些实施例中, 物质滥用病症包括停药病症, 例如具有或没有知觉扰动的酒精戒断; 酒精戒断谵妄; 安非他命戒断; 可卡因戒断; 尼古丁戒断; 类鸦片戒断; 具有或没有知觉扰动的镇静剂、安眠药或抗焦虑药戒断; 镇静剂、安眠药或抗焦虑药戒断谵妄; 和由其它物质引起的戒断症状。应了解, 所提到的尼古丁戒断治疗包括与戒烟相关的症状的治疗。其它物质滥用病症包括在戒断期间发作的物质诱发的焦虑症; 在戒断期间发作的物质诱发的情绪病症; 和在戒断期间发作的物质诱发的睡眠病症。

[0397] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是 (例如) 选自由各种来源引起的疼痛状态的疼痛, 包括神经病性疼痛 (例如疱疹后神经痛、神经损伤/损害、“dynia类疼痛” (例如阴唇痛症)、幻肢痛、根性撕脱伤、疼痛性糖尿病神经病变、压迫性单神经病变、缺血性神经病变、疼痛性创伤性单神经病变或疼痛性多发性神经病变)、中枢性疼痛综合症 (可能由实际上神经系统的任一层面的任一病灶造成) 和术后疼痛综合症 (例如, 乳房切除术后综合症、开胸术后综合症、残肢痛)、骨关节疼痛 (骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎)、反复性动作疼痛、腕管综合征、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛 (肌肉损伤、纤维肌痛)、围手术期疼痛 (一般手术、妇科)、慢性疼痛、痛经以及与心绞痛相关的疼痛, 和不同起源的炎症性疼痛 (例如骨关节炎、类风湿性关节炎、风湿性疾病、腱鞘炎和痛风)、头痛、偏头痛和丛集性头痛。在一些实施例中, 所述疾病或病症与顽固性疼痛 (例如偏头痛、纤维肌痛和三叉神经痛) 相关。

[0398] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是偏头痛病症。偏头痛是最常见的神经病症, 其中全世界盛行率为10%到15%。三分之一患有偏头痛的患者还遭受短暂性局灶性神经症状 (称作先兆)。先兆通常在头痛前数分钟到数小时开始, 但可在头痛期间或甚至在不存在头痛下发生。先兆的最有趣方面是‘扩散’特征, 其表明沿毗邻大脑组织缓慢传播的潜在机制。

[0399] 已积累大量数据, 表明扩散性抑制 (SD) (还可指皮层扩散性抑制 (CSD)) 是偏头痛先兆的电生理学底物和头痛的潜在触发。偶尔, 先兆可在其后具有极少头痛或无头痛下发生。除具有先兆的偏头痛以外, SD还在多种重大神经病症中发生, 例如中风和脑外伤。此外, SD能够在偏头痛患者中活化在先兆与头痛之间出现潜伏期匹配的中枢和周边三叉神经血管伤害感受路径。最后一点但并非最不重要的是, 已显示偏头痛预防性药物可阻抑SD, 表明SD是偏头痛中的相关药理学靶标。(沙替乐 (Shatillo) 等人, 神经药理学 (Neuropharm.), 2015, 93:164-170)。

[0400] SD是神经元和神经胶膜在大脑组织中以约3mm/min的速率传播的强烈去极化。将通过在经麻醉大鼠中在皮质上记录的DC (直流电) 识别去极化波。同时, 可测得硬脑膜上CBF (脑血流量) 有所增加, 指示硬脑膜静脉的血管扩张。SD是在局部细胞外 K^+ 浓度超过临界阈值时经激发, SD与膜离子梯度的破坏相关, 并且据信大量 K^+ 和谷氨酸盐流出物首先去极化且然后超极化毗邻神经元以促进扩散。可通过施加谷氨酸盐、 K^+ 和 Na^+/K^+ -泵抑制剂、通过电刺激和通过组织损伤 (例如外伤、出血或缺血) 以药理学方式激发SD。已使用硬膜下电生理

学记录和皮层内多参数电极获得在人类大脑中原位出现SD的直接证据。(阿亚塔 (Ayata) 等人, 神经病学年鉴 (Ann.Neurol.), 2006, 59:652-61)。

[0401] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是无先兆的偏头痛。在一些实施例中, 所述疾病或病症是具有先兆的偏头痛。在一些实施例中, 所述疾病或病症是具有典型先兆的偏头痛。在一些实施例中, 所述疾病或病症包括具有脑干先兆的偏头痛、偏瘫型偏头痛、视网膜型偏头痛和/或慢性偏头痛。

[0402] 在一些实施例中, 偏头痛可为应力型偏头痛、沉默型或非头痛性偏头痛、窦性偏头痛、眼性偏头痛、季节性偏头痛、周期性偏头痛综合症、胃滞留型偏头痛和/或紧张性偏头痛。

[0403] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是特征为中等到严重的反复头痛的原发性头痛病症。头痛可影响半边头且持续一小时到若干天。在一些实施例中, 所述疾病或病症是紧张性头痛和/或三叉神经自主性头痛。

[0404] 在一些实施例中, 所述疾病或病状是从集性头痛。丛集性头痛是在一段时间内复发的头痛类型。通常, 罹患丛集性头痛的患者在一段时间(丛集时段)期间每天发作一次到三次, 此可持续两周到三个月。丛集性头痛通常在入睡后一到两小时使人自睡中惊醒。丛集性头痛可能消失或进入缓解阶段达数月或数年, 但会无任何预兆的复发。在一些实施例中, 丛集性头痛是慢性的(例如, 丛集时段是以月或年而非周测量)。在某些实施例中, 丛集性头痛是间歇性的。

[0405] 在一些实施例中, 头痛可造成包含恶心、呕吐和对光、声音或气味敏感的症状。在一些实施例中, 偏头痛可造成包含恶心、呕吐和对光、声音或气味敏感的症状。在一些实施例中, 偏头痛的并发症包括偏头痛持续状态、无梗塞的持续先兆、偏头痛性梗塞和/或偏头痛先兆触发的癫痫发作。

[0406] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是选自睡眠病症和其后遗症, 包括失眠、嗜睡病和特发性睡眠过度。

[0407] 在一些实施例中, 所述疾病或病症是选自特征在于神经元过度兴奋的CNS病症, 例如癫痫、惊厥、癫痫发作、部分性癫痫发作、全身性癫痫发作病症(例如失神性癫痫发作、失张力性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、强直阵挛性癫痫发作或“大癫痫发作型”癫痫、癫痫持续状态)、皮层扩散性抑制、偏头痛性头痛、脑性麻痹、大田原综合症(Ohtahara Syndrome)、X染色体易裂综合症、小儿癫痫发作或遗传性癫痫发作(例如韦斯特综合症(West syndrome)、勒-格二氏综合症(Lennox-Gastaut syndrome)和安格曼综合症(Angleman syndrome)、结节性硬化症、颅内高血压、中枢神经系统水肿、神经元毒性(例如由酒精暴露诱导的毒性), 头部外伤、中风、缺血、低氧和由中枢神经系统中的离子不平衡引起或在枢神经系统中产生离子不平衡的其它病况的病理生理学效应, 或神经元群体的同步放电。

[0408] 在一些实施例中, 所述疾病或病症的特征在于癫痫发作的出现。癫痫发作是大脑中电活动的不受控放电的结果。癫痫发作通常显现为突然、不随意、分裂性和通常破坏性感觉、运动和认知的现象。癫痫发作通常与对身体的物理伤害(例如, 咬舌、肢体折断和烧伤)、完全丧失意识和失禁相关。典型癫痫发作例如可始于臂或腿的自发摇晃且在数秒或数分钟内进展到节律性移动整个身体、丧失意识和排泄尿液或粪便。存在惊厥性和非惊厥性癫痫

发作。惊厥性癫痫发作可为全身性癫痫发作或部分性癫痫发作。存在六种主要类型的全身性癫痫发作：强直阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、阵挛性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作、失神性癫痫发作和失张力性癫痫发作。非惊厥性癫痫发作（例如失神性癫痫发作）呈现为意识水平下降且通常持续约10秒。

[0409] 在一些实施例中，所述疾病或病症是癫痫。癫痫是特征在于持续性倾向于生成癫痫发作且在于此病况的神经生物、认知、心理和社会结果的大脑病症。（R.S.费舍尔（R.S.Fisher）等人，癫痫（Epilepsia），2005，46（4）：470-472）。癫痫可为出现至少一种癫痫发作。癫痫发作是由大脑中异常过度或同步的神经元活性引起的体征和/或症状的短暂性出现。癫痫影响所有年龄的人；然而，癫痫最通常在儿童期和老年期发生（美国国家医学院（Institute of Medicine），2012）。癫痫的确切病因不确定。癫痫的一些已知病因包括头部外伤、中风、肿瘤、感染或大脑异常。

[0410] 将癫痫分类为特发性（遗传原因）或症状性（病因未知），并且将其进一步分组成全身性癫痫（其影响大脑的两个半球）或部分性癫痫（其影响大脑的一个半球）。特发性全身性癫痫的实例包括儿童期失神性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫和具有大癫痫发作型癫痫的癫痫。特发性部分性癫痫的实例包括儿童期的良性局灶性癫痫。症状性全身性癫痫包括韦斯特综合症、勒-格二氏综合症和其它。症状性部分性癫痫包括颞叶癫痫、额叶癫痫和其它。

[0411] 在一些实施例中，癫痫发作病症是小儿癫痫发作病症。更通常能够在儿童中将癫痫发作病症的病例（例如癫痫）分类为特异性综合症，此乃因癫痫发作的发作通常较早。较不严重实例是良性罗兰多（rolandic）癫痫、儿童期失神性癫痫和青少年肌阵挛性癫痫（A.内利根（A.Neligan）等人，临床神经病学手册（Handbook of clinical neurology），2012，107：113-33）。小儿癫痫发作的其它实例包括热性癫痫发作、婴儿痉挛和新生儿癫痫发作。

[0412] 在一些实施例中，癫痫发作病症是额叶癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、肌阵挛性癫痫、失神性癫痫、勒-格二氏综合症、拉-科二氏综合症（Landau-Kleffner syndrome）、德拉韦综合症（Dravet syndrome）、进展性肌阵挛癫痫、反射性癫痫、拉斯穆森氏综合症（Rasmussen's syndrome）、颞叶癫痫、边缘癫痫、癫痫持续状态、腹部癫痫、大量双侧肌阵挛、月经癫痫、杰克逊氏癫痫发作病症（Jacksonian seizure disorder）、拉弗拉病（Lafora disease）或光敏性癫痫或所述疾病中的一者或多者的组合。

[0413] 对于癫痫的大多数病例，疾病是慢性的且需要长期医药进行治疗。抗癫痫药（AED）通常通过各种机制抑制神经活动，包括改变细胞膜离子通道的活性和动作电位的倾向或突然生成动作电位。所述所需的治疗效应通常伴有不需要的镇静副作用。其它医药具有显著的非神经副作用，例如齿龈增生、美容上不需要的牙龈过度生长和/或颅骨增厚，如利用苯妥英（phenytoin）所发生。尽管已证明长期使用AED对于罹患癫痫的大多数患者是有效的，但持续副作用可显著损害患者的生活质量。此外，尽管当前可获得老的和新的AED的库存，但几乎三分之一的癫痫性患者对所有药理学方案均无响应（例如难治）。（M.M.卡斯特尔-布兰科（M.M.Castel-Branco）等人，实验和临床药理学中的方法和发现（Methods Find Exp Clin Pharmacol），2009，31（2）：101-106）。因此，业内大体上需要研发新颖且更加有效的AED。

[0414] 在一些实施例中，癫痫发作病症难以治疗。具有弥散性大脑功能病症的严重综合症（还称作癫痫性脑病）对于当前治疗是难治的。癫痫性脑病构成一组病症，其中认为癫痫

活动本身促成高于且超出可仅从潜在病状预料的严重认知损害或下降。在其它实施例中，难治性癫痫发作病症是与神经元迁移相关的病症，例如人类小脑回畸形。(S.班迪奥帕迪雅雅(S.Bandyopadhyay)等人，癫痫研究(Epilepsy Research)，2006,72:127-139)。针对顽固性癫痫发作以手术方式治疗的患者子群中的另一重要干扰是大脑皮质的局灶性发育不良。抗痉挛剂药物治疗在具有所述皮层畸形的患者中通常是无效的。在一些实施例中，癫痫发作病症在局灶性皮质发育不良(畸形)中涉及皮层超兴奋性。(S.班迪奥帕迪雅雅等人，癫痫研究，2006,72:127-139)。

[0415] 在一些实施例中，癫痫发作或癫痫病症是由遗传异常造成。据信遗传学通过多种机制在癫痫中起重要作用。已针对所述机制中的一些机制鉴别出简单和复杂的遗传模式。最近外显子和基因组测序研究已开始揭露负责一些癫痫性脑病的多种从头形成的基因突变(包括CHD2和SYNGAP1和DMN1、GABBR2、FASN和RYR3)。患有癫痫性脑病韦斯特综合症的患者呈现通常在3个月与12个月之间显现为婴儿痉挛(IS)簇的不同临床电生理学特征和特征性脑电图(EEG)图案(称为高心律不整)。韦斯特综合症与ARX、CDKL5、STXBP1和ST3GAL3中的突变以及各种拷贝数变异(CNV)相关。(J.R.莱姆克(J.R.Lemke)等人，神经病学年鉴，2014,75(1)，147-154)。GRIN2A和GRIN2B中编码NMDA受体的NR2A和NR2B的突变与若干神经发展病症相关。最近已在以下疾病中检测到GRIN2A的突变：具有罗兰多尖峰的特发性局灶性癫痫和相关癫痫性脑病(也就是在拉-科二氏综合症中)、缓慢睡眠综合症期间具有连续尖峰和波的癫痫，和与智力失能相关的非综合症型癫痫。相比之下，GRIN2B迄今尚未描述为癫痫基因但已反复被视为癫痫发作的假定候选基因，并且已在患有ID和精神分裂症的患者中检测到突变。(J.R.莱姆克等人，神经病学年鉴，2014,75(1)，147-154)。

[0416] 在一些实施例中，所述疾病或病症是运动病症。运动病症包括帕金森氏病、运动困难(包括正常剂量L-多巴(L-Dopa)伴随性副作用)、迟发性运动病症、药物诱发的帕金森症、脑炎后帕金森症、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底核退化症、帕金森病-ALS失智综合症、基底神经节钙化、运动不能、运动不能-僵硬综合症、运动徐缓、紧张不足、医药诱发的帕金森病、日勒德拉图雷特综合症(Gilles de la Tourette syndrome)、亨廷顿氏病、颤抖、舞蹈症、肌阵挛、抽搐病症和紧张不足。

[0417] 在一些实施例中，运动病症是以下疾病中的一者或多者：运动不能和运动不能-僵硬综合症、运动困难和医药诱发的帕金森症(例如神经安定药诱发的帕金森症、神经安定药恶性综合症、神经安定药诱发的急性紧张不足、神经安定药诱发的急性静坐不能、神经安定药诱发的迟发性运动病症和医药诱发的姿势性颤抖)。“运动不能-僵硬综合症”的实例包括帕金森氏病、药物诱发的帕金森症、脑炎后帕金森症、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底核退化症、帕金森症-ALS失智综合症和基底神经节钙化。运动困难的实例包括颤抖(包括休息性颤抖、姿势性颤抖和意向性颤抖)、舞蹈症(例如席登罕氏舞蹈症(Sydenham's chorea)、亨廷顿氏病、良性遗传性舞蹈症、神经棘红细胞增多症、症状性舞蹈症、药物诱发的舞蹈症和偏侧颤搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、抽搐(包括单纯性抽搐、复杂性抽搐和症状性抽搐)和紧张不足(包括全身性紧张不足，例如特发性紧张不足、药物诱发的紧张不足、症状性紧张不足和阵发性紧张不足和局灶性紧张不足(例如睑痉挛、口颌肌紧张不足、痉挛性发音困难、痉挛性斜颈、轴性肌紧张不足、肌紧张不足指痉挛和偏瘫型紧张不足))。

[0418] 在一些实施例中,所述疾病或病症是帕金森氏病。

[0419] 在一些实施例中,所述疾病或病症是亨廷顿氏病。

[0420] 在一些实施例中,所述疾病或病症是与包括精神分裂症、阿兹海默氏病、额颞叶型失智症、皮克氏病(Pick's disease)、路易氏体病(Lewy body disease)和其它老年失智症(例如,血管型失智症)的病症相关的认知功能病症。

[0421] 在一些实施例中,本发明提供治疗本文所描述病症的方法,其包含连同一或多种医药药剂一起投与本发明的化学实体。可与本发明的化学实体组合使用的适宜医药药剂包括选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI),例如在治疗抑郁症中;多巴胺替代疗法方案和多巴胺激动剂,例如在治疗帕金森氏病中;典型抗精神病药;非典型抗精神病药;抗痉挛剂;刺激剂;阿兹海默氏病疗法;抗偏头痛剂;和抗焦虑剂。

[0422] 适宜SSRI包括西酞普兰(citalopram)、达泊西汀(dapoxetine)、依地普仑(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、吲达品(indalpine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、维拉佐酮(vilazodone)和苯毗烯胺(zimelidine)。

[0423] 适宜多巴胺替代疗法方案包括利用DOPA脱羧酶抑制剂(例如卡比多巴)替代L-DOPA。

[0424] 适宜多巴胺受体激动剂包括阿林多尔(apindore)、阿朴吗啡(apomorphine)、溴隐亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)、西拉多巴(ciladopa)、二氢麦角克普汀(dihydroergocryptine)、麦角乙脲(lisuride)、帕多芦诺(pardoprinox)、培高利特(pergolide)、吡贝地尔(piribedil)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)和罗替戈汀(rotigotine)。

[0425] 适宜典型抗精神病药包括氯丙嗪(chlorpromazine)、硫利达嗪(thioridazine)、美索达嗪(mesoridazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、洛沙平(loxapine)、吗茛酮(molindone)、奋乃静(perphenazine)、氨砒噻吨(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟派醇(haloperidol)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌利多(droperidol)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氟哌噻吨(flupentixol)和丙氯拉嗪(prochlorperazine)。

[0426] 适宜非典型抗精神病药包括氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)、氯噻平(clotiapine)、氯氮平(clozapine)、伊潘立酮(iloperidone)、鲁拉西酮(lurasidone)、莫沙帕明(mosapramine)、奥氮平(olanzapine)、帕利哌酮(paliperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、喹硫平(quetiapine)、瑞莫必利(remoxipride)、利培酮(risperidone)、舍吲哚(sertindole)、舒必利(sulpiride)、齐拉西酮(ziprasidone)、佐替平(zotepine)、联苯芦诺(bifeprunox)、匹莫范色林(pimavanserin)和戊卡色林(vabicaserin)。

[0427] 适宜抗痉挛剂包括苯妥英、卡巴马平(carbamazepine)、巴比妥酸盐(barbiturate)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯巴比妥、甲苯巴比妥(mephobarbital)、三甲双酮(trimethadione)、美芬妥英(mephenytoin)、甲乙双酮(paramethadione)、苯噻妥英钠(phenthenylate)、苯乙酰脲(phenacemide)、美沙比妥(metharbital)、苄氯丙酰胺(benzchlorpropamide)、苯琥胺(phensuximide)、普里米酮(priraidone)、甲琥按

(methsuximide)、乙苯妥英(ethotoin)、氨基岛眠能(aminogluthethinide)、二氮唑(diazepam)、可那氮唑(clonazepam)、氯拉卓酸(clorazepate)、磷苯妥英(fosphenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)、丙戊酸盐(valproate)、非尔氨酯(felbamate)、加巴喷丁(gabapentin)、乐命达锭(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)、救癲易(vigrabatrin)、噻加宾(tiagabine)、子酰胺(ziamide)、氯巴占(clobazam)、硫喷妥(thiopental)、咪达唑仑(midazolam)、丙泊酚(propofol)、左乙拉西坦(levetiracetam)、奥卡西平(oxcarbazepine)、CCPene和GYKI 52466。

[0428] 适宜刺激剂包括阿迪罗(Adderall)(安非他命、右旋安非他命混合盐)、哌醋甲酯(methylphenidate)、右旋安非他命、右哌醋甲酯和甲磺酸赖氨酸安非他命(lisdexamfetamine)。

[0429] 适宜阿兹海默氏病疗法包括乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如利凡斯的明(rivastigmine)、多奈派齐(donepezil)、加兰他敏(galanthamine)和胡泊拉嗪(huperazine); α -7烟碱(α -7nicotinic)激动剂,例如恩色尼林(encenicline);和使A β 42减少的药物,例如BACE抑制剂、 γ 分泌酶调节剂和 β 类淀粉肽抗体。

[0430] 适宜抗偏头痛药物包括麦角生物碱(例如,麦角胺和甲磺酸二氢麦角胺)。其它适宜抗偏头痛药物包括5-HT_{1D}激动剂曲普坦类药(triptans),例如舒米曲普坦(sumitriptan)、阿莫曲普坦(almotriptan)、依来曲普坦(eltriptan)、夫罗曲普坦(frovatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、利扎曲普坦(rizatriptan)和佐米曲普坦(zolmitriptan)。

[0431] 适用于治疗或预防头痛或偏头痛的其它药剂包括疼痛医药(例如,阿斯匹林(aspirin)、萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)和对乙酰氨基酚(acetaminophen))、恶用心用医药、咖啡因、抗组织胺、粘液酸异美汀(isometheptene mucate)、双丙戊酸钠/丙戊酸钠、托吡酯(topiramate)、美托洛尔(metoprolol)、普萘洛尔(propranolol)、噻吗洛尔(timolol)、赖诺普利(lisinopril)、坎地沙坦(candesartan)、阿替洛尔(atenolol)、纳多洛尔(nadolol)、地尔硫卓(diltiazem)、尼莫地平(nimodipine)、维拉帕米(verapamil)、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、伊米帕明(imipramine)、多虑平(doxepin)、普罗替林(protriptyline)、帕罗西汀(paroxetine)、氟西汀(floxetine)、舍曲林(sertraline)、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁(gabapentin)和双丙戊酸钠。

[0432] 在一些实施例中,可将一或多种其它适宜药剂与本发明的化学实体组合来预防和/或治疗头痛。在一些实施例中,可将一或多种其它适宜药剂与本发明的化学实体组合来预防和/或治疗偏头痛。在一些实施例中,可将一或多种其它适宜药剂与本发明的化学实体组合来预防和/或治疗具有先兆的偏头痛。

[0433] 在一些实施例中,可将一或多种其它适宜药剂与本发明的化学实体组合来预防和/或治疗丛集性头痛。已显示降血压医药可治疗丛集性头痛。因此,在一些所述实施例中,可将本发明的化学实体与(例如)维拉帕米、锂、双丙戊酸钠、普赖松(prednisone)、酒石酸麦角胺、褪黑激素、曲普坦(例如,舒马曲普坦)、氧、鼻内利多卡因(lidocaine)或任何其它适宜药剂组合来预防和/或治疗丛集性头痛。

[0434] 适宜抗焦虑药物包括苯并二氮唑受体调节剂,例如二氮唑(diazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氯羟去甲安定(lorazepam)和可那氮唑(clonazepam)。

[0435] 适于与本发明的化学实体结合使用的其它药剂包括美金刚(memantine)和莫达非尼(modafinil)。

[0436] 根据个体物种、年龄和整体状况、感染严重度、特定药剂、其投与模式和诸如此类,所需确切量将随个体而变化。本发明的化学实体优选调配为剂量单位形式以便于投与和统一剂量。本文所用表达“剂量单位形式”是指适于拟治疗患者的药剂的物理离散单位。然而,将了解,本发明的化学实体和组合物的总日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。任一特定患者或生物体的具体有效剂量将取决于各种因素,包括所治疗病症和病症的严重程度;所用特定化学实体的活性;所用特定组合物;患者的年龄、体重、整体健康状况、性别和饮食;所用特定化学实体的投与时间、投与途径和排泄速率;治疗持续时间;与所用特定化学实体组合或同时使用的药物;和医学技术中熟知的类似因素。本文所用的术语“患者”意指动物,优选是哺乳动物,并且最优选是人类。

[0437] 在一些实施例中,投与可涉及为间歇投药(例如,在时间上分开的多个(即,至少两个)剂量)和/或周期投药(例如,相隔共同时间段的个别剂量)的投药。在一些实施例中,特定活性药剂的投药方案可涉及间歇或连续投与,例如以在接受疗法的个体中在一或多种目标组织或流体中实现特定所需药物代谢动力学特性或其它暴露型式。在一些实施例中,间歇投药可包括每天一次、每隔一天一次、每周一次、每两周一次或每月一次进行的投药。

[0438] 在一些实施例中,投与可涉及随时间逐步增加以便实现目标剂量的投药。在一些实施例中,可基于个体的临床反应和耐受性以每周间隔增加投药量和/或时间表。

[0439] 在一些实施例中,可随时间改变投药方案的一或多个特征(例如,增加或降低在任一个别剂量下均具有活性的量,增加或降低剂量间的时间间隔等),例如以便优化所需的治疗效应或反应。

[0440] 在一些实施例中,可每周一次投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,可每天一次投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,可每天两次投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,可每天三次投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,医药上可接受的本发明组合物可与食物一起或不起投与。

[0441] 在一些实施例中,可投与医药上可接受的本发明组合物来治疗急性病况。急性病况的发作可较突然。急性病况症状可快速显现和改变或恶化。在一些实施例中,可投与医药上可接受的本发明组合物来治疗慢性病况。慢性病况可为长期发生的病况。慢性病况可在延长的时间段内发生和恶化。

[0442] 在一些实施例中,可在癫痫发作之前投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,可在癫痫发作之后投与医药上可接受的本发明组合物。在一些实施例中,可将医药上可接受的本发明组合物投与处于癫痫发作风险的患者。

[0443] 根据所治疗感染的严重程度,本发明的医药上可接受的组合物可以下列方式投与人类和其它动物:经口、经直肠、非经肠、脑池内、阴道内、腹膜腔内、局部(以粉剂、软膏、或滴剂形式)、经颊(以经口或鼻喷雾形式)或诸如此类。在某些实施例中,可以约0.01mg/kg到约50mg/kg个体体重/天且优选约1mg/kg到约25mg/kg个体体重/天的剂量值每天一次或多次经口或非经肠投与本发明的化学实体以获得所需的治疗效应。

[0444] 用于经口投与的液体剂型包括医药上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物以外,液体剂型可含有业内常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂;

增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体来说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂,例如,润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0445] 可注射制剂(例如无菌可注射水性或油性悬浮液)可根据已知技术使用适宜分散或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可为无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂尤其是水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用包括合成甘油单酸酯或甘油二酸酯的任何温和的不挥发性油。此外,在可注射制剂中使用诸如油酸等脂肪酸。

[0446] 可注射调配物可(例如)通过经由细菌截留过滤器过滤或通过纳入灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0447] 为延长本发明的化学实体的效应,通常需要从皮下或肌内注射来减缓所述化学实体的吸收。此可通过使用具有较差水溶性的结晶或非晶型材料的液体悬浮液来实现。化学实体的吸收速率则取决于其溶解速率,并且此溶解速率进而可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将非经肠投与的化学实体形式溶解或悬浮于油媒剂中实现所述化学实体形式的延迟吸收。通过在生物可降解聚合物(例如聚乳酸-聚乙醇酸)中形成化学实体的微胶囊基质制备可注射储积形式。根据化学实体对聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可控制化学实体释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可通过将化学实体捕获于与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备储积可注射调配物。

[0448] 用于直肠或阴道投与的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明的化学实体与适宜无刺激性赋形剂或载剂(例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述赋形剂或载剂在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此可在直肠或阴道腔内融化并释放活性化学实体。

[0449] 经口投与的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在所述固体剂型中,活性化学实体是与以下物质混合:至少一种医药上可接受的惰性载剂,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶(acacia);c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂,例如石蜡;f) 吸收促进剂,例如季铵化合物;g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情形下,剂型还可包含缓冲剂。

[0450] 在使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇和诸如此类等赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中,还可采用类似类型的固体组合物作为填充剂。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶包衣和医药调配领域熟知的其它包衣。其可任选地含有遮光剂且还可为任选地以延迟方式仅仅或优先在肠道的某一部分中释放活性成分的组合物。可使用的包埋用组合物的实例包括聚合物质和蜡。在使

用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇和诸如此类等赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中,还可采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

[0451] 活性化学实体还可呈具有一或多种上述赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶包衣、释放控制包衣和医药调配领域熟知的其它包衣。在所述固体剂型中,可将活性化学实体与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。所述剂型除惰性稀释剂以外还可包含如通常实践的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂(例如硬脂酸镁和微晶纤维素)。在胶囊、片剂和丸剂的情形下,所述剂型还可包含缓冲剂。其可任选地含有遮光剂且还可为任选地以延迟方式仅仅或优先在肠道的某一部分中释放活性成分的组合物。可使用的包埋用组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0452] 用于局部或经皮投与本发明化学实体的剂型包括软膏、膏糊、乳霜、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。如果需要,可在无菌条件下将活性化学实体与医药上可接受的载剂和任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂还涵盖于本发明的范围内。此外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有提供化学实体到身体的受控递送的额外优点。所述剂型可通过将化学实体溶解或分散于适当介质中来制备。还可使用吸收增强剂来增加化学实体透过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或通过将化学实体分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0453] 如本文所用术语“组合”、“经组合”和相关术语是指根据本发明同时或依序投与治疗剂。举例来说,可将本发明的化学实体与另一治疗剂以单独单位剂型或一起以单一单位剂型同时或依序投与。因此,本发明提供单一单位剂型,其包含式(I)的化学实体、另一治疗剂和医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0454] 在一些实施例中,可通过不同递送途径和/或根据不同时间表投与以组合投与的不同药剂。或者或另外,在一些实施例中,一或多个剂量的第一活性药剂大体上与一或多种其它活性药剂同时投与,并且在一些实施例中通过常用途径和/或作为单一组合物的一部分与一或多种其它活性药剂一起投与。

[0455] 可与载剂材料组合产生单一剂型的所提供化学实体和其它治疗剂(在那些包含如上文所描述的其它治疗剂的组合物中)的量将根据所治疗宿主和特定投与方式而变化。优选地,本发明组合物应经调配使得可投与介于0.01mg/kg体重/天到100mg/kg体重/天之间的剂量的所提供化学实体。

[0456] 在那些包含另一治疗剂的组合物中,所述其它治疗剂和本发明的化学实体可协同地作用。因此,所述组合物中其它治疗剂的量将小于仅利用所述治疗剂的单一疗法中所需要的量。在所述组合物中,可投与介于0.01μg/kg体重/天到100μg/kg体重/天之间的剂量的其它治疗剂。

[0457] 本发明组合物中的其它治疗剂的量将不超过在包含所述治疗剂作为唯一活性药剂的组合物中正常投与的量。优选地,本文所揭示组合物中其它治疗药剂的量将在包含所述药剂作为唯一治疗活性药剂的组合物中正常存在量的约50%到100%的范围内。

[0458] 在一些实施例中,本发明提供药剂,其包含至少一种式(I)的化学实体和医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

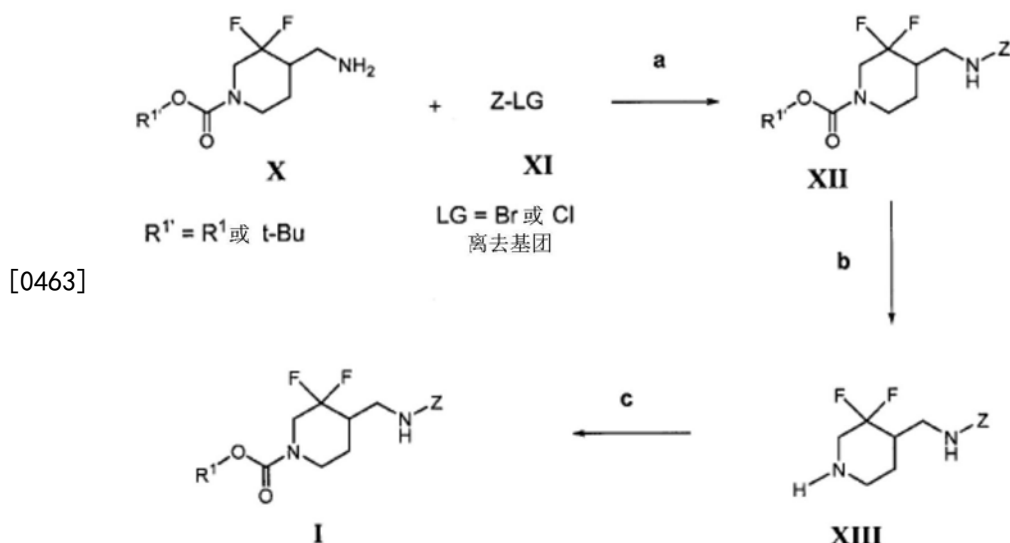
[0459] 在一些实施例中,本发明提供式(I)的化学实体的用途,其用于制造用以治疗CNS

疾病或病症的药剂。

[0460] 一般合成方法

[0461] 可根据方案1和/或使用业内已知的方法合成式(I)的化学实体。

[0462] 方案1



[0464] a. 碱 (例如, 二异丙基乙胺), 有机溶剂 (例如, 正丁醇), 热或布赫瓦尔德 (Buchwald) 偶合条件 (例如, Pd 催化剂, 碱, 有机溶剂, 热) b. 去保护条件 (例如, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 或 HCl , 室温, 当 $\text{R}^1 =$ 叔丁基时) c. 氨基甲酸酯形成条件 (例如, 羰基二咪唑、 $\text{R}^1\text{-OH}$ 、 DMSO , 室温)。

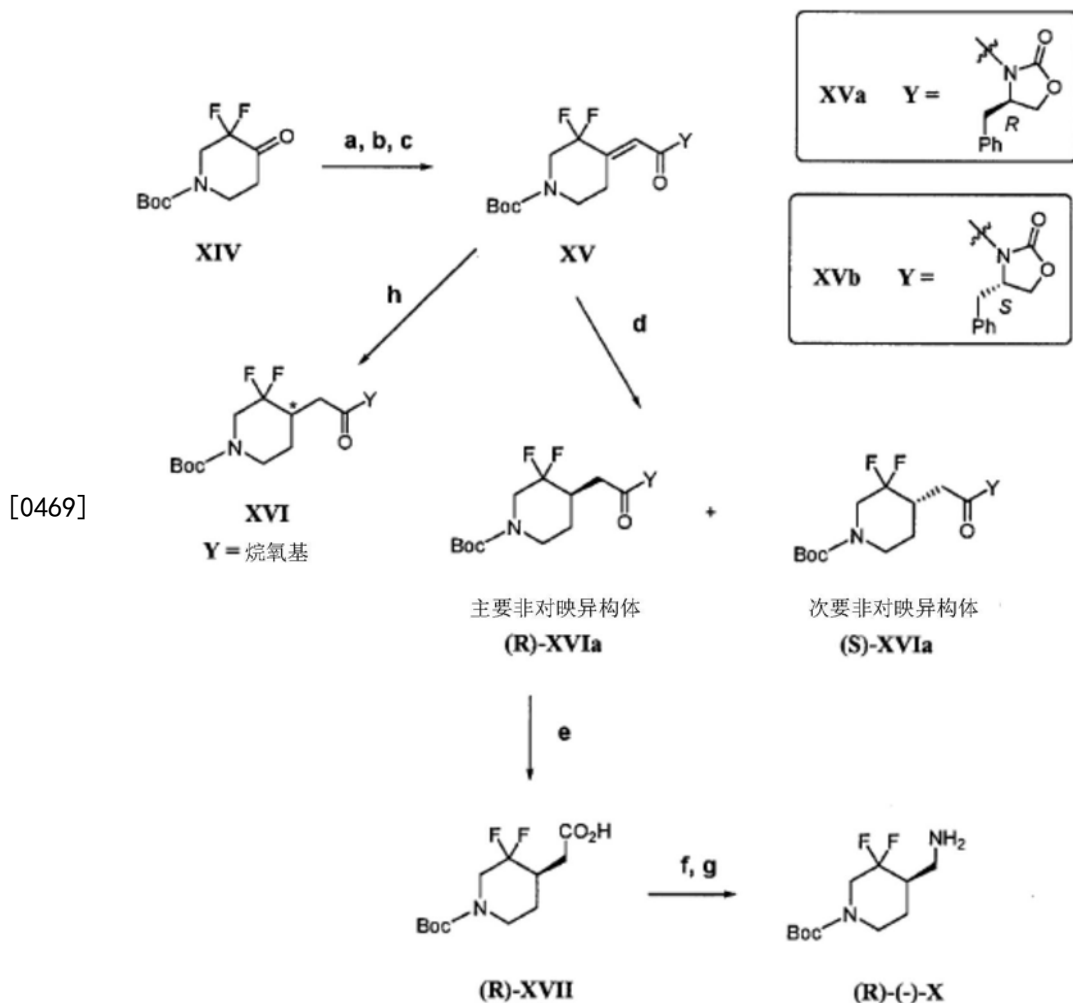
[0465] 在方案1中所绘示的方法中, 在第一步骤中, 可通过使式X中间体 (其中 $\text{R}^1 = \text{R}^1$ 或保护基团 (例如, 其中 R^1 是叔丁基, 部分 $\text{R}^1\text{-OC(=O)-}$ 是Boc基团)) 与式XI的中间体Z-LG偶合制备式XII化合物。对于式XI化合物, Z是如上文所定义的杂环基且LG是适于偶合反应的基团 (例如氯或溴)。在某些情形下, 偶合反应可作为碱介导的亲核芳香族取代反应实施。在某些情形下, 偶合反应可作为由钯催化介导的布赫瓦尔德反应实施。可在环境到 160°C (例如, 介于 50°C 与 120°C 之间) 的温度下在适宜碱 (例如, 三乙胺、二异丙基乙胺) 存在下在适宜质子溶剂 (例如, 异丙醇、正丁醇) 或非质子溶剂 (例如, CH_2Cl_2 、DMF、 DMSO 、 CH_3CN) 中利用式Z-Cl中间体实施芳香族取代偶合反应。可在 70°C 到 150°C (例如, 在 80°C 与 130°C 之间) 的温度下在惰性 (例如, 氮) 气氛下在适宜碱 (例如, Cs_2CO_3) 存在下在适宜有机溶剂 (例如, 叔丁醇、甲苯、DMF、 DMSO 、 CH_3CN) 存在下在适宜钯催化剂和膦配体系统 (例如, Brettphos/Brettphos预催化剂, BINAP/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 中利用式Z-Br中间体实施布赫瓦尔德偶合反应 (布赫瓦尔德, S.; 木希A. (Muci, A.), 当前化学中的主题 (Top. Curr. Chem.), 2002; 219, 133-209)。在其中 $\text{R}^1 = \text{R}^1$ 的情形下, 式XII化合物等效于式I化合物。在其中 R^1 是保护基团的情形下, 那么可使用业内已知的去保护条件将式XII的中间体化合物转化为式XIII的中间体化合物。举例来说, 当 R^1 是叔丁基 (即, 其中 $\text{R}^1\text{-OC(=O)-}$ 部分是Boc基团) 时, 可使用多种已知方法将式XII的中间体化合物转化为式XIII的中间体化合物。通常, 在介于 0°C 与 50°C 间的温度下在酸性条件下使用 HCl (例如, 适宜有机溶剂 (例如二氯甲烷、甲醇或THF) 中的醚或二噁烷中的1-4N HCl) 或在介于 0°C 与室温间的温度下使用非质子溶剂 (例如, 二氯甲烷) 中的三氟乙酸实施Boc去保护。后者特别可用于对氯化物介导的副反应敏感的化合物。可利用式 $\text{R}^1\text{OC(=O)X}$ 的氨甲酰

化试剂(其中X是适宜离去基团(例如,C1、咪唑基、羟基琥珀酰基))通过氨甲酰化反应将式XIII的中间体化合物转化为式I化合物。式 $R^1OC(O)X$ 的试剂可以分离形式实施或原位生成。举例来说,可在0℃与室温之间于非质子有机溶剂中利用羰基二咪唑处理式 R^1OH 的醇,以首先形成 $R^1OC(O)$ 咪唑基氨甲酰化试剂。 $R^1OC(O)$ 咪唑基氨甲酰化试剂与式XIII的中间体化合物(呈游离碱或酸加成盐形式,在0℃与70℃之间的温度下)在非质子溶剂(例如,DMSO)中发生原位反应,得到式I化合物。

[0466] 杂芳基氯化物或溴化物偶合剂Z-LG可从市面购得,可根据已知文献针对确切化合物的程序来制备或可使用业内已知用于合成杂芳基氯化物和溴化物的方法来制备。举例来说,可使用业内已知的方法(例如通过利用溴或N-溴琥珀酰亚胺或另一溴化试剂处理,或利用氯化试剂(例如硫酰氯)处理)溴化或氯化杂芳基化合物Z-H,然后可通过适当程序(例如通过为分离区域异构体所需要的色谱)分离所需Z-Br或Z-Cl杂芳基偶合剂。可在标准条件下(例如,在升高的温度下使用三氯一氧化磷作为溶剂本身或在适宜非质子有机溶剂中)从具有相应酰胺基互变异构体亚结构的相应Z-OH起始材料制备其中氯基团是亚胺基氯化物亚结构的一部分的杂芳基偶合剂Z-Cl。可在业内公认的桑德迈尔(Sandmeyer)反应型条件下(即,重氮化反应,随后利用CuCl或CuBr进行氯化或溴化)从相应Z-NH₂起始材料制备其它杂芳基偶合剂。在一些情形下,可使用业内已知用于合成杂芳基化合物的方法制备所需要的Z-H、Z-OH或Z-NH₂起始材料。

[0467] 可使用业内已知的方法(例如非对映异构体酸加成盐的手性色谱或重结晶)以个别对映异构体形式从外消旋混合物获得式(I)的化学实体。或者,可通过不对称合成以个别对映异构体形式或从相应个别对映异构体中间体获得式(I)的化学实体。举例来说,可从在哌啶环系统的C-4具有相应绝对立体化学构型的式X中间体的对映异构体制备式(I)化学实体的个别对映异构体。可通过如方案2中所绘示的不对称合成工艺进而制备式X中间体。在此工艺中,在三个步骤中将已知的起始材料XIV(马代尔M. (Madaiah M.) 等人,四面体通讯(Tetrahedron Lett.) 2013, 54, 1424-27)转化为经光学纯的R=(XVa)或S=(XVb)噁唑烷酮对掌性辅助系统取代的 α,β -不饱和酰基中间体XV。在XVa的情形下,利用R-绝对立体化学对掌性辅助物,使用乙酸乙酯中的10%Pd-C进行标准催化氢化得到非对映异构体产物(R)-XVIa(主要)和(S)-XVIa(次要)的约5:1混合物。可通过在硅胶上进行标准色谱分离此混合物,从而得到呈纯形式的(R)-XVIa。如方案2中所绘示,水解纯中间体(R)-XVIa的对掌性辅助物得到纯对映异构体酸中间体(R)-XVII。从(R)-XVII,两步骤式库尔提斯(Curtius)反应工艺得到(-)-(R)-X对映异构体。可从中间体XVb起始以类似方式制备(+)-(S)-X对映异构体。还可通过业内的标准对掌性酸加成盐形成和重结晶(例如,使用对掌性纯的酒石酸)方法从对映异构体富集的混合物或外消旋混合物制备纯的式X对映异构体。

[0468] 方案2

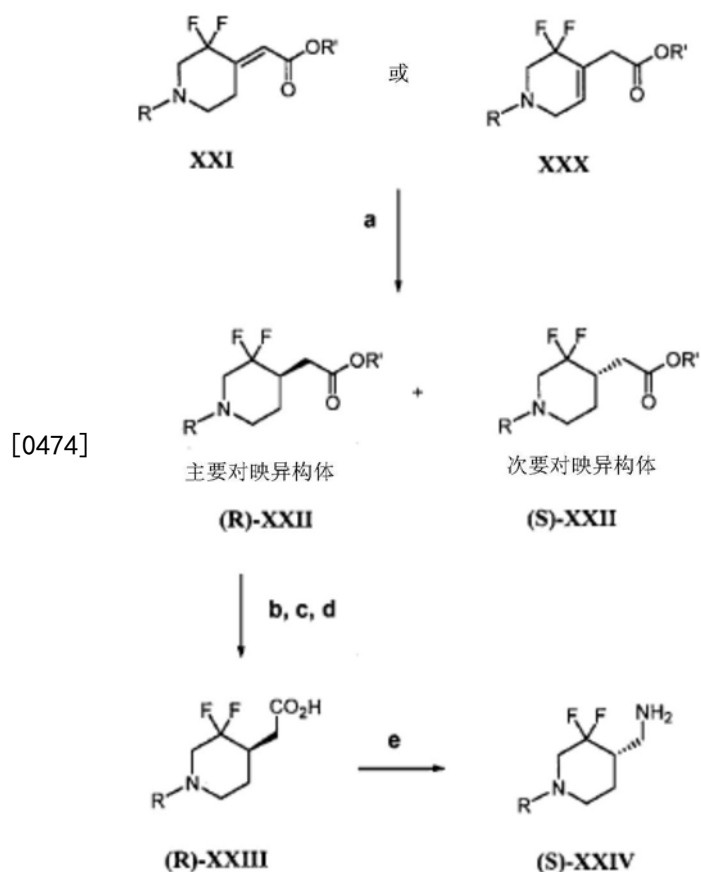


[0470] a. (三苯基正膦亚基) 乙酸甲酯, 甲苯, rt, b. NaOH, THF, 水, 50°C, c. 三乙胺, 特戊酰氯, THF, -78°C, R-4-苄基-3-锂离子(lithio)-2-噁唑烷酮, d. 10% Pd/C, H₂, 乙酸乙酯 rt, 通过在硅胶上管柱色谱分离产物非对映异构体 e. LiOH, 30% H₂SO₂, THF, 50°C, f. 叠氮磷酸二苯酯, PhCH₂OH, 三甲胺, 甲苯, 回流, g. 10% Pd/C, H₂, 乙酸乙酯 rt, h. 不对称氢化

[0471] 还可通过催化式 XV 中间体的不对称氢化 (其中 Y 单纯形成对掌性酯基团 (例如, Y = OMe, OEt)) 制备式 XVI 的对映异构体中间体。为此, 在升高的温度和压力下在不对称催化氢化条件下可使用包含对掌性膦配体 (例如, 沃德夫斯 (Waldphos) 配体) 和过渡金属 (例如, Ir、Rh 或 Ru) 的对掌性催化剂, 从而得到具有高对映异构体纯度的简单酯中间体 XVI。可使用业内的标准方法 (例如在上文所描述的那些) 将所述酯中间体转化为 X 的纯对映异构体。唐 (Tang) 等人 (唐 W. 等人, 化学研究 (Chem Rev.), 2003, 103, 3029) 已概述 α, β -不饱和酸和酯系统的氢化, 并且克尔什卡 (Krska) 等人 (克尔什卡 S. W. 等人, 四面体 (Tetrahedron), 2009, 65, 8987-8994) 和塔奇 (Tudge) 等人 (塔奇 M. 等人, 有机工艺研究与研发 (Organic Process Research and Development), 2010, 14, 787-798) 已描述其它有用催化不对称氢化方法。

[0472] 还可如方案 3 中所例示通过上述方法的变体使用具有替代保护基团的中间体或双键异构体制备用于合成式 I 化合物的对映异构体的纯对映异构体中间体。

[0473] 方案 3



[0475] a. $R = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R' = \text{H}$ 或烷基 (例如, Me 或 Et), 不对称催化氢化, b. H_2 10% Pd/C 以去除苄基保护基团, 从而得到 $R = \text{H}$, c. 氨甲酰化, 例如羰基二咪唑、 $R^1\text{-OH}$ 、DMSO, 从而得到 $R = R^1\text{-OC(O)-}$, d. 酯皂化, 例如 NaOH, THF, e. 霍夫曼 (Hofmann) 降解或库尔提斯重排方案。

[0476] 举例来说, 可使其中 $R = \text{苄基}$ 的式 XXI 中间体经受上述还原工艺 (例如, 催化不对称氢化) 以生成在 C-4 哌啶立体中心对掌性纯的式 (R)-XXII 的中间体。在后续步骤中, 可将苄基去除并交换为另一保护基团 (例如, Boc) 或式 I 化合物中的 CO_2R^1 基团。或者, 可通过双键异构体起始材料 XXX 的不对称氢化实施相同反应方案。

[0477] 实例 1. 化学实体。

[0478] 如以下实例中所绘示, 在某些实例性实施例, 根据以下程序制备化学实体。应了解, 尽管一般方法绘示本发明的某些化学实体的合成, 但可将以下方法和所属领域技术人员已知的其它方法应用到所有化学实体和所述化学实体中的每一者的子类和物种, 如本文所描述。

[0479] 温度是以摄氏度给出。如果无另外提到, 那么所有蒸发均是在优选介于约 15mm Hg 与 100mm Hg 之间的减压下执行。通过标准分析方法 (例如, 质谱和 NMR 光谱) 证实中间体和最终产物的结构。在钠 D 线下测量旋光度且其是以度给出。可通过对掌性 HPLC 方法 (例如, 使用对掌性 PAK AD-H4.6*150mm, 5 μm 管柱和适宜移动相选择 (例如己烷/异丙醇 (80:20)) 和流速 (例如 1.5mL/min)) 测定对映异构体过量。

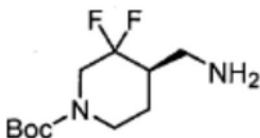
[0480] 缩写:

[0481] aq 水性

[0482] BINAP 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

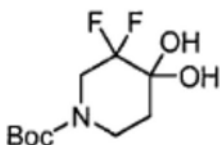
[0483]	Boc	叔丁氧基羰基
[0484]	Brettphos	2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯
[0485]	Brettphos预触媒	氯[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)
[0486]	nBuOH	正丁醇
[0487]	Cbz	苄氧基羰基
[0488]	CDI	羰基二咪唑
[0489]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0490]	dba	二亚苄基丙酮
[0491]	DCM	二氯甲烷
[0492]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0493]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0494]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0495]	DMSO	二甲基亚砷
[0496]	Et	乙基
[0497]	Et ₂ O	二乙醚(“醚”)
[0498]	EtOAc	乙酸乙酯
[0499]	EtOH	乙醇
[0500]	eq	当量
[0501]	h	小时
[0502]	HPLC	高效液相色谱
[0503]	LC	液相色谱
[0504]	Me	甲基
[0505]	Ms	甲烷磺酰基
[0506]	MsCl	甲烷磺酰氯
[0507]	MS	质谱
[0508]	MS (ESI)	电喷雾电离质谱
[0509]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0510]	NMR	核磁共振
[0511]	Pd/C	碳载钯
[0512]	rt	室温
[0513]	TEA	三乙胺
[0514]	TFA	三氟乙酸
[0515]	THF	四氢呋喃
[0516]	TLC	薄层色谱
[0517]	Ts	对甲苯磺酰基
[0518]	实例1.A. (-)-R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯	

[0519]



[0520] 步骤1: 3,3-二氟-4,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯

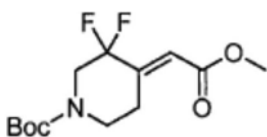
[0521]



[0522] 向1-苄基-3,3-二氟哌啶-4,4-二醇 (100.0g, 412mmol) 于乙醇 (1850mL) 中的溶液中添加10%Pd/C (10.0g) 和HCl (6.0M, 69mL, 414mmol)。用H₂将混合物吹扫三次并在室温下在大气压下氢化。在耗尽起始材料之后,借助硅藻土过滤混合物并用EtOH萃取滤垫。在减压下浓缩合并的滤液且粗制3,3-二氟哌啶-4,4-二醇盐酸盐产物未经纯化即直接用于下一步骤中。通过Na₂CO₃将粗产物3,3-二氟哌啶-4,4-二醇盐酸盐 (78g) 于水 (1000mL) 和丙酮 (500mL) 中的搅拌溶液碱化到pH 9。然后添加二碳酸二叔丁基酯 (98.9g, 453mmol) 并将混合物在rt下搅拌4h。在减压下浓缩混合物以去除丙酮共溶剂。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到褐色油状粗产物。用己烷处理所述油状物并研磨经沉淀固体材料并过滤,从而得到白色粉末状标题化合物 (94.3g, 90% 总体)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ3.72 (t, J=11.6Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0523] 步骤2: 3,3-二氟-4-(2-甲氧基-2-氧代基亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

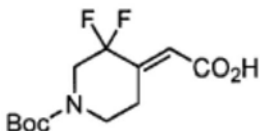
[0524]



[0525] 向3,3-二氟-4,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (80.0g, 314mmol) 于甲苯 (1000mL) 中的搅拌溶液中添加(三苯基正膦亚基)乙酸甲酯 (126g, 377mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌4h。在真空中浓缩反应混合物并通过在硅胶上管柱色谱 (EtOAc/己烷=1/5) 纯化残余物,以得到无色油状标题化合物 (79.6g, 87%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.23 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0526] 步骤3: 2-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-亚基)乙酸

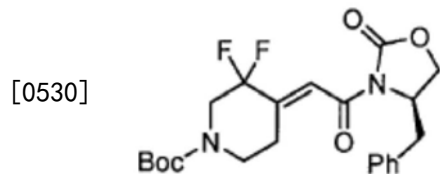
[0527]



[0528] 在室温下向3,3-二氟-4-(2-甲氧基-2-氧代基亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (590g, 2.03mol) 于THF (1.5L) 中的搅拌溶液中添加NaOH (40.1g, 1.0mol) 于水 (1.5L) 中的溶液。将所得混合物加热到50℃,并搅拌1h。在耗尽起始材料之后,在减压下浓缩THF。用乙酸乙酯萃取水性浓缩物并在冰水浴冷却下用4.0M HCl水溶液酸化到pH 5。用乙酸乙酯将水相萃取三次。用水、盐水洗涤合并的有机相,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物与己烷一起研磨并过滤悬浮液,以得到灰白色粉末状标题产物 (492g, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.99 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.81 (t, J=11.6Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.94-

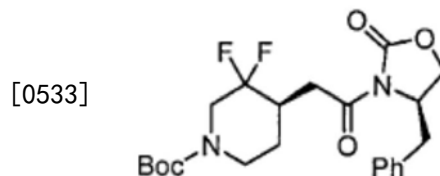
2.88 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0529] 步骤4: (R)-4-(2-(4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代亚乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



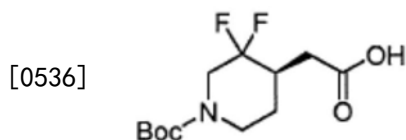
[0531] 在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-亚基)乙酸(23.5g, 84.8mmol)于无水THF(250mL)中的搅拌溶液中添加Et₃N(11.7mL, 85.7mmol)。逐滴添加特戊酰氯(10.5mL, 89.0mmol)并将混合物在0℃下搅拌2h。在-78℃下向混合物中添加1当量的(R)-4-苄基-3-锂离子-2-噁唑烷酮的THF溶液(在-78℃下从THF(150mL)中的(R)-4-苄基-2-噁唑烷酮(15.0g, 84.7mmol)和n-BuLi(2.5M于己烷中, 34mL, 85mmol)制备)。使所得混合物升温到0℃, 在0℃下搅拌30分钟并用饱和NH₄Cl淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物。用水、盐水洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。使残余物从乙酸乙酯/己烷(60mL/400mL)重结晶, 以得到白色粉末状标题化合物(24.5g, 66%)。针对C₂₂H₂₆F₂N₂O₅计算的MS(ESI): 436.2; 实验值[459.3][M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.39-7.32(m, 3H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 4.76-4.70(m, 1H), 4.27-4.19(m, 2H), 3.84-3.79(m, 2H), 3.63-3.52(m, 2H), 3.35(dd, J=3.2和13.2Hz, 1H), 3.08-2.97(m, 2H), 2.80(dd, J=10.0和13.2Hz, 1H), 1.49(s, 9H)。

[0532] 步骤5: (R)-4-(2-((R)-4-苄基-2-氧代基噁唑烷-3-基)-2-氧代基乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



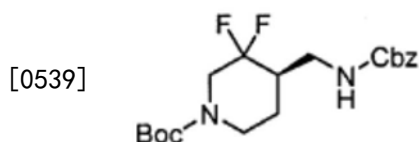
[0534] 向((R)-4-(2-(4-苄基-2-氧代基噁唑烷-3-基)-2-氧代基亚乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(10.0g, 22.8mmol)于乙酸乙酯(150mL)中的悬浮液中添加10%碳载钯(1.0g)。在大气压下将混合物在室温下氢化13hr。借助硅藻土过滤混合物并用乙酸乙酯萃取滤垫。在真空中浓缩合并的滤液, 以得到12.0g R标题化合物连同相应次要S非对映异构体一起的约5:1混合物。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/3)分离非对映异构体。主要非对映异构体首先溶析出来且是以白色粉末获得(5.20g, 52%, >99%de)(管柱: CHIRALPAKAD-H 4.6*150mm, 5μm; 移动相:A: 己烷B: 乙醇=70:30; t=9.07)。针对C₂₂H₂₈F₂N₂O₅计算的MS(ESI): 438.2; 实验值: 461.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.37-7.32(m, 2H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 4.72-4.66(m, 1H), 4.48-4.00(m, 4H), 3.38-3.27(m, 2H), 3.11-2.72(m, 4H), 2.66-2.53(m, 1H), 1.93-1.89(m, 1H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.47(s, 9H)。

[0535] 步骤6: (R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)乙酸



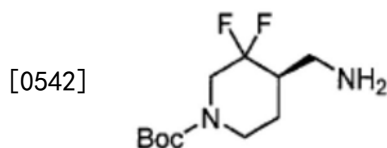
[0537] 在0℃下向R-4-(2-((R)-4-苄基-2-氧代基噁唑烷-3-基)-2-氧代基乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.20g, 11.8mmol)于THF/H₂O(45mL/45mL)中的搅拌混合物中添加30% H₂O₂水溶液(4.9mL, 48mmol)和氢氧化锂单水合物(800mg, 19.0mmol)。在0℃下搅拌90min之后,用1M Na₂SO₃溶液(40mL)处理反应混合物且然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取以去除对掌性辅助物。用1M HCl水溶液将水相酸化到pH=2到3且然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的乙酸乙酯经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。使残余物从乙酸乙酯/己烷(5mL/50mL)重结晶,以得到白色粉末状标题化合物(3.70g, 79%)。针对C₁₂H₁₉F₂NO₄计算的MS (ESI): 279.1; 实验值224[M+H-56(叔丁基)]; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.51-4.01(m, 2H), 3.10-2.70(m, 3H), 2.45-2.28(m, 2H), 1.93-1.89(m, 1H), 1.58-1.50(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

[0538] 步骤7: R-4-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0540] 在氮下向R-2-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)乙酸(6.05g, 21.7mmol)于无水甲苯(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(4.6mL, 34mmol)和叠氮磷酸二苄酯(5.2mL, 24mmol)。在80℃下搅拌20min之后,添加苄醇(1.4mL, 25mmol)并将反应物在100℃下搅拌过夜。使混合物冷却到室温,浓缩并用DCM(200mL)稀释。用0.5M HCl水溶液(2×50mL)、水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。使残余物从乙醇/H₂O(30mL/90mL)重结晶,以得到白色粉末状标题化合物(6.91g, 84%)。针对C₁₉H₂₆F₂N₂O₄计算的MS (ESI): 384.2; 实验值: 407.2[M+Na]。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.39-7.30(m, 5H), 5.10(s, 2H), 5.02(brs, 1H), 4.51-3.99(m, 2H), 3.55-3.44(m, 1H), 3.39-3.26(m, 1H), 3.04-2.65(m, 2H), 2.18-2.02(m, 1H), 1.78-1.75(m, 1H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

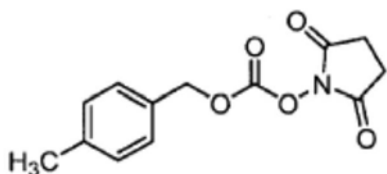
[0541] 步骤8: (-)-R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0543] 向R-4-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(7.01g, 24.7mmol)于乙酸乙酯(45mL)中的悬浮液中添加10%碳载钯(700mg)。将混合物在室温下在大气氢压力下氢化13hr。借助硅藻土过滤混合物并用乙酸乙酯萃取滤垫。在真空中浓缩合并的滤液,以得到褐色油状标题化合物(4.60g, 93%)。[α]_D = -18.3°(c=10mg/mL, 甲醇, 20℃), 针对C₁₁H₂₀F₂N₂O₂计算的MS (ESI): 250.2; 实验值: 195.2[M+H-56(叔丁基)]; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.45-4.01(m, 2H), 3.15(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 3.05-2.75(m, 2H), 2.68(dd, J=6.4, 12.8Hz, 1H), 1.96-1.74(m, 2H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.40(brs, 2H)。

[0544] 实例1.B. 碳酸2,5-二氧代基吡咯烷-1-基酯4-甲基苄基酯

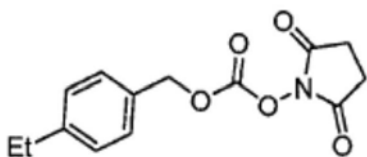
[0545]



[0546] 用4-二甲基氨基吡啶 (1.20g, 9.8mmol) 处理对甲苯基甲醇 (2.40g, 19.6mmol) 和碳酸双 (2,5-二氧化基吡咯烷-1-基) 酯 (5.03g, 19.6mmol) 于包括乙腈 (30mL) 和 CH_2Cl_2 (30mL) 的混合溶剂中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 2h。在耗尽醇后, 将混合物倒入水 (100mL) 中, 并分离有机层, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将由此获得的固体与乙醚一起研磨并干燥, 以得到白色固体状标题化合物 (3.40g, 66%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)。

[0547] 实例1.C. 碳酸2,5-二氧化基吡咯烷-1-基酯4-乙基苄基酯

[0548]



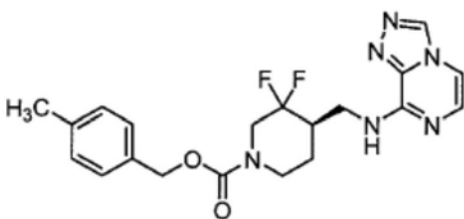
[0549] 用4-二甲基氨基吡啶 (446mg, 3.65mmol) 处理4-乙基苄醇 (1.0g, 7.3mmol) 和碳酸双 (2,5-二氧化基吡咯烷-1-基) 酯 (1.88g, 7.3mmol) 于乙腈 (15.0mL) 和 CH_2Cl_2 (15.0mL) 的溶剂混合物中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 2h。然后用乙酸乙酯稀释混合物, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 以得到灰白色粉末状标题化合物 (2.0g, 99%), 其未经进一步纯化即使用。

[0550] 实例1.D. (+)-S-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0551] 所述标题化合物可以与(-)-R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯类似的方式(如实例1.A.中所描述), 但使用(S)-4-苄基-3-锂离子-2-噁唑烷酮(从(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮和n-BuLi制备)代替具有(R)构型的相应试剂来制备。

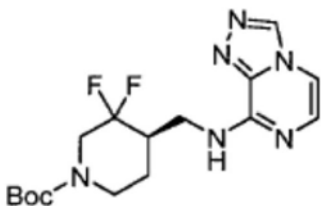
[0552] 实例1.1. (+)-R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯 (E1-1.2)

[0553]



[0554] 步骤1: R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯

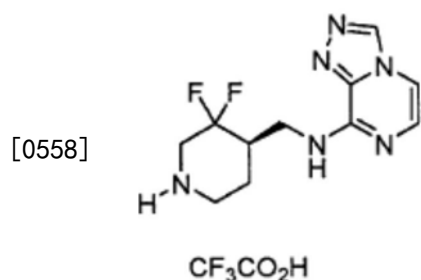
[0555]



[0556] 在氮下将(-)-R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (230mg, 0.92mmol)、8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (127mg, 0.83mmol) 和DIPEA (0.30mL,

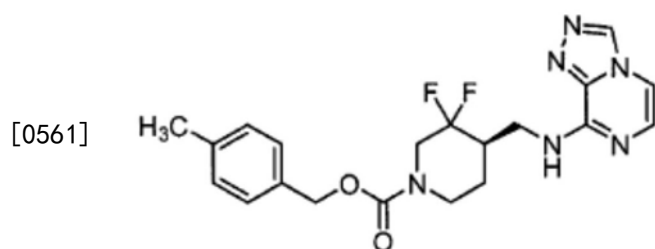
1.8mmol) 于n-BuOH (5mL) 中的搅拌混合物加热到95℃并保持13hr。使反应混合物冷却到室温并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化残余物,以得到白色粉末状标题化合物(210mg, 62%)。针对 $C_{16}H_{22}F_2N_6O_2$ 计算的MS (ESI): 368.2; 实验值: 369.1 [M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 4.47-4.09 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.09-2.69 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0557] 步骤2: R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸盐

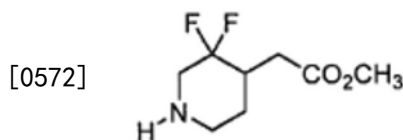


[0559] 向R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)-甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.01g, 2.72mmol)于二氯甲烷(15mL)中的搅拌悬浮液中添加TFA(3mL)。然后将溶液在环境温度下搅拌30min。在减压下浓缩所得反应混合物,以得到黄色残余物形式的标题化合物,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对 $C_{11}H_{14}F_2N_6$ 计算的MS (ESI): 268.1; 实验值: 269.1 [M+H]。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 7.87 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H)。

[0560] 步骤3: (+)-R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

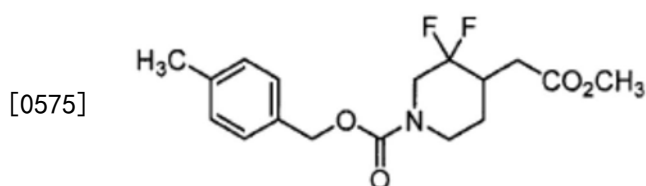


[0562] 向来自先前步骤的R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸盐(约2.72mmol)和三乙胺(2.1mL, 15mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加碳酸2,5-二氧化基吡咯烷-1-基酯4-甲基苄基酯(750mg, 2.85mmol)。将所得混合物于室温下搅拌1hr。然后,用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(DCM/MeOH=35/1)纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(840mg, 75%)。 $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (c=10mg/mL, MeOH, 20℃)。HPLC对掌性纯度>99% ee (CHIRALPAKAD-H 4.6*150mm, 5um; 移动相: 己烷: 异丙醇=80:20; rt=6.88min)。针对 $C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$ 计算的MS (ESI): 416.2; 实验值: 417.5 [M+H]。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 7.71 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.01 (dd, J=5.2, 13.6Hz,



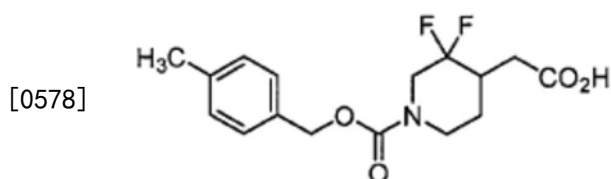
[0573] 向2-(1-(4-苄基-3,3-二氟哌啶-4-亚基)乙酸甲酯(10.9g, 39mmol)于MeOH(200mL)中的搅拌溶液中添加10%Pd/C(1.0g, 10%)。用H₂将反应混合物吹扫三次,并在室温下在大气压下氢化。在耗尽起始材料之后,借助硅藻土过滤混合物并用MeOH萃取滤垫。浓缩合并的滤液并通过在硅胶上管柱色谱(EtOAc/己烷=1/6)纯化残余物,以得到澄清油状标题化合物(5.30g, 70%)。针对C₈H₁₃F₂NO₂计算的MS(ESI):193.1;实验值:194.4[M+H]。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.67(s, 3H), 3.20-3.11(m, 1H), 3.03-2.99(m, 1H), 2.83-2.70(m, 2H), 2.66-2.56(m, 1H), 2.46-2.29(m, 1H), 2.25-2.19(m, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.64(br s, 1H), 1.45-1.34(m, 1H)。

[0574] 步骤3:3,3-二氟-4-(2-甲氧基-2-氧代基乙基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



[0576] 在室温下在N₂气氛下向对甲苯基甲醇(1.5g, 12mmol)于DMSO(20mL)中的搅拌溶液中添加CDI(1.9g, 11mmol)。将混合物搅拌1hr并在室温下在DMSO(10mL)中添加2-(3,3-二氟哌啶-4-基)乙酸甲酯(2.0g, 10mmol)。将混合物在50℃下加热过夜,使其冷却到室温并用EtOAc稀释。用水、盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(EtOAc/己烷=1/6)纯化浓缩物,以得到澄清油状标题化合物(1.5g, 43%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 5.09(br s, 2H), 4.64(d, J=5.2Hz, 1H), 4.54-4.06(m, 2H), 3.69(d, J=12.0Hz, 2H), 3.12-2.73(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.29-2.22(m, 1H), 1.92-1.65(m, 1H), 1.59(s, 3H)。

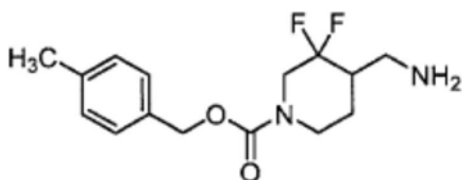
[0577] 步骤4:2-(3,3-二氟-1-((4-甲基苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)乙酸



[0579] 向3,3-二氟-4-(2-甲氧基-2-氧代基乙基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(1.5g, 4.4mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaOH水溶液(1M, 20mL)。将反应混合物在室温下搅拌5hr并在冰水浴冷却下用1N HCl淬灭。浓缩所述混合物并使用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到白色固体状标题化合物(650mg, 46%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 4.16(br s, 2H), 2.91-2.71(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.31-2.26(m, 1H), 2.01-1.88(m, 1H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.25-1.14(m, 2H)。

[0580] 步骤5:4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

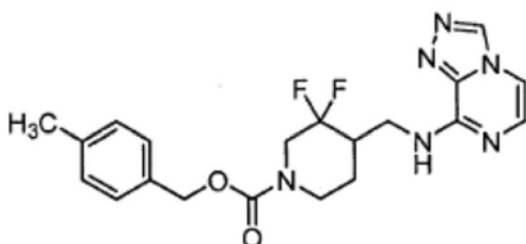
[0581]



[0582] 向2-(3,3-二氟-1-((4-甲基苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)乙酸(650mg,1.98mmol)于甲苯(3mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(93mg,1.0mmol)和DPPA(187mg,2.98mmol)。在70℃下将反应混合物搅拌1hr。添加二噁烷(3mL)和1M NaOH水溶液(3mL)的混合物并使反应混合物冷却到室温。在减压下浓缩混合物并用EtOAc稀释。用水、盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物吸收于二氯甲烷中并过滤。浓缩滤液以得到黄色油状粗制产物(600mg)。针对C₁₅H₂₀F₂N₂O₂计算的MS(ESI):298.2;实验值:299.2[M+H]。

[0583] 步骤6:(±)-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

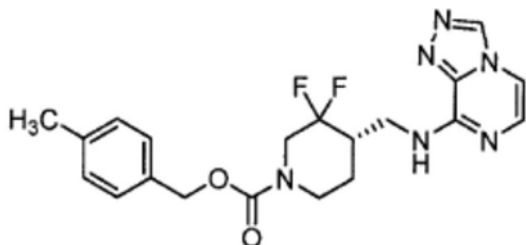
[0584]



[0585] 将粗制4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(600mg,2.0mmol)、8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(360mg,2.0mmol)和DIPEA(0.76mL,4.0mmol)于丁基醇(10mL)中的混合物在130℃下加热过夜。使混合物冷却到室温且在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(100%乙酸乙酯)纯化浓缩物,以得到浅灰色粉末状标题化合物(150mg,18%)。针对C₂₀H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI):416.2;实验值:417.3[M+H]。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.16(s,1H),7.77(d,J=4.8Hz,1H),7.29(d,J=4.8Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),7.17(d,J=8.0Hz,2H),5.09(s,2H),4.33(br s,1H),4.19-4.15(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.72-3.58(m,1H),3.25-2.90(m,2H),2.67-2.51(m,1H),2.33(s,3H),1.99-1.93(m,1H),1.62-1.52(m,1H)。

[0586] 实例1.3.(-)-S-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E2-1.2)

[0587]



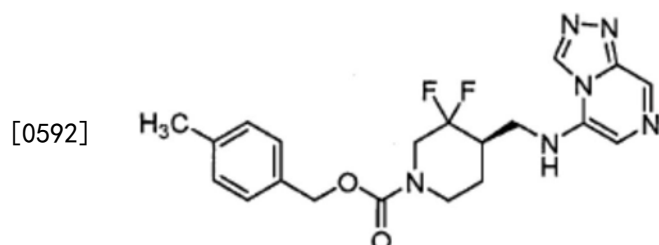
[0588] 通过对掌性HPLC[CHIRALPAKAD-H4.6*150mm,5μm,移动相:A:己烷B:(乙醇/甲醇=2:1)=70:30]分离(±)-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯,从而得到相应纯对映异构体,其中(+)-R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯首先溶析出来(rt=7.065min),随后(-)-S-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-

1-甲酸4-甲基苄基酯溶析出来($rt=9.160min$)。

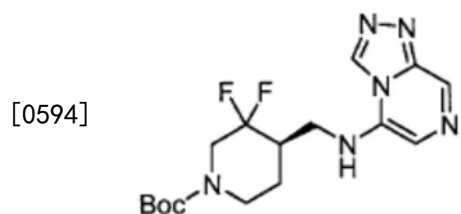
[0589] (+)-R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯。CHIRALPAKAD $rt=7.065min$, $\alpha^{20}_D=+13.5^\circ$ ($c=10mg/mL$, MeOH)。

[0590] (-)-S-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯。CHIRALPAKAD $rt=9.160min$, $\alpha^{20}_D=-12.0^\circ$ ($c=10mg/mL$, MeOH)。

[0591] 实例1.4.4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸酯(E1-2.2)

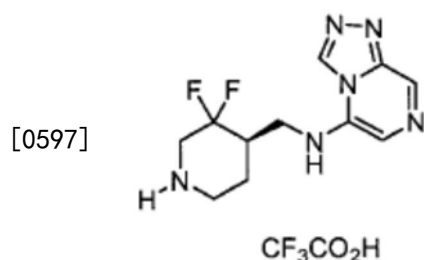


[0593] 步骤1:R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0595] 将R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(300mg, 1.20mmol)、5-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(356mg, 1.80mmol)和DIPEA(0.42mL, 2.40mmol)于NMP(9mL)中的混合物在搅拌下加热到130℃并过夜。使橙色溶液冷却到 rt 并用乙酸乙酯稀释。用水、盐水洗涤有机相,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/乙酸乙酯=1/3)纯化浓缩物,以得到黄色粉末状标题化合物(210mg, 48%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.25(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.17-6.01(m, 1H), 4.51-4.17(m, 2H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.52-3.44(m, 1H), 3.11-2.71(m, 2H), 2.52-2.37(m, 1H), 2.03-1.92(m, 1H), 1.73-1.63(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

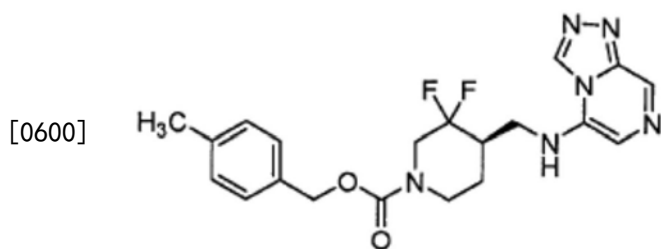
[0596] 步骤2:R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-胺三氟乙酸盐



[0598] 在室温下向R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(256mg, 0.69mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在搅拌30min后,浓缩混合物,以得到黄色油状标题化合物,其是作为粗制盐直接用于下一步骤中。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.38(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.33(s, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.84-

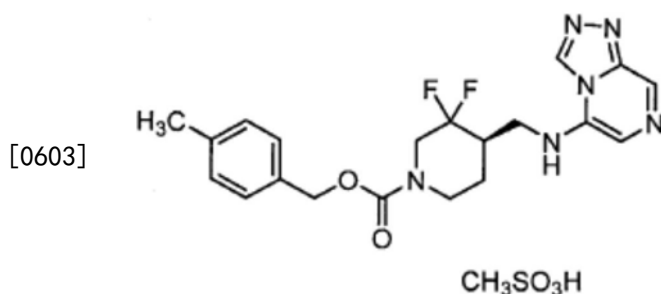
3.75 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H)。

[0599] 步骤3: R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



[0601] 在室温下向碳酸2,5-二氧代基环戊基酯4-甲基苄基酯(201mg, 0.76mmol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-胺三氟乙酸盐(470mg, 0.69mmol)和三乙胺(0.32mL, 2.30mmol)。在搅拌1hr后,用EtOAc稀释混合物。用水、盐水洗涤有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(DCM/MeOH=40/1)纯化浓缩物,以得到黄色粉末状标题化合物(126mg, 两个步骤产率43.6%)。针对C₂₀H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 416.2;实验值: 417.5[M+H]。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.86 (dd, J=4.8和14.4Hz, 1H), 3.41 (dd, J=4.8和14.4Hz, 1H), 3.30-2.15 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)。

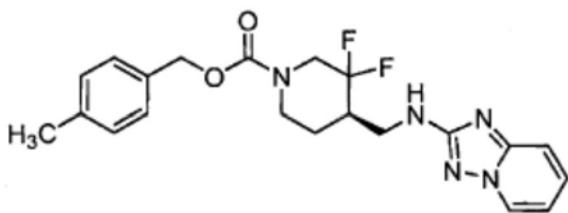
[0602] 实例1.4a. R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯(E1-2.2a)



[0604] 向R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(127mg, 0.31mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加甲磺酸(29mg, 0.30mmol)。在rt下搅拌1h后,浓缩混合物,以得到白色粉末状标题化合物(131mg, 84%)。针对C₂₀H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 416.2;实验值: 417.5[M+H]。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.95 (dd, J=5.2和14.0Hz, 1H), 3.57 (dd, J=8.0和14.0Hz, 1H), 3.26-2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H)。

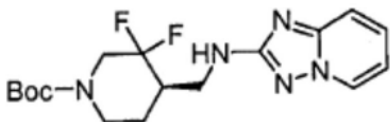
[0605] 实例1.5. (+)-R-4-(([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E1-9.2)

[0606]



[0607] 步骤1: R-4-((([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯

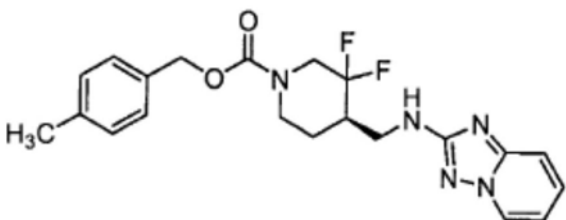
[0608]



[0609] 在室温下在氮下向2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500mg, 2.53mmol)于叔丁基醇(15mL)中的搅拌悬浮液中添加(-)-R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(758mg, 3.03mmol)、Brettphos预催化剂(75mg)、Brettphos(75mg)和 Cs_2CO_3 (2.25g, 5.06mmol)。将反应混合物加热到100℃过夜。使混合物冷却到室温,用DCM稀释并借助硅藻土过滤。用水洗涤滤液,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(50%己烷,于EtOAc中)纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(298mg, 32%)。针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 计算的MS(ESI): 367.2;实验值: 368.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.45(d, J=6.8Hz, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.37(d, J=8.8Hz, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 4.28-4.14(m, 1H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.77(dd, J=14, 4.8Hz, 1H), 3.36-3.33(m, 1H), 3.18-3.07(m, 1H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.48-2.35(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.56-1.48(m, 1H), 1.47(s, 9H)。

[0610] 步骤2: (+)-R-4-((([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

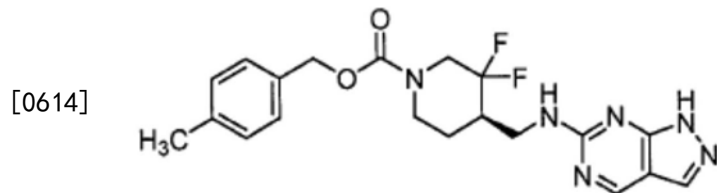
[0611]



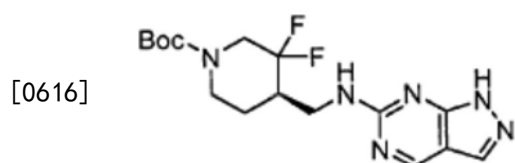
[0612] 向R-4-((([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(230mg, 0.63mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将反应溶液在室温下搅拌30min。蒸发溶剂,以得到黄色油状中间体R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺三氟乙酸盐(260mg),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。向R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺三氟乙酸盐(260mg)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.26mL)和碳酸2,5-二氧代基吡咯烷-1-基酯4-甲基苄基酯(181mg, 0.69mmol)。在室温下搅拌1h后,在真空中浓缩反应混合物并将残余物吸收于EtOAc中。用水、盐水洗涤所述溶液,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(50%己烷,于EtOAc中)来纯化残余物,得到白色粉末状标题化合物(234mg, 90%)。[α]_D = +26.2°(c=7.5mg/mL, MeOH, 28℃)。针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 计算的MS(ESI): 415.2;实验值: 416.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.44(d, J=6.4Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.36(d, J=8.8Hz, 1H), 7.24(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 6.95-6.92(m, 1H), 5.12-5.06

(m, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.77 (dd, J=14, 4.8Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H)。

[0613] 实例1.6. (+)-R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E1-8.2)

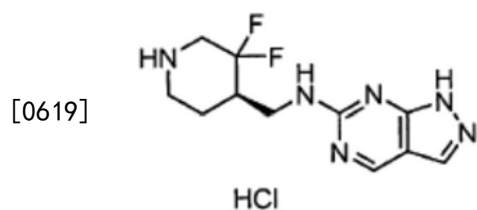


[0615] 步骤1: R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0617] 将R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(440mg, 1.60mmol)、6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(272mg, 1.76mmol)和DIPEA(0.84mL, 4.80mmol)于i-PrOH(10mL)中的混合物在85℃下加热过夜。使混合物冷却到室温且在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/乙酸乙酯=1/3)纯化浓缩物,以得到黄色粉末状标题化合物(510mg, 86%)。针对C₁₆H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 368.2; 实验值: 369.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.88 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.50-4.00 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.07-2.68 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

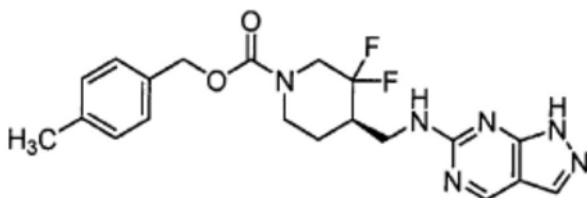
[0618] 步骤2: R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐



[0620] 在室温下向R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(510mg, 1.39mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加MeOH中的HCl(10mL, 2.0M)。在搅拌过夜后,浓缩混合物,以得到浅黄色粉末状标题化合物(504mg, 100%),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对C₁₁H₁₄F₂N₆计算的MS(ESI): 268.1; 实验值: 269.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.04 (dd, J=5.2, 14.0Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H)。

[0621] 步骤3: (+)-R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

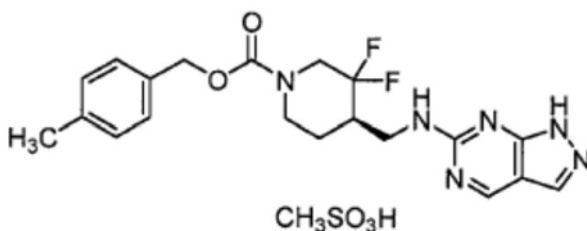
[0622]



[0623] 在室温下向对甲苯基甲醇(263mg, 2.15mmol)于DMSO(4mL)中的溶液中添加CDI(349mg, 2.15mmol)。在搅拌1hr后,添加R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)-甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐(504mg, 1.66mmol)。在N₂气氛下将混合物加热到80℃。在搅拌过夜后,用EtOAc稀释混合物。用水和盐水洗涤有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(DCM/MeOH=40/1)纯化浓缩物,以得到白色粉末状标题化合物(306mg, 49%)。[α]_D=+22°(c=8.5mg/mL, 50%DCM于MeOH中, 26℃)。针对C₂₀H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 416.2;实验值: 417.4[M+H]。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.77(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.24(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 4.33-4.23(m, 1H), 4.16-4.10(m, 1H), 3.87(dd, J=5.2和14.0Hz, 1H), 3.47-3.39(m, 1H), 3.25-3.10(m, 1H), 3.02-2.87(m, 1H), 2.54-2.40(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.58-1.47(m, 1H)。

[0624] 实例1.6a. (+)-R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯(E1-8.2a)

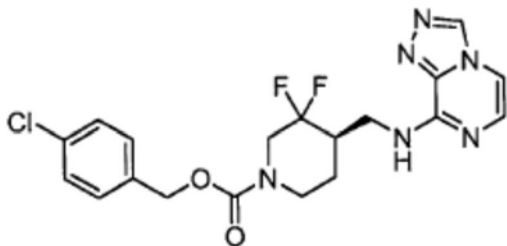
[0625]



[0626] 向R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(184mg, 0.44mmol)于DCM/MeOH(12mL/4mL)中的溶液中添加甲磺酸(43mg, 0.44mmol)。在rt下搅拌1h后,浓缩混合物,以得到白色粉末状标题化合物(191mg, 84%)。[α]_D=+11.2°(c=10mg/mL, 50%DCM于MeOH中, 26℃)。针对C₂₀H₂₂F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 416.2;实验值: 417.5[M+H]。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.03(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.24(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 4.37-4.27(m, 1H), 4.20-4.13(m, 1H), 3.94(dd, J=5.2和14.0Hz, 1H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.24-3.10(m, 1H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.56-2.44(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.61-1.50(m, 1H)。

[0627] 实例1.7.R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氯苄基酯(E1-1.3)

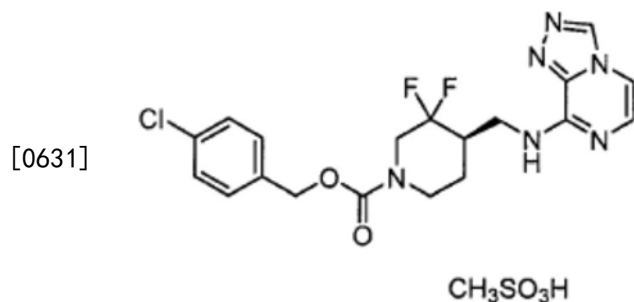
[0628]



[0629] 向4-氯苄醇(115mg, 0.81mmol)和碳酸双-(2,5-二氧代基吡咯烷-1-基)酯(207mg, 0.81mmol)于乙腈(3.0mL)和CH₂Cl₂(3.0mL)中的搅拌溶液中添加4-二甲基氨基吡啶(49mg,

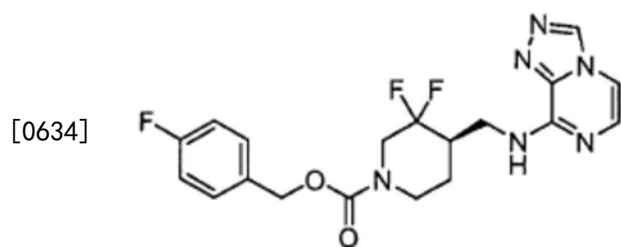
0.40mmol) 并将混合物在室温下搅拌2h。添加MeCN (2mL) 和TEA (0.3mL, 2.2mmol) 中的N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸盐(280mg, 0.73mmol) 并在室温下将所得混合物搅拌1小时。然后用乙酸乙酯(5mL) 稀释混合物并用水、盐水洗涤有机相, 经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(DCM/MeOH=50/1) 纯化残余物, 以得到浅黄色粉末状标题化合物(190mg, 59%)。针对C₁₉H₁₉ClF₂N₆O₂计算的MS (ESI): 436.1, 438.1; 实验值: 437.4, 439.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.08 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.32 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.27-3.07 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.65-2.47 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H)。

[0630] 实例1.7a. R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氯苄基酯甲磺酸酯(E1-1.3a))



[0632] 在rt下向R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氯苄基酯(99mg, 0.23mmol) 于MeOH (2.0mL) 中的搅拌溶液中添加CH₃SO₃H (22mg, 0.23mmol)。在搅拌30min后, 浓缩混合物, 以得到灰白色粉末状标题化合物(116mg, 96%)。针对C₁₉H₁₉ClF₂N₆O₂计算的MS (ESI): 436.1, 438.4; 实验值: 437.4, 439.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H)。

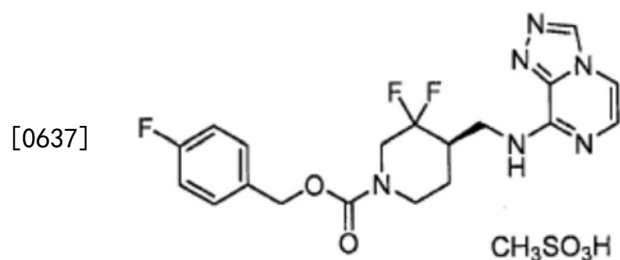
[0633] 实例1.8. R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氟苄基酯(E1-1.4))



[0635] 在环境温度下向4-氟苄醇(300mg, 2.38mmol) 于DCM-MeCN (1:1v/v, 10mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸N,N'-二琥珀酰亚胺基酯(610mg, 2.38mmol) 和DMAP (145mg, 1.19mmol)。逐渐获得澄清溶液, 并将混合物在室温下搅拌1h。然后添加三乙胺(1.0mL, 7.1mmol), 随后添加乙腈(3mL) 中的R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺TFA盐(780mg, 2.14mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1hr且在真空中浓缩混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水、盐水洗涤有机相, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。通过在硅胶上管

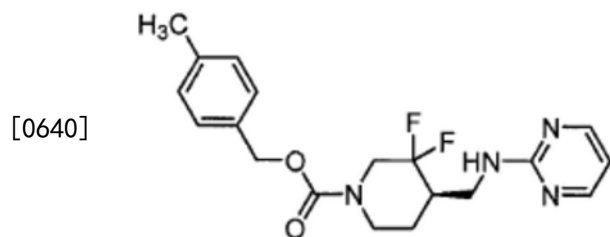
柱色谱(乙酸乙酯)纯化浓缩物,以得到物灰白色粉末状标题化合(446mg,50%)。针对 $C_{19}H_{19}F_3N_6O_2$ 计算的MS (ESI):420.2;实验值:421.5[M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.04 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.51-6.51 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54-4.10 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H)。

[0636] 实例1.8a.R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氟苄基酯甲磺酸酯(E1-1.4a)

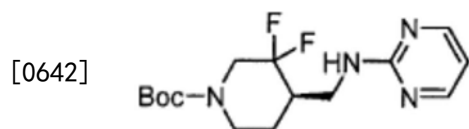


[0638] 在室温下向R-4-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)-甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氟苄基酯(446mg,1.06mmol)于DCM/MeOH(6mL,1:1)中的搅拌溶液中添加甲磺酸(102mg,1.06mmol)。在搅拌30min后,浓缩混合物。用乙醚洗涤所获得的固体,以得到浅褐色固体状标题化合物(510mg,93%)。针对 $C_{19}H_{19}F_3N_6O_2$ 计算的MS (ESI):420.2;实验值:421.5[M+H]。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)。

[0639] 实例1.9.(+)-R-3,3-二氟-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E1-22.2)



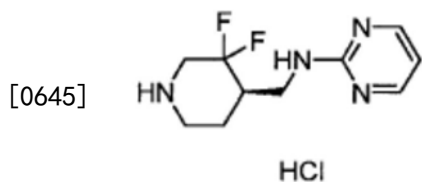
[0641] 步骤1:R-3,3-二氟-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0643] 在密封管中在搅拌下将2-氯嘧啶(206mg,1.8mmol)、R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(500mg,1.8mmol)和DIPEA(0.63mL,3.6mmol)于n-BuOH(5mL)中的溶液加热到95℃并过夜。使混合物冷却到rt并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水和盐水洗涤有机相。经硫酸钠干燥有机相并在真空中浓缩。用己烷和乙酸乙酯(1.5mL+5mL)处理浓缩物。过滤所得悬浮液,以得到灰白色粉末状标题化合物(420mg,71%)。针对 $C_{15}H_{22}F_2N_4O_2$ 计算的MS (ESI):328.2;实验值:329.3[M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.55 (t, J=4.8Hz, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.45-4.03 (m, 2H), 3.82-3.75 (m,

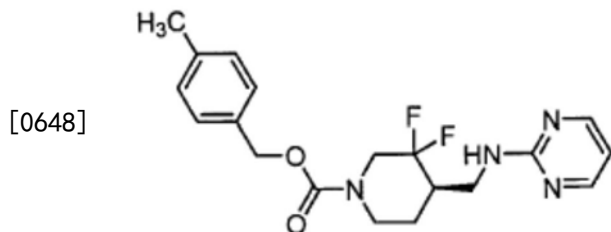
1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.06-2.67 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0644] 步骤2: R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)嘧啶-2-胺盐酸盐



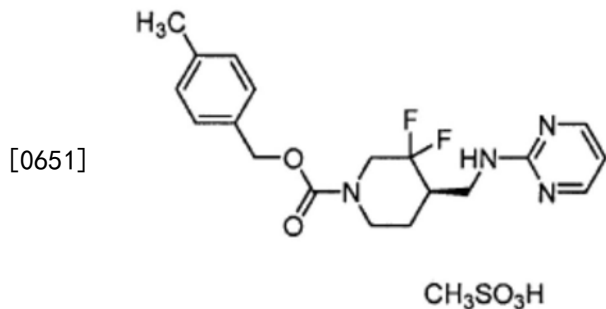
[0646] 在室温下向R-3,3-二氟-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(410mg, 1.24mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加2N甲醇HCl(7mL)。在环境温度下搅拌过夜后,在真空中浓缩混合物,以得到标题化合物(285mg, 76%),其直接用于下一步骤中。针对 $C_{10}H_{14}F_2N_4$ 计算的MS(ESI): 228.1; 实验值: 229.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.95-8.43 (m, 2H), 7.10 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.03 (dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.68 (dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H)。

[0647] 步骤3: (+)-R-3,3-二氟-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



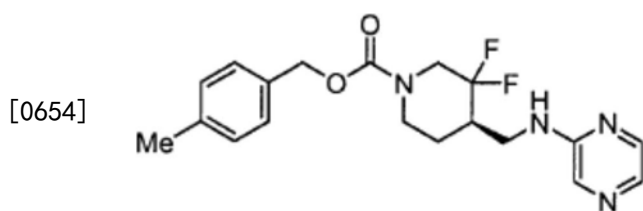
[0649] 向4-甲基苄醇(199mg, 1.62mmol)于DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加CDI(263mg, 1.62mmol)。在rt下搅拌1h后,添加(3,3-二氟-哌啶-4-基甲基)-嘧啶-2-基-胺二盐酸盐(285mg, 0.95mmol),并在80℃下将反应混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用水和盐水洗涤有机相。将有机层经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/EtOAc=1:1)纯化浓缩物,以得到白色粉末状标题化合物(135mg, 38%)。[α]_D=+10.5°(c=3.7mg/mL, MeOH, 26℃)。针对 $C_{19}H_{22}F_2N_4O_2$ 计算的MS(ESI): 376.2; 实验值: 377.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.55 (t, J=4.8Hz, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.57-4.10 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.12-2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H)。

[0650] 实例1.9a. R-3,3-二氟-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯(E1-22.2a)

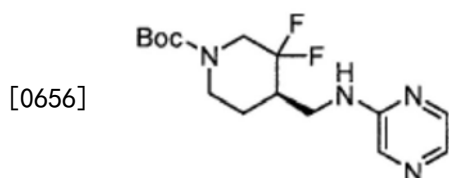


[0652] 在rt下向 (+)-R-3,3-二氟-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(123mg, 0.33mmol) 于MeOH (2.0mL) 中的搅拌溶液中添加CH₃SO₃H (32mg, 0.33mmol)。在搅拌30min后, 浓缩混合物, 以得到灰白色粉末状标题化合物(150mg, 97%)。针对C₁₉H₂₂F₂N₄O₂计算的MS (ESI): 376.2; 实验值: 377.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.90-8.40 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.00 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.91 (dd, J=5.6和14.0Hz, 1H), 3.57 (dd, J=7.6和14.0Hz, 1H), 3.27-3.08 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H)。

[0653] 实例1.10. R-3,3-二氟-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯 (E1-21.2)

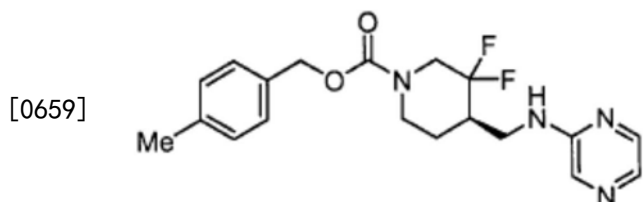


[0655] 步骤1: R-3,3-二氟-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲叔丁基酯



[0657] 在130℃下在搅拌下将R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.80mmol)、2-溴吡啶(140mg, 0.88mmol)和DIPEA(0.42mL, 2.40mmol)于NMP(6mL)中的混合物加热过夜。使混合物冷却到rt, 并用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤有机相, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化浓缩物, 以得到黄色油状标题化合物(196mg, 50%)。针对C₁₅H₂₂F₂N₄O₂计算的MS (ESI): 328.2; 实验值: 329.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J=2.8和1.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.04-2.70 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

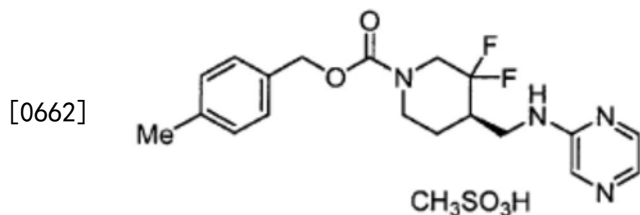
[0658] 步骤2: R-3,3-二氟-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



[0660] 在室温下向R-3,3-二氟-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(196mg, 0.59mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在搅拌30min后, 浓缩混合物, 以得到黄色油状粗制产物R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)吡啶-2-胺三氟乙酸盐, 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。在室温下向粗制R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)吡啶-2-胺三氟乙酸盐于MeCN(6mL)中的溶液中添加三乙胺(0.8mL, 5.8mmol)和碳酸2,5-二氧代基环戊基酯4-甲基苄基酯(386mg, 1.44mmol)。在搅拌1hr后, 用EtOAc稀释混合物。用水、盐

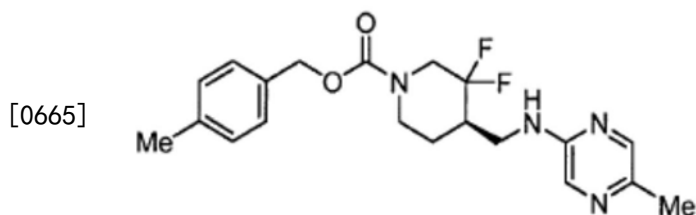
水洗涤有机相,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(100%EtOAc)纯化浓缩物,以得到黄色油状标题化合物(167mg,52%)。针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 计算的MS(ESI):376.2;实验值:377.5[M+H]。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.97(dd,J=2.8和1.2Hz,1H),7.88(d,J=1.2Hz,1H),7.64(d,J=2.8Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),7.17(d,J=8.0Hz,2H),5.09(s,2H),4.31-4.21(m,1H),4.17-4.07(m,1H),3.76(dd,J=14.0和5.2Hz,1H),3.35(dd,J=14.0和5.2Hz,1H),3.27-2.85(m,2H),2.44-2.34(m,1H),2.33(s,3H),1.96-1.85(m,1H),1.54-1.43(m,1H)。

[0661] 实例1.10a.R-3,3-二氟-4-((吡嗪-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯(E1-21.2a)

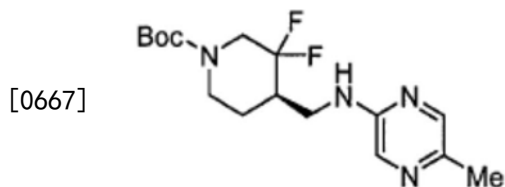


[0663] 向R-3,3-二氟-4-((吡嗪-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(118mg,0.31mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加甲磺酸(27mg,0.28mmol)。在rt下搅拌1h后,浓缩混合物,以得到黄色粉末状标题化合物(127mg,87%)。针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 计算的MS(ESI):376.2;实验值:377.4[M+H]。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.6(dd,J=2.8和1.2Hz,1H),8.23(d,J=1.2Hz,1H),7.85(d,J=2.8Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),7.17(d,J=8.0Hz,2H),5.09(s,2H),4.40-4.27(m,1H),4.22-4.14(m,1H),3.85(dd,J=14.0和5.2Hz,1H),3.49(dd,J=14.0和5.2Hz,1H),3.30-2.90(m,2H),2.72(s,3H),2.55-2.36(m,1H),2.33(s,3H),1.99-1.89(m,1H),1.60-1.47(m,1H)。

[0664] 实例1.11.R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)-甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E1-21.26)



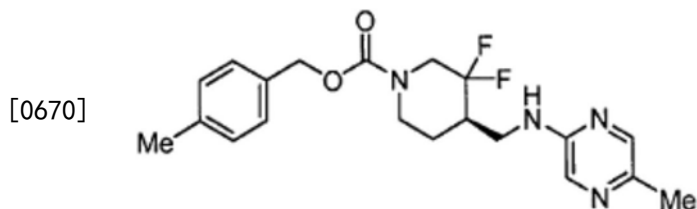
[0666] 步骤1:R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0668] 向R-4-(氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(188mg,0.75mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加2-氯-5-甲基吡嗪(100mg,0.78mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (21mg,0.02mmol)、Xantphos(23mg,0.04mmol)和 Cs_2CO_3 (329mg,1.0mmol)。在 N_2 下将混合物加热到90℃。在搅拌过夜后,用乙酸乙酯处理反应溶液。用水、盐水洗涤有机相,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化残余物,以得到浅黄色粉

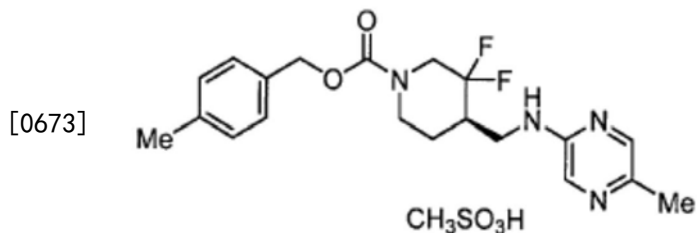
末状标题化合物 (115mg, 45%)。针对 $C_{16}H_{24}F_2N_4O_2$ 计算的MS (ESI): 342.2; 实验值: 343.4 [M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.48-4.04 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0669] 步骤2: R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)-甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



[0671] 在室温下向R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (115mg, 0.34mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液中添加TFA (1mL)。在搅拌30min后, 浓缩混合物, 以得到黄色油状R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-5-甲基吡嗪-2-胺三氟乙酸盐, 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。在室温下向粗制R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-5-甲基吡嗪-2-胺三氟乙酸盐于MeCN (4mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1mL) 和碳酸2,5-二氧化基环戊基酯4-甲基苄基酯 (98mg, 0.37mmol)。在搅拌1hr后, 用EtOAc稀释混合物。用水、盐水洗涤有机相, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱 (乙酸乙酯/己烷=2/1) 纯化浓缩物, 以得到浅黄色粉末状标题化合物 (61mg, 46%)。针对 $C_{20}H_{24}F_2N_4O_2$ 计算的MS (ESI): 390.2; 实验值: 391.2 [M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.49-4.16 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H)。

[0672] 实例1.11a. R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)甲基)-哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯 (E1-21.26a)

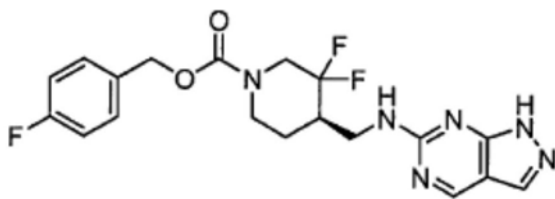


[0674] 向R-3,3-二氟-4-((5-甲基吡嗪-2-基氨基)-甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯 (54mg, 0.138mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加MeOH中的甲磺酸 (0.14mL, 1.0M, 0.14mmol)。在rt下搅拌15min后, 浓缩混合物, 以得到浅黄色粉末状标题化合物 (127mg, 87%)。针对 $C_{20}H_{24}F_2N_4O_2$ 计算的MS (ESI): 390.2; 实验值: 391.2 [M+H]。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J=14.0 and 5.6Hz, 1H), 3.46 (dd, J=14.0 and 5.6Hz, 1H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)。

[0675] 实例1.12. R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲

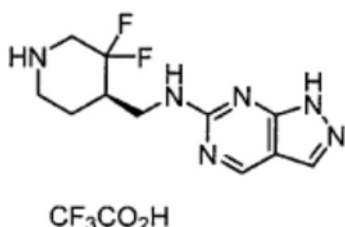
酸4-氟苄基酯(E1-8.4)

[0676]



[0677] 步骤1: R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺三氟乙酸盐

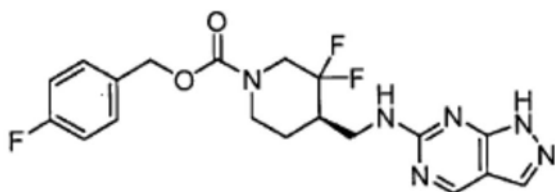
[0678]



[0679] 在室温下向R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(340mg, 0.92mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。在搅拌30min后,浓缩混合物,以得到浅黄色油状标题化合物,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0680] 步骤2: R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-氟苄基酯

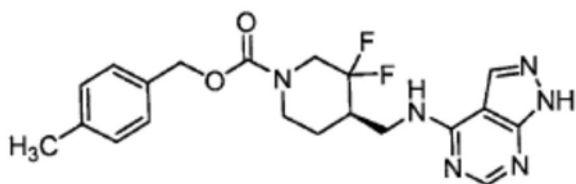
[0681]



[0682] 向来自先前步骤的R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺三氟乙酸盐(约0.92mmol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加三乙胺(0.6mL, 4.6mmol),随后添加碳酸2,5-二氧化基吡咯烷-1-基酯4-氟苄基酯(296mg, 1.10mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释混合物,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(160mg, 对于两个步骤来说为41%)。针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 计算的MS(ESI): 420.2; 实验值: 421.4[M+H]。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.77(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.12-7.05(m, 2H), 5.12(s, 2H), 4.33-4.21(m, 1H), 4.16-4.10(m, 1H), 3.86(dd, $J=13.6$ 和 4.4Hz , 1H), 3.50-3.43(m, 1H), 3.25-2.85(m, 2H), 2.54-2.40(m, 1H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.58-1.47(m, 1H)。

[0683] 实例1.13. R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(E1-6.2)

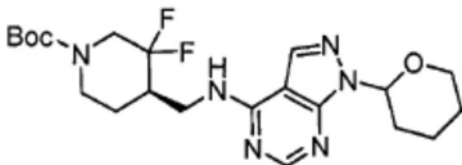
[0684]



[0685] 步骤1: R-4-((1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲

酸叔丁基酯

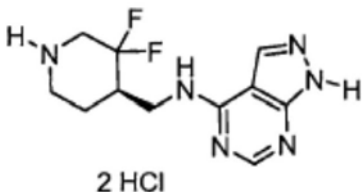
[0686]



[0687] 向R-4-((氨基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯(600mg, 2.4mmol)于n-BuOH (5mL)中的搅拌溶液中添加4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(571mg, 2.4mmol)和DIPEA(0.84mL, 4.8mmol)。在氮下将混合物加热到100℃并保持13小时。使反应混合物冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中并将有机相用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化浓缩物,以得到黄色粉末状标题化合物(800mg, 80%)。针对C₂₁H₃₀F₂N₆O₃计算的MS(ESI): 452.2;实验值:453.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.42(s, 1H), 7.95(s, 1H), 5.98-5.95(m, 1H), 5.81-5.60(brs, 1H), 4.49-4.09(m, 3H), 3.99-3.87(m, 1H), 3.83-3.76(m, 2H), 3.06-2.67(m, 2H), 2.63-2.53(m, 1H), 2.40-2.23(m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.96-1.92(m, 1H), 1.93-1.54(m, 6H), 1.47(s, 9H)。

[0688] 步骤2:R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐

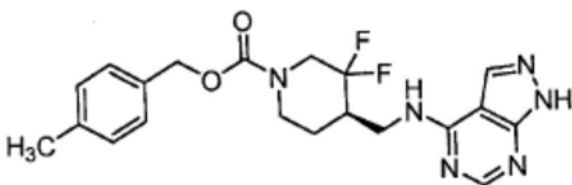
[0689]



[0690] 在室温下将R-3,3-二氟-4-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.80g, 1.76mmol)溶解于甲醇HCl溶液(2N, 15mL)中。在搅拌过夜后,在减压下浓缩所得反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(600mg, 99%),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。针对C₁₁H₁₄F₂N₆计算的MS(ESI): 268.1;实验值:269.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.72(s, 1H), 8.64(s, 1H), 4.19(dd, J=14.0和5.6Hz, 1H), 3.90(dd, J=14.0和5.6Hz, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.24-3.18(m, 1H), 2.93-2.78(m, 1H), 2.35-2.29(m, 1H), 1.94-1.84(m, 1H)。

[0691] 步骤3:R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯

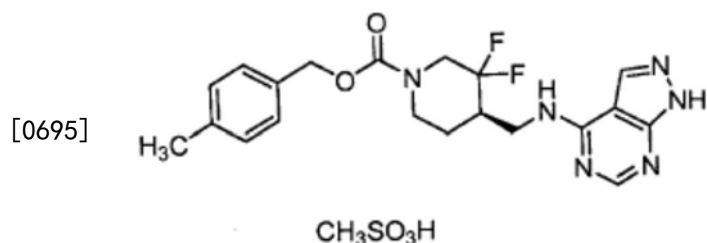
[0692]



[0693] 向R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐(400mg, 1.17mmol)和TEA(0.37mL, 2.6mmol)于MeCN(15mL)和DMF(4mL)溶剂混合物中的搅拌溶液中添加碳酸2,5-二氧化基吡咯烷-1-基酯4-甲基苄基酯(307mg, 1.17mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时且然后用乙酸乙酯(50mL)稀释。用水、盐水洗涤有机相,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(DCM/MeOH=35/1)纯化残余物,以得到

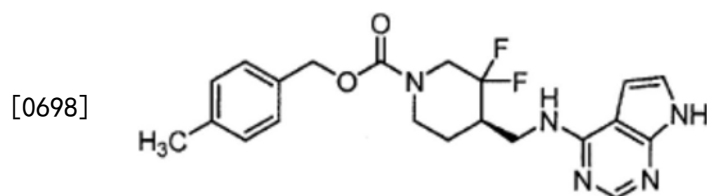
黄色粉末状标题化合物 (250mg, 51%)。针对 $C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$ 计算的MS (ESI): 416.2; 实验值: 417.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.38-4.26 (brs, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H)。

[0694] 实例1.13a. (+)-R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯甲磺酸酯 (E1-6.2a)

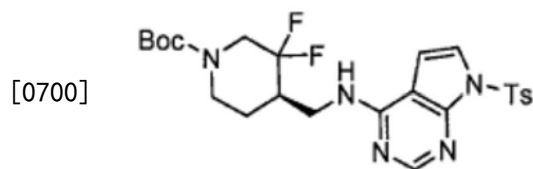


[0696] 向R-4-((1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯 (230mg, 0.55mmol) 于DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加甲磺酸 (53mg, 0.55mmol) 于甲醇 (3mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min。蒸发溶剂, 并将由此获得的固体与乙醚 (10mL) 一起研磨并过滤, 从而得到黄色粉末状标题化合物 (270mg, 95%)。[α]_D = +13.5 (c = 10mg/mL, MeOH, 20°C)。针对 $C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$ 计算的MS (ESI): 416.2; 实验值: 417.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H)。

[0697] 实例1.14. (+)-R-4-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯 (E1-7.2)



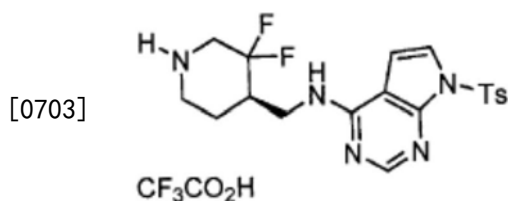
[0699] 步骤1: R-3,3-二氟-4-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0701] 在氮气氛下将4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (615mg, 1.99mmol)、R-4-(胺基甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (600mg, 2.39mmol) 和DIPEA (0.66mL, 3.99mmol) 于n-BuOH (8mL) 中的混合物加热到130°C并过夜。使混合物冷却到rt并在真空中浓缩。将浓缩物分配到乙酸乙酯与水中。用水、盐水洗涤有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱 (己烷/EtOAc = 3/2) 纯化残余物, 以得到灰白色粉末状标题化合

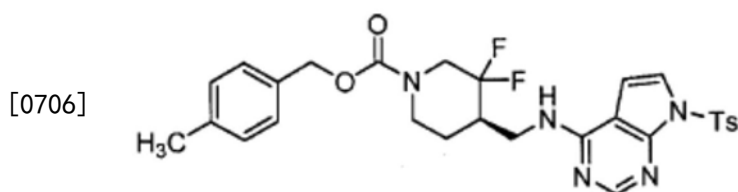
物(850mg, 82%)。针对 $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S$ 计算的MS (ESI): 521.2; 实验值: 522.5 [M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.02-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0702] 步骤2: R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐



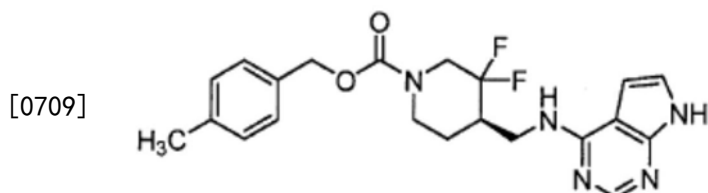
[0704] 向R-3,3-二氟-4-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(850mg, 1.63mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(4mL)。将所得溶液在室温下搅拌30min且然后在真空下浓缩,从而得到标题化合物(2.19g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。针对 $C_{19}H_{21}F_2N_5O_2S$ 计算的MS (ESI): 421.1; 实验值: 422.7 [M+H]。

[0705] 步骤3: R-3,3-二氟-4-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



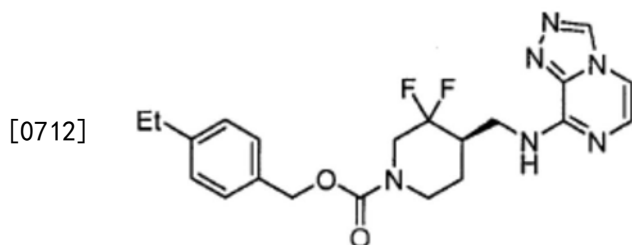
[0707] 将粗制R-N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐(2.19g, 约1.6mmol)溶解于乙腈(9mL)中,随后添加三乙胺(1.2mL, 8.16mmol)。然后,添加碳酸2,5-二氧化基环戊基酯4-甲基苄基酯(515mg, 1.95mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,并将浓缩物溶解于乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机相,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/EtOAc=3/2)纯化残余物,以得到白色粉末状标题化合物(847mg, 80%)。针对 $C_{28}H_{29}F_2N_5O_4S$ 计算的MS (ESI): 569.2; 实验值: 570.5 [M+H]。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.55-4.10 (m, 2H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H)。

[0708] 步骤4: (+)-R-4-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯



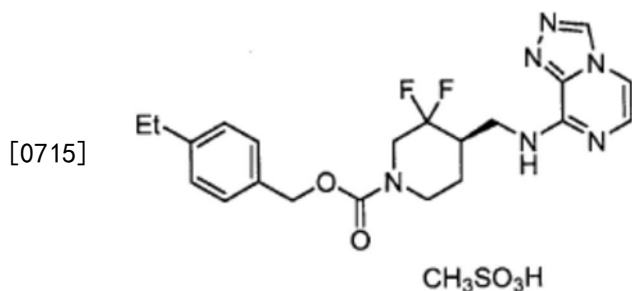
[0710] 向R-3,3-二氟-4-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸4-甲基苄基酯(777mg, 1.36mmol)于THF(8mL)中的溶液中添加50%NaOH水溶液(2mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜并在真空下浓缩以去除THF溶剂。在冰水浴冷却下用HCl(6N)将残余溶液调节到pH=9。用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(己烷/丙酮=1/1)纯化残余物,以得到浅褐色粉末状标题化合物(390mg, 70%)。[α]_D²⁰=+22.5°(c=10mg/mL, MeOH, 26°C)。针对C₂₁H₂₃F₂N₅O₂计算的MS(ESI): 415.2; 实验值: 416.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.08-9.98(brs, 1H), 8.34(s, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07(d, J=2.7Hz, 1H), 6.37(d, J=2.7Hz, 1H), 5.31-5.25(m, 1H), 5.14-5.07(s, 2H), 4.56-4.10(m, 2H), 3.98-3.89(m, 1H), 3.88-3.77(m, 1H), 3.12-2.93(m, 1H), 2.91-2.77(m, 1H), 2.45-2.28(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.70-1.56(m, 1H)。

[0711] 实例1.15. R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-乙基苄基酯(E1-1.5))



[0713] 向先前所描述的粗制N-((3,3-二氟哌啶-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺三氟乙酸盐(373mg, 约1.0mmol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加TEA(0.7mL, 5.05mmol), 随后添加碳酸2,5-二氧化基吡咯烷-1-基酯4-乙基苄基酯(335.8mg, 1.21mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释混合物,并且用水、盐水洗涤有机相,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过在硅胶上管柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(302mg)。针对C₂₁H₂₄F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 430.2; 实验值: 431.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.08(s, 1H), 7.69(d, J=4.8Hz, 1H), 7.32(d, J=4.8Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 7.19(d, J=8.0Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 4.37-4.26(m, 1H), 4.19-4.11(m, 1H), 3.98(dd, J=14.0和5.2Hz, 1H), 3.62(dd, J=14.0和8.4Hz, 1H), 3.27-3.07(m, 1H), 3.07-2.88(m, 1H), 2.64(q, J=7.6Hz, 2H), 2.59-2.48(m, 1H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.61-1.51(m, 1H), 1.22(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0714] 实例1.15a. (+)-R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸4-乙基苄基酯甲磺酸酯(E1-1.5a))



[0716] 在rt下向R-4-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基氨基)-甲基)-3,3-二氟哌啶-

1-甲酸4-乙基苄基酯(302mg, 0.70mmol)于MeOH/DCM(4.0mL, v/v=1:1)中的搅拌溶液中添加CH₃SO₃H(68mg, 0.70mmol)于甲醇(1mL)中的溶液。在搅拌30min后, 浓缩混合物, 以得到灰白色粉末状产物(335mg, 90.6%)。[α]_D=+2.4°(c=10mg/mL, MeOH, 23℃)。针对C₂₁H₂₄F₂N₆O₂计算的MS(ESI): 430.2; 实验值: 431.5[M+H]。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.32(s, 1H), 7.95(d, J=5.6Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0Hz, 2H), 7.24(d, J=5.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 4.45-4.36(m, 1H), 4.24-4.20(m, 1H), 4.04-3.99(m, 1H), 3.71-3.66(m, 1H), 3.25-2.93(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.68-2.60(m, 3H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.22(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0717] 实例1.16(R)-XVIa的单晶X射线衍射(SCXRD)

[0718] 在配备有牛津低温系统柯博拉(Oxford Cryosystems Cobra)冷却装置的牛津衍射超新星双源, 零铜, 阿特拉斯CCD衍射仪(Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD diffractometer)上收集数据。使用CuKα辐射收集数据。通常使用SHELXS或SHELXD程序解析结构且利用作为布鲁克(Bruker)AXS SHELXTL套件(V6.10)的一部分的SHELXL程序精修。除非另有说明, 否则附接到碳的氢原子是按几何方式放置且容许利用引导式各向同性位移参数(riding isotropic displacement parameter)进行精修。附接到杂原子的氢原子位于差分傅里叶合成(difference Fourier synthesis)中且使其利用各向同性位移参数自由精修。

[0719] 通过在室温下缓慢蒸发使(R)-XVIa的试样从2-甲基-1-丙醇(400μL, 40vol.)重结晶(约10mg)。用于通过单晶X射线衍射分析的具有充足大小和质量的晶体经分离具有大约尺寸0.20×0.15×0.10mm。

[0720] 在100K下在斜方系统、空间群P2₁2₁2₁中测定结构, 并且最终R1[I>σ2(I)]=4.52%。所有结构数据的综述均可参见表A到D。所述化合物经鉴别为(R)-XVIa的非溶剂合物形式。

[0721] 表A. (R)-XVIa的试样和晶体数据。

	结晶溶剂	2-甲基-1-丙醇	
	结晶方法	缓慢蒸发	
	经验式	$C_{22}H_{28}F_2N_2O_5$	
	式量	438.46	
	温度	100(2) K	
	波长	1.54178 Å	
	晶体大小	$0.200 \times 0.150 \times 0.100$ mm	
	晶体习性	无色棱柱	
[0722]	晶系	斜方	
	空间群	$P2_12_12_1$	
	晶胞尺寸	$a = 5.47256(9)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
		$b = 11.73866(17)$ Å	$\beta = 90^\circ$
		$c = 34.1360(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
	体积	$2192.91(6)$ Å ³	
	Z	4	
	密度(经计算)	1.328 Mg/m ³	
	吸收系数	0.886 mm ⁻¹	
	F(000)	928	
[0723]	表B. 针对 (R) -XVIa的数据收集和结构精修。		
	衍射仪	超新星, 双源, 零 Cu, 阿特拉斯	
	辐射源	超新星(Cu) X 射线源, CuK α	
[0724]	数据收集方法	ω 扫描	
	数据收集的 θ 范围	8.941 到 74.419°	
	指数范围	$-6 \leq h \leq 6, -14 \leq k \leq 14, -42 \leq l \leq 42$	

	所收集反射点	43577
	独立反射点	4457 [R(int) = 0.0698]
	独立反射点的覆盖	99.4 %
	检查反射点的变化	n/a
	吸收校正	从等效值的半经验校正
	最大和最小透射	1.00000 和 0.56116
	结构解析技术	直接法
	结构解析程序	SHELXTL (谢尔德里克(Sheldrick), 2013)
	精修技术	F^2 上的全矩阵最小平方
	精修程序	SHELXTL (谢尔德里克, 2013)
	最小化函数	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
[0725]	数据/限制/参数	4457 / 0 / 283
	F^2 拟合优度	1.082
	Δ/σ_{\max}	0.001
	最终 R 指数	
	4253 数据; $I > 2 \sigma(I)$	R1 = 0.0452, wR2 = 0.1191
	所有数据	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1207
	加权方案	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0637P)^2 + 0.8591P]$ 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
	绝对结构参数	-0.04(6)
	消光系数	n/a
	最大衍射峰值和谷值	0.259 和 -0.189 eÅ ⁻³

[0726] 表C. (R) -XVIa的原子坐标和等效各向同性原子位移参数(Å²)。U (eq) 定义为正交化 U_{ij} 张量的踪迹的三分之一。

		x/a	y/b	z/c	U(eq)
[0727]	F1	0.7976(4)	0.47723(15)	0.84220(6)	0.0440(4)
	F2	1.1649(4)	0.49906(16)	0.86598(5)	0.0464(5)
	O1	0.7099(5)	0.31705(19)	0.73129(6)	0.0410(5)
	O2	0.8636(4)	0.49684(18)	0.73493(6)	0.0395(5)

	O3	1.0565(4)	0.12527(18)	0.91034(6)	0.0345(5)
	O4	0.4735(4)	0.32754(17)	0.95057(7)	0.0388(5)
	O5	0.4084(4)	0.17168(17)	0.98667(6)	0.0344(4)
	N1	0.9942(6)	0.3583(2)	0.77608(7)	0.0429(7)
	N2	0.7173(4)	0.16508(18)	0.94441(6)	0.0262(4)
	C1	0.5884(6)	0.3317(3)	0.69316(8)	0.0376(7)
	C2	0.4246(6)	0.4362(3)	0.69245(12)	0.0496(8)
	C3	0.7802(6)	0.3375(5)	0.66140(10)	0.0594(11)
	C4	0.4369(8)	0.2240(3)	0.68976(11)	0.0523(9)
	C5	0.8538(6)	0.3995(2)	0.74621(8)	0.0339(6)
	C6	1.1272(7)	0.4357(3)	0.80100(9)	0.0390(7)
	C7	1.0279(6)	0.4298(2)	0.84224(8)	0.0341(6)
	C8	1.0144(5)	0.3107(2)	0.85927(8)	0.0299(5)
[0728]	C9	0.8847(7)	0.2319(2)	0.83005(9)	0.0381(7)
	C10	0.9968(8)	0.2401(3)	0.78948(9)	0.0468(9)
	C11	0.8919(6)	0.3113(2)	0.89942(8)	0.0346(6)
	C12	0.9000(5)	0.1951(2)	0.91797(7)	0.0287(5)
	C13	0.5282(5)	0.2322(2)	0.95928(8)	0.0299(6)
	C14	0.5338(5)	0.0654(2)	0.99436(8)	0.0311(6)
	C15	0.6961(5)	0.0475(2)	0.95830(7)	0.0258(5)
	C16	0.5776(5)	-0.0257(2)	0.92593(7)	0.0278(5)
	C17	0.5697(5)	-0.1508(2)	0.93511(7)	0.0251(5)
	C18	0.7557(5)	-0.2228(2)	0.92237(7)	0.0289(5)
	C19	0.7448(5)	-0.3390(2)	0.92911(9)	0.0350(6)
	C20	0.5484(6)	-0.3857(2)	0.94909(9)	0.0366(7)
	C21	0.3642(5)	-0.3151(3)	0.96252(9)	0.0351(6)
	C22	0.3740(5)	-0.1989(2)	0.95534(8)	0.0299(5)

[0729] 表D. (R) -XVIa的各向异性原子位移参数(\AA^2)。

[0730] 各向异性原子位移因子指数采取以下形式：

[0731] $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+\dots+2hka^*b^*U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
[0732]						
F1	0.0490(11)	0.0289(9)	0.0540(10)	0.0059(7)	0.0020(9)	0.0083(8)

	F2	0.0640(13)	0.0364(9)	0.0388(9)	-0.0027(7)	-0.0061(9)	-0.0202(9)
	O1	0.0562(13)	0.0333(11)	0.0336(10)	0.0030(8)	-0.0078(10)	-0.0040(10)
	O2	0.0410(12)	0.0331(11)	0.0443(11)	0.0104(9)	-0.0017(9)	0.0000(9)
	O3	0.0300(10)	0.0330(10)	0.0404(10)	0.0050(8)	0.0049(8)	0.0074(8)
	O4	0.0386(11)	0.0234(9)	0.0545(12)	-0.0019(9)	0.0059(10)	0.0071(9)
	O5	0.0357(10)	0.0268(10)	0.0407(10)	-0.0032(8)	0.0088(8)	0.0023(9)
	N1	0.069(2)	0.0284(12)	0.0314(12)	0.0003(9)	-0.0113(12)	-0.0010(13)
	N2	0.0277(10)	0.0208(10)	0.0302(10)	-0.0009(8)	0.0004(8)	0.0033(9)
	C1	0.0307(14)	0.0498(18)	0.0324(13)	0.0041(12)	-0.0014(11)	0.0035(14)
	C2	0.0293(16)	0.054(2)	0.066(2)	0.0023(17)	-0.0032(15)	0.0043(15)
	C3	0.0282(15)	0.115(4)	0.0351(16)	-0.0011(19)	-0.0024(12)	0.008(2)
	C4	0.058(2)	0.049(2)	0.0497(18)	-0.0038(15)	-0.0136(17)	-0.0017(18)
	C5	0.0416(16)	0.0313(14)	0.0289(13)	0.0023(10)	0.0036(11)	0.0043(12)
	C6	0.0492(18)	0.0319(15)	0.0357(14)	0.0021(11)	-0.0038(13)	-0.0055(14)
	C7	0.0411(16)	0.0257(13)	0.0356(14)	-0.0023(11)	-0.0062(12)	-0.0054(12)
[0733]	C8	0.0338(13)	0.0253(12)	0.0306(12)	0.0002(10)	-0.0041(10)	0.0006(11)
	C9	0.0512(18)	0.0211(13)	0.0421(15)	0.0027(11)	-0.0147(13)	-0.0042(13)
	C10	0.078(2)	0.0274(14)	0.0349(14)	-0.0014(11)	-0.0172(16)	0.0040(16)
	C11	0.0420(15)	0.0245(13)	0.0371(14)	0.0017(10)	0.0039(12)	0.0027(12)
	C12	0.0282(12)	0.0276(13)	0.0303(12)	-0.0008(10)	-0.0018(10)	0.0021(11)
	C13	0.0298(13)	0.0234(13)	0.0366(13)	-0.0062(10)	0.0025(10)	-0.0001(11)
	C14	0.0363(14)	0.0260(12)	0.0311(12)	-0.0032(10)	0.0016(11)	-0.0003(11)
	C15	0.0285(12)	0.0214(12)	0.0277(11)	-0.0018(9)	-0.0026(10)	0.0031(10)
	C16	0.0313(13)	0.0246(12)	0.0277(11)	-0.0017(10)	-0.0038(10)	0.0026(11)
	C17	0.0260(12)	0.0251(12)	0.0242(11)	-0.0035(9)	-0.0039(9)	0.0006(10)
	C18	0.0263(13)	0.0302(13)	0.0303(12)	-0.0040(10)	0.0006(10)	0.0001(11)
	C19	0.0334(15)	0.0282(14)	0.0433(15)	-0.0058(12)	-0.0059(12)	0.0078(11)
	C20	0.0428(16)	0.0230(13)	0.0441(16)	0.0014(11)	-0.0124(13)	-0.0023(12)
	C21	0.0308(13)	0.0342(14)	0.0404(14)	0.0004(11)	-0.0018(11)	-0.0086(12)
	C22	0.0238(12)	0.0316(14)	0.0342(13)	-0.0045(10)	-0.0010(10)	-0.0006(11)

[0734] 不对称单元含有 (R) -XVIa 的单一完全有序分子。在 50% 机率水准下显示非氢原子的各向异性原子位移椭圆体。以任意小半径展示氢原子 (图 11)。对于如在 R 构型中利用 C8 和 C15 呈现的结构, 弗拉克 (Flack) 参数 = -0.04 (6) (帕森斯 (Parsons) 和弗拉克, 结晶学报 (Acta Cryst.) 2004, A60, s61)。对于在 S 构型中具有 C8 和 C15 的反转结构, 弗拉克参数 = 1.04 (6)。使用关于贝弗特 (Bijvoet) 差异的贝氏统计学 (Bayesian statistics) 确定绝对结构 (霍夫特 (Hoof) 等人, 应用结晶学杂志 (J. Appl. Cryst.), 2008, 41, 96-103), 揭露所呈

现绝对结构正确的机率为1.000,而绝对结构是外消旋体或错误的机率均为0.000。借助此程序算得弗拉克当量及其不确定度为-0.01 (5)。计算是基于1853个贝弗特对以及100%的覆盖率。基于弗拉克参数、贝氏统计分析和C15的对掌性为R的先验知识,绝对立体化学。

[0735] 实例2.分析。

[0736] 实例2.1.NR2B拮抗剂活性。

[0737] 根据先前所描述的标准方法建立分别稳定表达经克隆人类NR1/NR2B和NR1/NR2A的HEK293细胞系(汉森(Hansen)等人,组合化学与高通量筛选(Comb.Chem High Throughput Screen),11:304,2008)。在所述细胞上利用谷氨酸盐作为激动剂和甘氨酸协同激动剂活化NMDA受体的NR2A或NR2B亚型引起钙流入,此可利用荧光指示剂Fluo-4监测。已实施基于细胞的分析来通过测量荧光变化评估化合物对NR2A和NR2B受体的效应(汉森等人,组合化学与高通量筛选,11:304,2008)。

[0738] 在37℃下在增湿CO₂培育箱中在补充有10%胎牛血清(FBS)(海克隆(Hyclone))、10μM MK801(西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich))和50μM AP-5(特克瑞斯(Tocris))的DMEM中培养稳定表达NR2A或NR2B受体的HEK293细胞。为进行实验,将所述细胞以约50,000个细胞/孔的密度接种到聚-D-赖氨酸涂布的具有透明底部的96孔黑色板(科宁(Corning))上。在过夜培养后,从孔去除生长培养基并将所述细胞在37℃下在含有4μM fluo-4-AM(英杰(Invitrogen))和0.1%牛血清白蛋白(BSA)的汉克氏缓冲液(Hanks buffer)中培育60min。在负载染料后,用汉克氏缓冲液将细胞洗涤三次,并在室温下与各种浓度的在具有0.1% BSA的汉克氏缓冲液中制备的测试化合物一起培育10min。将细胞板置于FDSSμCell荧光读取器(滨松(Hamamatsu))上。在读取背景荧光20sec后,将最终100μM的激动剂谷氨酸盐和最终50μM的协同激动剂甘氨酸添加到细胞中以活化受体,并记录所得荧光变化并进行定量。基于荧光强度的变化,分析测试化合物的药理学效应,并且使用普林斯姆(Prism)(格拉夫帕德公司(Graphpad, Inc))从浓度依赖性反应到标准逻辑斯谛方程式(logistic equation)的非线性最小二乘法拟合推导出IC₅₀值:

[0739] 幅值=最大幅值/(1+(IC₅₀/[拮抗剂])ⁿ)。

[0740] 结果显示于表2.1中。

[0741] 表2.1

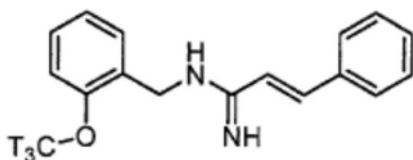
[0742]

化合物编号	NR2B IC ₅₀ (nM)	NR2A IC ₅₀
E1-1.2	21.0	>10 μM
E2-1.2	156	>10 μM
E1-2.2	10.4	>10 μM
E1-9.2	48.2	>10 μM
E1-8.2	17	>10 μM
E1-1.3	14.8	>10 μM
E1-1.4	20.5	>10 μM
E1-22.2	42.4	>10 μM
E1-21.2	14.4	>10 μM
E1-21.26	38.7	>10 μM

[0743] 实例2.1.1.放射性配体结合分析

[0744] 此实例描述使用两种不同放射性配体 [³H]MK-801和 [³H] (E) -N1- (2-甲氧基苄基) -肉桂脒的NMDA受体结合分析 (见下文)。使用非选择性NMDA受体配体 [³H]MK-801的经确立结合分析可测量原始大鼠大脑受体中遍及所有NMD受体亚型的总NMDA受体结合活性。从先前描述的细胞人类NR2B克隆的受体分析 (凯斯 (Kiss) 等人, 国际神经化学 (Neurochemistry International.), 46, 第453页到第464页, 2005) 改编使用NR2B选择性受体配体 [³H] (E) -N1- (2-甲氧基苄基) -肉桂脒的结合分析方法以适于大鼠大脑组织。此分析可选择性测量原始大鼠大脑受体中的NR2B受体结合活性。简单地说, 均质化雄性维斯塔大鼠 (Wistar rat) 的大脑 (波吕特龙 (Polytron)), 之后在4℃下以40,000x g离心15分钟。在2次洗涤之后, 均质化最终团粒并在-80℃下储存。通过布拉德福德 (Bradford) 分析测定蛋白质浓度。

[0745]

[³H] (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒

[0746] 使用一个浓度2nM的 [³H]MK-801, 其中膜蛋白为400μg。在存在过量 (10μM) 未标记MK-801下评价非特异性结合 (NS)。观察到单一结合位点具有5.75nM的K_i值。

[0747] 使用2个不同浓度0.5nM和30nM的 [³H] (E) -N1- (2-甲氧基苄基) -肉桂脒, 其中膜蛋白为30μg。在存在过量 (10μM) (E) -N1- (2-甲氧基苄基) -肉桂脒下评价非特异性结合 (NS)。

鉴别高亲和性位点,针对所述位点针对(E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒测得 K_i 值为0.18nM。因此,使用 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒作为NR2B受体放射性配体(凯斯等人,国际神经化学46,第453页到第464页,2005),测得经克隆NR2B受体的 K_i 值为1.0nM。(克莱本C.F. (Clairborne, C.F.), 生物有机与医药化学通讯(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters), 13, 697-700, 2003), 当使用 $[^3\text{H}]$ -艾芬地尔作为NR2B受体放射性配体时,经克隆NR2B受体的 K_i 值为0.7nM(柯蒂斯N.R. (Curtis N.R.) 等人,生物有机与医药化学通讯, 13, 693-696, 2003)。

[0748] 将测试化合物以10mM溶解于DMSO中。然后,在所述分析中利用恒定溶剂浓度(1% DMSO)执行稀释。

[0749] 在室温下培育4.5h后,在经0.3% (v/v) PEI预处理的GF/B过滤器上针对 $[^3\text{H}]$ MK-801利用布兰德尔(Brandel)系统和针对 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒利用帕卡德(Packard)系统过滤分析物。一式两份(n=2)执行实验。

[0750] 化合物E1-1.2对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(40%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-1.2在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(96%; $K_i=5.23\text{nM}$)。

[0751] 化合物E2-1.2对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(36%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E2-1.2在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(98%; $K_i=74.3\text{nM}$)。

[0752] 化合物E1-1.3对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(41%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-1.3在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(97%; $K_i=2.34\text{nM}$)。

[0753] 化合物E1-1.4对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(32%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-1.4在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(98%; $K_i=18.2\text{nM}$)。

[0754] 化合物E1-1.5对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(48%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-1.5在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(97%; $K_i=0.854\text{nM}$)。

[0755] 化合物E1-8.2对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(33%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-8.2在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(95%; $K_i=1.71\text{nM}$)。

[0756] 化合物E1-9.2对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(34%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-9.2在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(97%; $K_i=11.3\text{nM}$)。

[0757] 化合物E1-21.2对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(49%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-21.2在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(98%; $K_i=0.716\text{nM}$)。

[0758] 化合物E1-21.26对 $[^3\text{H}]$ MK-801结合仅展现部分效应(41%),这与选择性结合到NR2B受体亚型一致。化合物E1-21.26在NR2B受体高亲和性位点展现完全置换 $[^3\text{H}]$ (E)-N1-(2-甲氧基苄基)-肉桂脒(99%; $K_i=1.02\text{nM}$)。

[0759] 实例2.2.hERG通道抑制。

[0760] 在稳定表达于HEK293细胞中的hERG通道上执行分析。在37℃下在增湿CO₂培育箱中在由DMEM、10%胎牛血清和抗生素组成的生长培养基中培养细胞。在分析之前,将所述细胞接种到12mm PDL涂布的玻璃盖玻片上并在35mm皮氏培养皿(Petri dish)中进行培养。在培养16hr到40hr后,将盖玻片转移到OctaFlow灌注系统(ALA仪器(ALA Instrument))的室中和细胞外溶液(140mM NaCl、4mM KCl、1mM MgCl₂、2mM CaCl₂、10mM HEPES、10mM D-葡萄糖, H 7.35, 渗透度290)的恒定流下。利用填充有细胞内溶液(120mM KCl、1.75mM MgCl₂、5.4mM CaCl₂、10mM HEPES、10mM EGTA和4mM ATP-K₂, PH 7.2, 渗透度310)的玻璃微量吸量管执行全细胞膜片箝。在测试期间维持高阻抗封接(Giga-seal)。使用中兴(Axon)放大器700B、地吉达他1440A(Digidata 1440A)和CLAMPEX10软件(分子装置(Molecular Devices))实施电压控制和电流测量。遵循佩特罗斯基(Petroski)方案记录全细胞hERG电流:在-80mV下保持细胞,并且电压阶跃从-80mV跳跃到30mV且在-40mV下利用20ms的预脉冲保持2sec。在去极化后,电压降低到-40mV且保持2sec,并且返回到-80mV。通过石英毛细管尖端(200μm内径)施加测试化合物,并且利用OctaFlow灌注系统将流速控制为2ml/min到3ml/min。将不同浓度的化合物施加到细胞达5min,并且在化合物处理之前、期间和之后将hERG电流测量三次。使用Clampfit 10软件(分子装置)分析数据以生成IC₅₀值。结果显示表2.2中。

[0761] 表2.2

[0762]

化合物编号	NR2B IC ₅₀ (nM)	hERG IC ₅₀ (μM)	10 μM 下 的 hERG (%)
LX-1	24	4.5	61
E1-1.2	21.0	40	17
E2-1.2	156		22
E1-2.2	10.4		32
E1-9.2	48.2		38
E1-8.2	17	6.8	57
E1-1.3	14.8		19
E1-1.4	20.5		11
E1-22.2	42.4	>10	
E1-21.2	14.4		27
E1-21.26	38.7		39

[0763] 实例2.3.CYP P450酶抑制。

[0764] 通过使用汇集的人类肝微粒体 (HLM, 购自BD根特斯特 (BD Gentest)) 和针对那些同种型的选择性底物评估测试化合物对CYP P450的5种主要同种型的抑制活性。那些CYP同种型和其相应探针底物是如下:CYP1A2 (非那西汀 (phenacetin), 30μM)、CYP2C9 (甲磺丁脲 (tolutamide), 100μM)、CYP2C19 (S-美芬妥英, 40μM)、CYP2D6 (右旋美沙芬 (dextromethorphan), 5μM) 和CYP3A4 (咪达唑仑, 1μM)。所有探针底物均以接近或低于其K_{ms}的浓度使用。为进行实验, 一式三份将10μM或连续稀释下的测试化合物、上述CYP探针底物和磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的0.2mg/mL汇集的HLM的最终体积200μL的反应混合物在37℃下预培育10分钟。通过添加最终浓度1mM的NADPH开始反应。10分钟 (CYP1A2、CYP2D6和CYP3A4) 或30分钟 (CYP2C9和CYP2C19) 后通过添加100μL冰冷乙腈以及内标准品 (IS) 终止反应。然后以13,000rpm对试样进行离心, 并且将上清液注射到LC-MS/MS (安捷伦科技 (Agilent Technologies)) 以对由个别CYP450同种型形成的探针底物的具体代谢物的浓度进行定量。如下计算抑制比率:

[0765] $(M_t - M_0) / M_k \times 100\%$

[0766] 其中M_t和M₀代表在测试化合物存在下在反应开始和结束时由个别CYP450同种型形成的具体探针底物代谢物的浓度; 而M_k代表在不存在测试化合物下在反应结束时具体代谢

物的浓度。一式三份执行测试化合物浓度依赖性反应数据实验。从剂量依赖性反应数据到逻辑斯蒂方程式(普林斯姆,格拉夫帕德软件公司)的非线性最小二乘法拟合推导出平均CYP2D6IC₅₀值,以生成CYP2D6IC₅₀结果,其显示于表2.3中。

[0767] 表2.3

化合物编号	NR2B IC ₅₀ (nM)	CYP2D6 IC ₅₀ (μM)	10 μM 下的 CYP2D6 (%)
LX-1	24	1.0	93
E1-1.2	21.0		14
E2-1.2	156		
E1-2.2	10.4		18
E1-9.2	48.2		14
E1-8.2	17	5.9	83
E1-1.3	14.8		37
E1-1.4	20.5		19
E1-22.2	42.4		
E1-21.2	14.4		97
E1-21.26	38.7		32

[0769] 实例2.4. 强迫游泳测试(FST)。

[0770] 使用还在行为绝望测试下已知的强迫游泳测试(FST)来评估抗抑郁活性(波色特(Porsolt)等人,1977,国际药效学文献(Arch.Int.Pharmacodyn.),229:327-336,波色特等人,1977,欧洲药理学杂志(Eur.J.Pharmacol.),47:379-391)。在无法逃脱的情形下强迫游泳的小鼠或大鼠迅速变得不动。具有抗抑郁活性的药物(例如伊米帕明)可减少在不动状态下所消耗时间的量。因此,在投与药物后实施的测试期间不动时间的量代表抗抑郁活性的有用指标(洛奇基等人2001,精神药理学,155:315-322;波色特等人,1977,自然,266:730-732)。

[0771] 以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2和E1-21.26(mpk,基于游离碱的分子量)。以游离碱形式投与测试化合物E1-8.2。

[0772] 在大鼠或小鼠中根据下文一般程序测试抗抑郁活性。

[0773] 在6分钟的单一游泳测试阶段评估小鼠。将小鼠置于含有10cm水且高24cm且直径为13cm的透明塑料圆柱体中,并且通常将环境温度控制为22±2℃。将小鼠置于水中达6分钟,并在最后4分钟期间测量不动的持续时间。

[0774] 使用称重197g到251g的雄性维斯塔大鼠进行大鼠测试。根据两阶段程序评估大鼠,其中在实验的第一天进行15分钟的游泳阶段(阶段1),24小时后进行5分钟的游泳测试(阶段2)。在维持在25℃下的含有15cm水的40cm×18cm垂直透明塑料玻璃圆柱体内侧个别地强迫大鼠游泳(阶段1)。在水中15min后,移出大鼠并使其在经加热封闭体(32℃)中干燥15min,之后使其返回到其笼。24h后将大鼠置于水中达5分钟(阶段2),并测量不动的持续时间。

[0775] 由盲化观察者观察动物。当动物停止所有活动(挣扎、游泳、跳跃等)且在水顶上被动地浮动时,观察者判断所述动物是不动的。记录每一动物在不动状态下所消耗时间的量(和第一轮不动的潜伏期)且使用其来统计分析化合物效应。通过司徒登氏t测试(student's t-test)(参考物质)或单因子ANOVA、随后事后邓奈特氏测试(post-hoc Dunnett's test)(测试物质)评估组间差异。

[0776] 在所给实验(对于小鼠和大鼠实验来说)中,投与测试化合物、媒剂对照溶液和阳性对照参考化合物伊米帕明。在溶解于作为媒剂的0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水中之后,通过经口胃管灌食(p.o.)或通过腹膜腔内注射(i.p.)投药途径以一或多个剂量投与测试化合物。测试化合物剂量在1毫克/千克到30毫克/千克的范围内(在附图中以mpk或mg/kg表示)。

[0777] 将伊米帕明对照化合物溶解于生理盐水溶液中。如特定实例中所指示投与伊米帕明。

[0778] 在将动物置于水圆柱体中之前20分钟投与测试化合物剂量溶液和媒剂对照溶液以进行经口和腹膜腔内实验。如下文特定实例中所指示投与伊米帕明。

[0779] 使用称重25g到35g的雄性小鼠(品种NLMN)进行测试。所有动物均在温度(22℃到24℃)和湿度(50-60%)控制的环境下在12小时的明-暗循环下圈养,并且其自由进食和饮水。将测试化合物溶解于0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水中以生成适当投药溶液。通过腹膜腔内注射以10mL/kg的剂量体积投与药物。在投药后20分钟到60分钟开始测试。如达西(Darci)等人(达西等人,2004,欧洲药理学杂志,499:135-146)所描述测试抗抑郁活性。将小鼠置于在25±2℃下的含有10cm水且高20cm且直径21cm的白色塑料圆柱体中。对小鼠录制6分钟,并且由离线盲化观察者分析最后4分钟的视频。当动物停止所有活动(挣扎、游泳、跳跃等)且在水顶上被动地浮动时,观察者判断所述动物是不动的。记录每一动物在不动状态下所消耗时间的量且使用其来统计分析化合物效应。通过司徒登氏t测试或单因子ANOVA、随后事后邓奈特氏测试评估组间差异。

[0780] 实例2.4.1.小鼠中的化合物E1-1.2。

[0781] 结果显示于图1A中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(n=10,***:与媒剂组不同,p<0.001,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。伊米帕明的剂量为32mpk。

[0782] 实例2.4.2.在小鼠中通过腹膜腔内注射投与化合物E1-8.2。

[0783] 结果显示于图1B中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(***:与媒剂组不同,p<0.001,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中,在测试前30min投与阳性对照化合物伊米帕明(32mpk i.p.)一次显示预期抗抑郁活性。

[0784] 实例2.4.3.在小鼠中通过腹膜腔内注射投与化合物E1-21.26。

[0785] 结果显示于图1C中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(***:与媒介组不同, $p<0.001$, 单因子ANOVA, 邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中, 在测试前30min投与阳性对照化合物伊米帕明(32mpk i.p.)一次显示预期抗抑郁活性。

[0786] 实例2.4.4. 在小鼠中经口投与化合物E1-1.2。

[0787] 结果显示于图1D中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(***:与媒介组不同, $p<0.001$, 单因子ANOVA, 邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中, 在测试前60min投与阳性对照化合物伊米帕明(64mpk p.o.)一次显示预期抗抑郁活性。

[0788] 实例2.4.5. 在大鼠中通过腹膜腔内注射投与化合物E1-1.2。

[0789] 结果显示于图1E中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(***:与媒介组不同, $p<0.001$, 单因子ANOVA, 邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中, 在测试(阶段2)前24h、4h和30min投与阳性对照化合物伊米帕明(32mpk i.p.)3次显示预期抗抑郁活性。

[0790] 实例2.4.6. 在大鼠中经口投与化合物E1-21.26。

[0791] 结果显示于图1F中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(***:与媒介组不同, $p<0.001$, 单因子ANOVA, 邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中, 在测试(阶段2)前24h、4h和60min投与阳性对照化合物伊米帕明(64mpk p.o.)3次显示预期抗抑郁活性。

[0792] 实例2.4.7. 在强迫游泳测试中对小鼠长期投药。

[0793] 将小鼠个别地置于含有10cm水(22℃)的圆柱体(高度=24cm; 直径=13cm)中, 所述小鼠无法从所述圆柱体逃脱。将小鼠置于水中达6分钟并测量最后4分钟期间的不动持续时间。还从开始测试开始记录第一轮不动的潜伏期。

[0794] 在第7天在测试前20分钟短期p.o.投与或在7天期间每天投与(其中最后一次投与是在第7天在测试前20分钟进行)的2个剂量(3mg/kg和10mg/kg)下, 评估化合物, 并且与媒介剂对照组进行比较。当药物不应当时, 每天投与媒介剂。使用在第7天在测试前60分钟投与一次的伊米帕明(128mg/kg p.o.)作为参考物质。

[0795] 结果显示于图1G中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM不动时间(**/***:与媒介组不同, $p<0.01$ / $p<0.001$, 单因子ANOVA, 邓奈特氏事后测试)。在本发明实例中, 在第7天在测试前60分钟投与阳性对照化合物伊米帕明(128mpk p.o.)一次显示预期抗抑郁活性。

[0796] 所述结果指示, 当在人类抑郁症的标准模型中测试时, 所提供化合物展现抗抑郁活性。所述数据证实测试化合物在长期投药时展现抗抑郁活性。此外, 所述结果指示, 所提供化合物在短期和长期投药时展现抗抑郁活性。

[0797] 实例2.5. 电惊厥性阈值测试(ECT)。

[0798] 电惊厥性阈值测试检测促惊厥或抗痉挛活性, 其通常如史温雅德(Swinyard)等人(药理学与实验治疗学杂志, 106, 319-330, 1952)所描述来实施。以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2和E1-21.26(mpk, 基于游离碱的分子量)。以游离碱形式投与测试化合物E1-8.2。

[0799] 通过连接到恒定电流冲击生成器(Ugo Basile: 型号7801)的耳夹电极投与大鼠ECS(矩形电流: 0.6ms脉冲宽度, 1.5s持续时间, 200Hz)。在测试前1小时通过经口胃管灌食(p.o.)以5mL/kg的剂量体积投与测试化合物。

[0800] 将20只大鼠的治疗组暴露于ECS, 如下所示: 将第一只动物暴露于30mA ECS。如果此动物在最长5秒内未抽搐(强直性惊厥), 将动物n°2暴露于35mA等... (5mA的增加)直到观

察到第一次强直性惊厥为止。在观察到第一次强直性惊厥后,针对下一只动物使ECS的强度降低2mA且然后根据前一动物惊厥抑或不惊厥在下一动物中降低或增加2mA。如果第一只动物在5秒内未惊厥(强直性惊厥),那么将动物n°2暴露于25mA等…(5mA的降低),直到观察到不存在强直性惊厥为止。此时,针对下一只动物使ECS的强度增加2mA且然后根据前一动物惊厥抑或不惊厥在下一动物中降低或增加2mA。所施加的最小电流强度为5mA且最大为95mA。前5只动物用于接近阈值电流且不包括在分析中。结果呈现为向群组的最后15只动物投与的平均电流强度。所述测试是盲执行。正的百分比变化指示抗痉挛剂效应。负的百分比改变指示促惊厥效应。在4个剂量下,通常使用0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水作为媒介剂评估测试物质,并且在ECS前60分钟p.o.投与且与媒介剂对照组进行比较。使用在相同实验条件下投与的二氮唑(Diazepam) (16mg/kg p.o.)作为参考物质。所述实验包括6个组。通过使用单因子ANOVA随后邓奈特氏t测试比较治疗组与媒介剂对照来分析测试物质的数据。

[0801] 在实例2.5.1中,抗痉挛剂阳性对照化合物二氮唑(16mpk p.o.)显示预期抗痉挛活性。促惊厥阳性对照化合物茶碱(128mpk p.o.)显示预期促惊厥活性。在实例2.5.2中,在研究中仅包括抗痉挛剂阳性对照。

[0802] 实例2.5.1.化合物E1-1.2。

[0803] 结果显示于图2中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM电惊厥性阈值(n=15,***:与媒介剂组不同,p<0.001,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。二氮唑的剂量为16mpk。茶碱的剂量为128mpk。

[0804] 化合物E1-1.2在所测试剂量3mpk、10mpk和30mpk下显示稳健抗痉挛活性。

[0805] 实例2.5.2.化合物E1-8.2。

[0806] 结果显示于图3中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM电惊厥性阈值(n=15,***/*:与媒介剂组不同,p<0.001/0.05分别,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。二氮唑的剂量为16mpk。

[0807] 化合物E1-8.2在投与0.5mpk和2mpk后显示中等促惊厥活性且在10mpk和20mpk剂量下显示抗痉挛活性。

[0808] 实例2.5.3.化合物E1-21.26。

[0809] 结果显示于图4中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM电惊厥性阈值(n=15,***/*:与媒介剂组不同,p<0.001/0.05分别,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。

[0810] 化合物E1-21.26在3mpk和10mpk剂量下显示抗痉挛活性。

[0811] 实例2.6.戊烯四唑(PTZ)癫痫发作测试。

[0812] 所述方法检测与GABAergic机制相关的促惊厥或抗痉挛活性,其遵循卡尔(Kral1)(癫痫(Epilepsia),19,409-428,1978)所描述的方法。利用戊烯四唑(PTZ)(100mg/kg s.c.)注射置于个别模克隆笼(macrolon cage)(25×19×13cm)中的大鼠。在30分钟时段内记录阵挛性和强直性惊厥和死亡的发生率和潜伏期。每组研究15只大鼠。所述测试是盲执行。

[0813] 以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2和E1-21.26(mpk,基于游离碱的分子量)。以游离碱形式投与测试化合物E1-8.2。

[0814] 通常使用0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水作为媒介剂,以在PTZ前30分钟p.o.投与的1或多个剂量(例如,1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg)评估化合物,并且与媒介剂对照组

进行比较。使用在PTZ前60分钟投与的二氮呋(16mg/kg p.o.)作为参考物质。所述实验是通过2个单独子实验执行,N=每组和每个子实验7只到8只动物。通过使用克鲁斯卡尔-沃利斯测试(Kruskal-Wallis test)、随后曼恩-惠特尼U测试(Mann-Whitney U test)比较治疗组与媒介剂对照来分析测试物质的定量数据(潜伏期)。使用曼恩-惠特尼U测试分析参考物质的定量数据。通过比较治疗组与媒介剂对照使用费舍尔精确机率测试(Fisher's Exact Probability test)分析数量数据(频率)($*$ = $p<0.05$; $**$ = $p<0.01$; $***$ = $p<0.001$)。

[0815] 实例2.6.1.化合物E1-1.2。

[0816] 结果显示于图5A、图5B、图5C、图5D、图5E和图5F中。

[0817] 如与媒介剂对照相比,10mg/kg p.o.剂量的化合物E1-1.2可降低显示强直性惊厥的大鼠的数量(-82%, $p<0.01$)和死亡的数量(-91%, $p<0.001$)。化合物E1-1.2还可增加诱导阵挛性和强直性惊厥的潜伏期和死亡的潜伏期(分别为+72%, $p<0.05$;+39%, $p<0.01$ 和+35%, $p<0.001$)。所述结果证实在大鼠中在戊烯四唑癫痫发作测试中10mg/kg p.o.的化合物E1-1.2具有抗痉挛活性。

[0818] 实例2.6.2.化合物E1-21.26。

[0819] 结果显示于图6A、图6B、图6C、图6D、图6E和图6F中。

[0820] 如与媒介剂对照相比,10mg/kg p.o.剂量的化合物E1-21.26可降低显示强直性惊厥的大鼠的数量(-82%, $p<0.01$)和死亡的数量(-82%, $p<0.01$)。化合物E1-21.26还可增加诱导阵挛性和强直性惊厥的潜伏期和死亡的潜伏期(分别为+45%, $p<0.05$;+40%, $p<0.01$ 和+31%, $p<0.01$)。所述结果证实在大鼠中在戊烯四唑癫痫发作测试中10mg/kg p.o.的化合物E1-21.26具有抗痉挛活性。

[0821] 实例2.7.6Hz癫痫发作测试

[0822] 6Hz癫痫发作测试可检测测试化合物的抗痉挛活性,其是根据布朗(Brown)等人(药理学与实验治疗学杂志,107,273-283,1953)和巴顿等人(癫痫研究(Epilepsy Res.) 47,217-227,2001)实施。通过连接到恒定电流冲击生成器(Ugo Basile:型号7801)的角膜电极投与小鼠矩形电流(44mA,矩形脉冲:0.2ms脉冲宽度,3s持续时间,6Hz)。在投与电流后在第一分钟期间记录如通过前肢阵挛所反映的癫痫发作的数量的结果。将前肢阵挛评分为不存在(0)、轻度(1)和强(2)。每组研究15只小鼠。所述测试是部分盲的执行(测试物质对媒介剂)。通常在测试前30分钟使用0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水作为媒介剂p.o.投与测试物质且与媒介剂对照组进行比较。以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2和E1-21.26(mpk,基于游离碱的分子量)。以游离碱形式投与测试化合物E1-8.2。

[0823] 使用在测试前60分钟投与的二氮呋作为阳性对照参考物质。通过使用克鲁斯卡尔-沃利斯测试、随后曼恩-惠特尼U测试比较治疗组与媒介剂对照来分析测试物质的定量数据(评分)。

[0824] 实例2.7.1.化合物E1-1.2。

[0825] 结果显示于图7A中。杠代表每一剂量组的平均值 \pm SEM前肢阵挛评分(任意单位)($*/**/**$:与媒介剂组不同, $p<0.05/0.01/0.001$,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。二氮呋的剂量为8mpk(p.o.)。化合物E1-1.2显示前肢阵挛的剂量反应降低。如与媒介剂对照相比,在测试前30分钟p.o.投与的(10和30mg/kg)可显著且剂量依赖性地降低前肢癫痫发作评分(分别为-50%, $p<0.05$ 和-70%, $p<0.01$)。其还可剂量依赖性

地降低具有斯特劳布举尾的小鼠的数量,其中在30mg/kg下观察到的效应较显著(10mg/kg:-13%,NS,和30mg/kg:-40%, $p<0.05$) (图7B)。

[0826] 实例2.8.氟派醇诱发的强直性昏厥(HIC)模型。

[0827] 氟派醇诱发的强直性昏厥(HIC)模型检测抗精神病药活性和NR2B选择性拮抗剂的作用(史特斯-科利尔等人,神经病学实验163:239,2000)且是基于谢尔马(Chermat)和西蒙(Simon)(药理学杂志,6,493-496,1975)所描述的方法。诱导强直性昏厥的能力用作测试物质诱导锥体外副作用(具体来说帕金森症)的易感性的指数。因此,抗精神病药诱发的强直性昏厥的拮抗作用可用于检测抗帕金森症潜力。

[0828] 向大鼠氟派醇(1mg/kg i.p.)注射且以30分钟间隔检查强直性昏厥直到360分钟。通过三个程序评价强直性昏厥的存在(+)或不存在(-):1)强制使同侧前肢和后肢交叉;2)将动物置于佛位(Buddha position);3)将大鼠定位后5秒,倾斜板(一种自动装置)将大鼠从水平位置位移到垂直位置并返回,同时所述大鼠利用其前爪紧紧抓住金属栅。根据在操作板之前(运动不能)或在操作板期间(强直性昏厥)动物是否移动来评价运动不能和强直性昏厥。

[0829] 随时间累积4分,从而得到每只动物的总体强直性昏厥评分。每组研究六只大鼠。所述测试是盲执行(测试物质对媒剂)。在1或多个剂量下,通常在氟派醇前15分钟(即在第一测量前45分钟)使用0.5%二甲亚砜、4%羟基丙基-b-环糊精水作为媒剂进行p.o.投与来评估测试物质,并且与媒剂对照组进行比较。以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2和E1-21.26(mpk,基于游离碱的分子量)。

[0830] 使用在测试前60分钟(即在第一测量前90分钟)投与的安非他命(8mg/kg p.o.)作为参考物质。在每一时间通过使用克鲁斯卡尔-沃利斯测试和随后的曼恩-惠特尼U测试比较治疗组与媒剂对照来分析测试物质的数据且分析其累积评分。使用曼恩-惠特尼U测试分析参考物质的数据。

[0831] 实例2.8.1.化合物E1-1.2。

[0832] 结果显示于图8A中。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。安非他命的剂量为8mpk(图8B)。

[0833] 阳性对照化合物安非他命(8mg/kg p.o.)显示预期的稳健抗强直性昏厥活性(图8B)。如与媒剂对照相比,化合物E1-1.2在360min内显著降低强直性昏厥的累积评分(2.0, $p<0.01$)。在1mg/kg和3mg/kg下,化合物E1-1.2往往在360min内降低强直性昏厥的累积评分(分别为17.0, $p=0.0898$ 和15.8, $p=0.0526$),并且在2.5小时在1mg/kg下($p<0.05$)和在2.5小时和3.5小时在3mg/kg下(分别 $p<0.05$ 和 $p<0.01$)具有显著效应。在10mg/kg下在4小时与6小时之间观察到强直性昏厥。所述结果表明在大鼠中在氟派醇诱发的强直性昏厥测试中于化合物E1-1.2来说存在显著抗强直性昏厥活性。

[0834] 实例2.8.2.化合物E1-21.26。

[0835] 结果显示于图8C中。剂量是以毫克/千克(mpk)给出。阳性对照化合物安非他命(8mg/kg p.o.)显示预期的稳健抗强直性昏厥活性(图8B)。如与媒剂对照相比,3mg/kg和10mg/kg的化合物E1-21.26在360min内显著且剂量依赖性地降低强直性昏厥的累积评分(分别为11.7和1.0, $p<0.01$)。在3mg/kg下在1.5小时与6小时之间观察到强直性昏厥。在10mg/kg下在5小时与6小时之间还观察到强直性昏厥。所述结果表明在大鼠中在氟派醇诱

发的强直性昏厥测试中于化合物E1-21.26来说存在显著抗强直性昏厥活性。

[0836] 实例2.9.大鼠福尔马林模型

[0837] 大鼠福尔马林模型是由福尔马林诱发的自发伤害感受行为引起的连续疼痛的紧张性模型。爪内注射福尔马林是测量啮齿类动物中自发伤害感受行为的常用模型(杜比森D. (Dubuisson,D.) 和丹尼斯S.G. (Dennis,S.G.),疼痛,4:161,1977)。皮下足底注射福尔马林在啮齿类动物中引起二期防伤害行为反应。在注射福尔马林后,早期(I期)持续约5min到10min,此后出现无任何可辨别伤害感受性反应的间期,此后随之产生持续约20min到60min的晚期(II期)伤害感受性反应。福尔马林模型是强直性持续疼痛的模型,并且其广泛用于快速筛选新颖止痛化合物。所述模型涵盖伤害感受的炎症性、神经性和中枢机制,并且具体来说将晚期视为中枢敏化的药效学替代者。在本发明实例中,在福尔马林诱发的伤害感受行为自早期(I期)的0分钟到5分钟内和自晚期(II期)的20分钟到35分钟内评价测试项目的效应。在注射福尔马林前20min,向动物投与媒剂、测试化合物(10mpk、30mpk、60mpk i.p.) (通常使用0.5%二甲亚砷、4%羟基丙基-b-环糊精水作为媒剂) 和阳性对照度洛西汀(30mpk)。

[0838] 对于所有群组,在即将注射福尔马林前使动物适应观察室达15分钟。所有动物均接受足底内皮下注射50μL 5%福尔马林到左后爪中,并且然后立即将其置于观察室中,并且使用商业摄影机连续记录大鼠中福尔马林激发的自发伤害感受行为达0到60min。

[0839] 经验证可对啮齿类动物中所述伤害感受行为评分的观察者使用PC离线执行从所记录视频档案进行评分。针对以下伤害感受行为使用秒表记录在5min时段中消耗的总时间:畏缩、摇动、咬和舔所注射爪。

[0840] 以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2 (mpk,基于游离碱的分子量)。

[0841] 在以下时段内评价测试化合物的效应:自早期(I期)的0到5分钟和自晚期(II期)的20分钟到35分钟。

[0842] 结果显示于图9A和9B中。杠代表每一剂量组的平均值±SEM (n=8,****:与媒剂组不同,p<0.0001,单因子ANOVA,邓奈特氏事后测试)。剂量是以毫克/千克 (mpk) 给出。

[0843] 在剂量(10mpk、30mpk和60mpk i.p.) 中的每一者下,化合物E1-1.2降低I期(0-5min) (图9A) 和II期(20-35min) (图9B) 中伤害感受行为所消耗的累积时间。

[0844] 实例2.10.皮层扩散性抑制(CSD),偏头痛模型的先兆期。

[0845] 利用皮层扩散性抑制模型研究利用本发明化合物的治疗是否影响大鼠偏头痛模型中的电生理学和血液动力学事件。

[0846] 利用5%异氟醚(于70%N₂O和30%O₂中;流量300ml/min) 将大鼠麻醉并将其置于立体定位框架中。在操作和CSD期间,麻醉剂的浓度降低到1%到1.5%。利用恒温覆盖系统使直肠温度维持在37.0±1.0℃下。通过内侧切口将皮肤打开并使其横向缩回。在右半球上在以下坐标(距前囟的mm) 在盐水冷却下钻出三个钻孔:(1) 后部4.5,侧部2.0(枕叶皮质):KC1施加位点;(2) 后部0.5,侧部2.0(顶叶皮质):LDF记录位点;(3) 前部2,侧部2(额叶皮质):DC电位记录位点。将用于监测CBF的激光多普勒流量探针(laser-Doppler flow probe) (奥克斯夫劳(Oxyflow),牛津光电子学(Oxford Optronics),英国) 和用于测量直流电(DC) 电位位移的侵入性Ag/AgCl电极分别在完整硬脑膜上和皮质中置于颅顶骨和额叶皮质钻孔中。将激光多普勒流量探针定位在不含大软膜和硬脑膜血管的区域中以最小化大血管对信号

的贡献。对于DC电位测量,将参考电极固定在颈部。轻轻去除覆盖枕叶皮质的硬脑膜且多加注意以避免出血。在术前准备后,使皮质在盐水灌注下恢复15分钟。将浸泡有1M KCl的棉球(2mm直径)置于软膜表面上且通过每15分钟放置5 μ l KCl溶液保持湿润。在CSD起始前十(10)分钟投与测试化合物或媒剂。在CSD起始前30min投与阳性对照MK-801。对KCl诱发的CSD的数量实施计数达2小时。从KCl暴露前5分钟开始连续监测CBF和DC电位。

[0847] 以甲磺酸盐形式投与测试化合物E1-1.2 (mpk,基于甲磺酸盐的分子量)。

[0848] 在Windaq采集软件(达他科仪器(Dataq Instruments),美国)中在20kHz下收集数据。在Clampfit程序(中兴仪器(Axon Instruments),美国)中分析原始数据。低通过滤信号(截止范围为5Hz到10000Hz),那么可在DC和CBF方面证实CSD发作。分析以下参数:i) DC电位的数量、持续时间和幅值,和ii) CBF事件的数量和幅值。

[0849] DC电位的数量的结果显示于图10中。剂量是以毫克/千克 (mpk) 给出。阳性对照MK-801的剂量为1.25mg/kg。杠代表平均值 \pm 平均值的标准误差 (SEM),并且认为差异在 $P<0.05$ 水准下是统计显著的($n=8$, *与媒剂组不同)。使用StatsDirect统计软件执行统计分析。通过使用单因子ANOVA和邓奈特氏事后测试分析组间差异。

[0850] 与媒剂相比,各个剂量的化合物E1-1.2和MK-801的DC电位的幅值并非在统计学上不同(未显示)。与媒剂相比,各个剂量的化合物E1-1.2的DC电位的持续时间并非在统计学上不同(未显示)。与媒剂相比,MK-801的DC电位的持续时间有所增加($p<0.05$,未显示)。

[0851] 与媒剂相比,对于化合物E1-1.2来说CBF的量级未发生改变。对于10mg/kg的化合物E1-1.2来说和对于1.25mg/kg的MK-801来说,CBF事件的数量有所降低,并且与媒剂的差异统计显著(* $p<0.05$ 对媒剂组)(未显示)。

[0852] 当与媒剂组相比时,化合物E1-1.2(在3mpk、10mpk和30mpk下)显著降低DC电位的数量(* $p<0.05$,对于所有剂量对媒剂组,数据表示为平均值 \pm SEM)。本发明数据证实化合物E1-1.2在偏头痛的模型中是有效的。

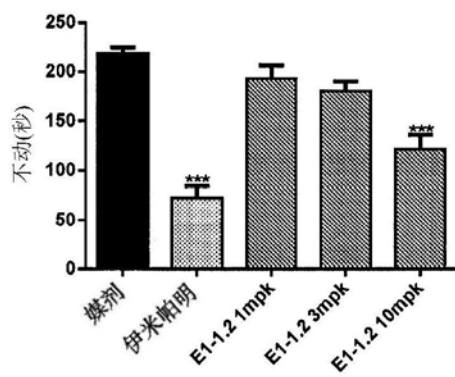


图1A

不动的持续时间(秒)

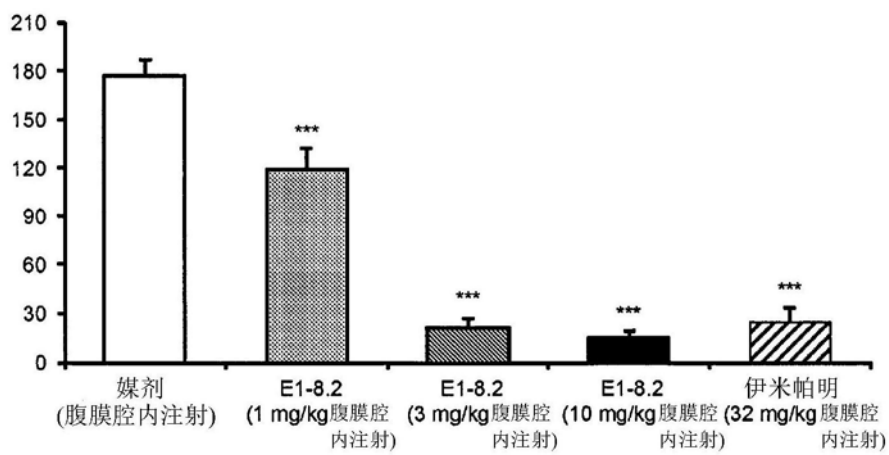


图1B

不动的持续时间(秒)

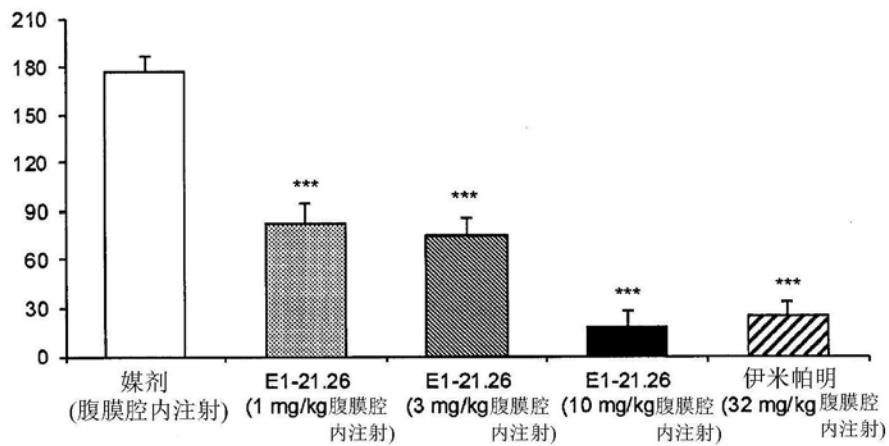


图1C

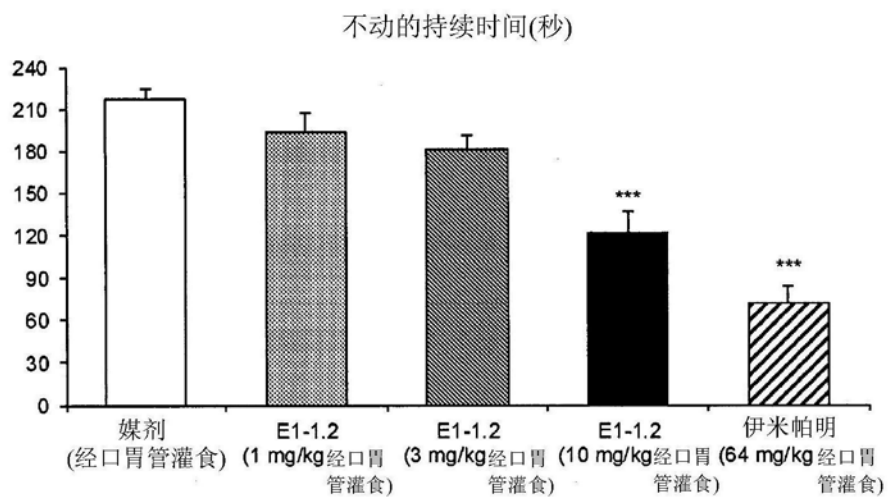


图1D

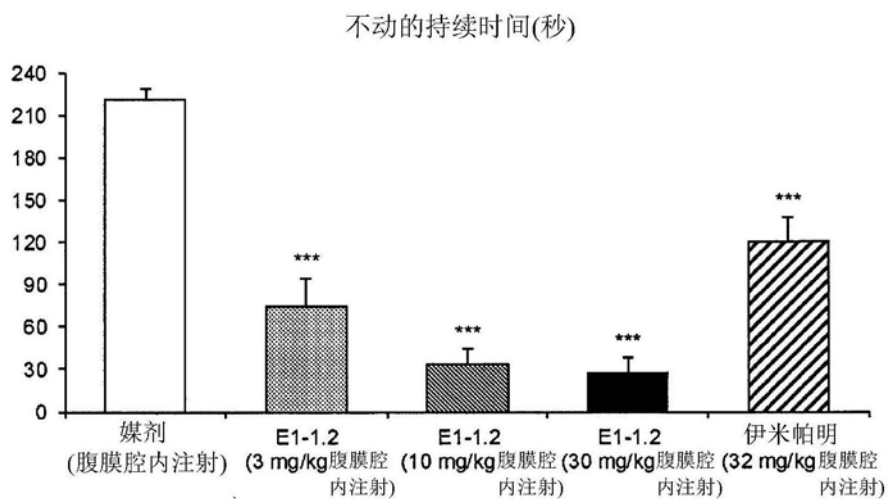


图1E

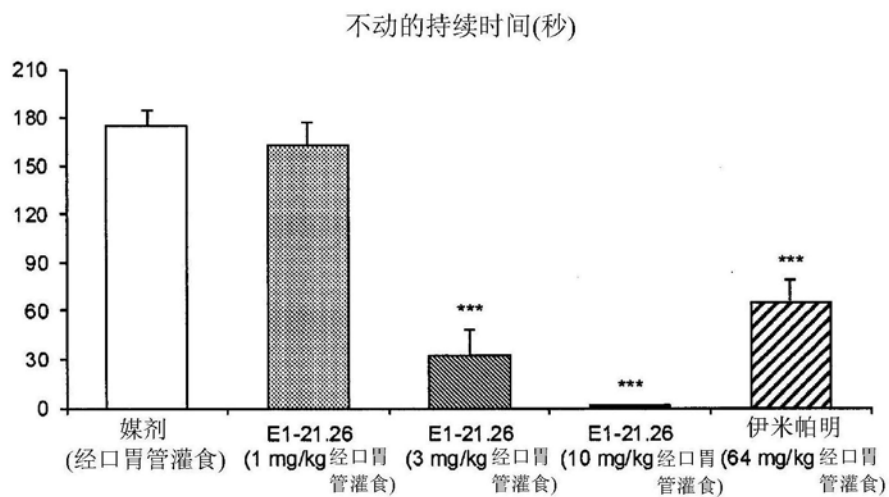


图1F

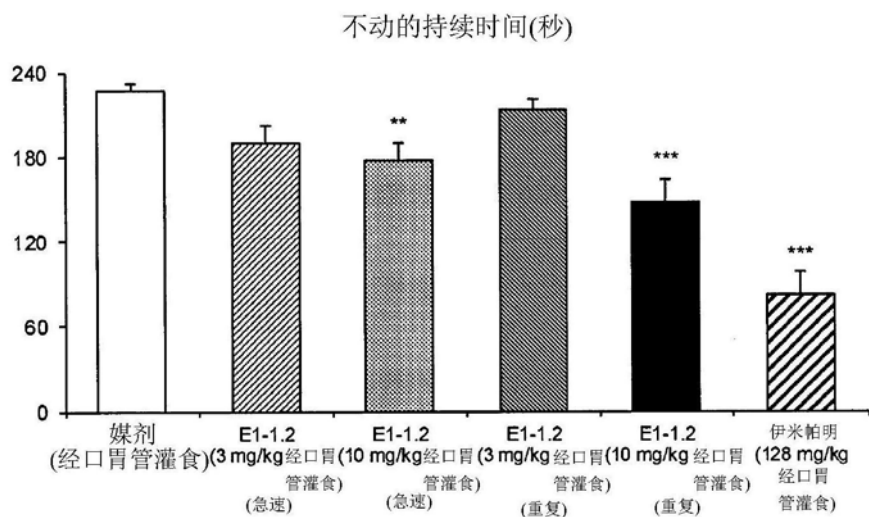


图1G

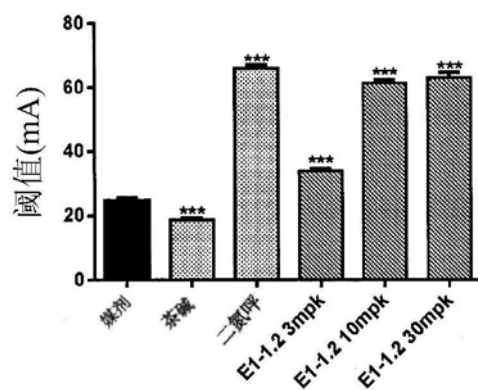


图2

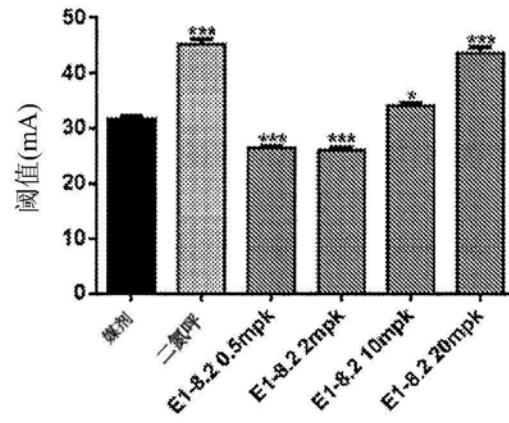


图3

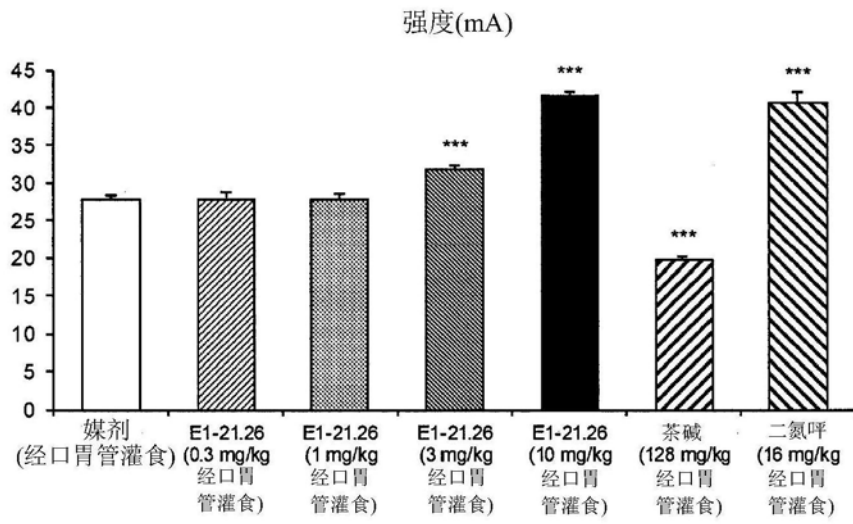


图4

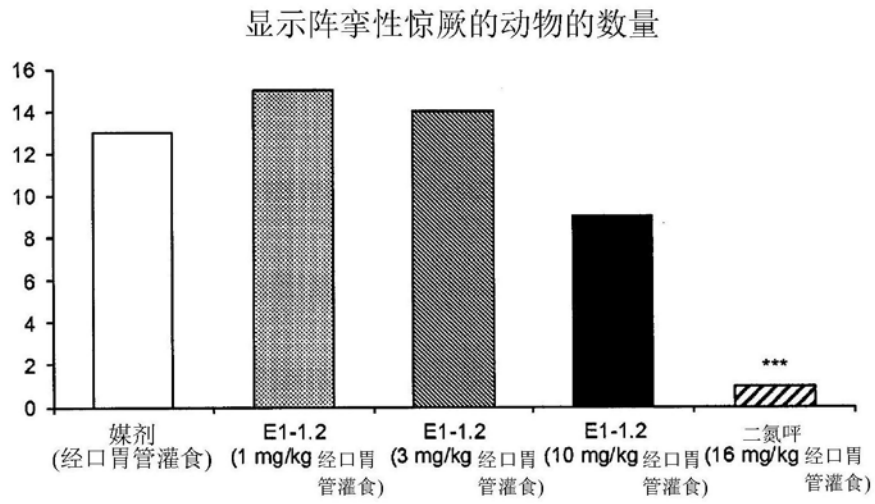


图5A

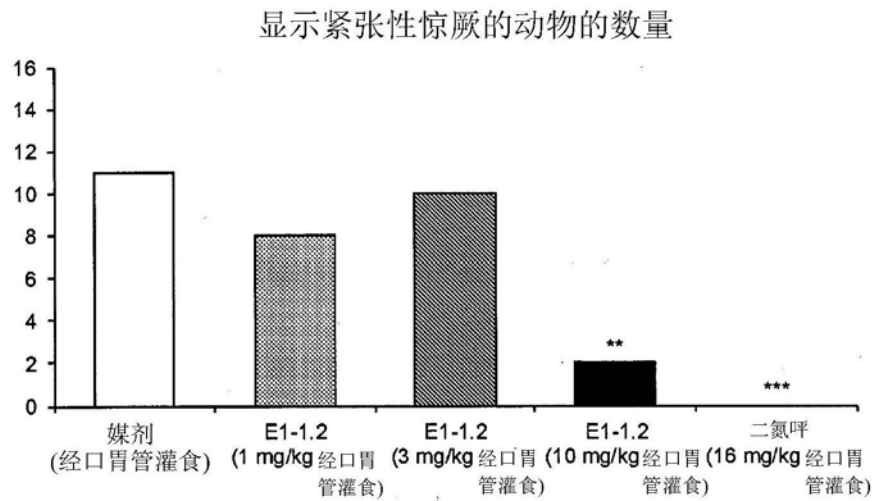


图5B

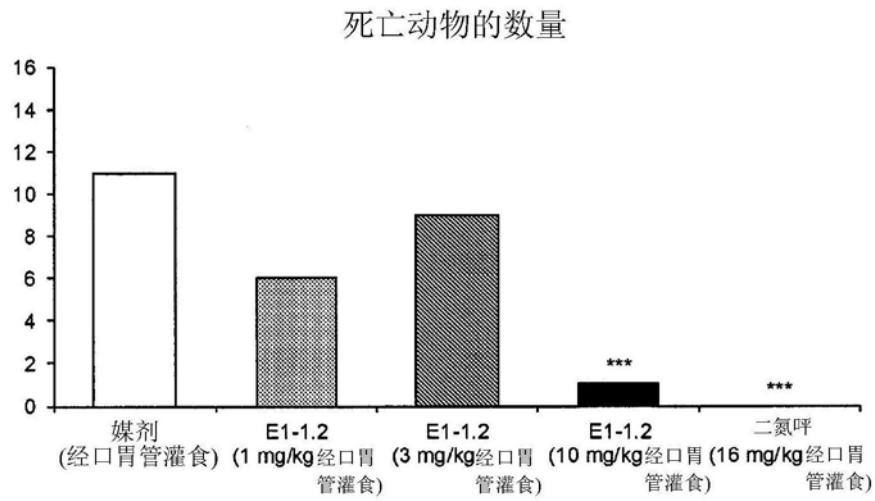


图5C

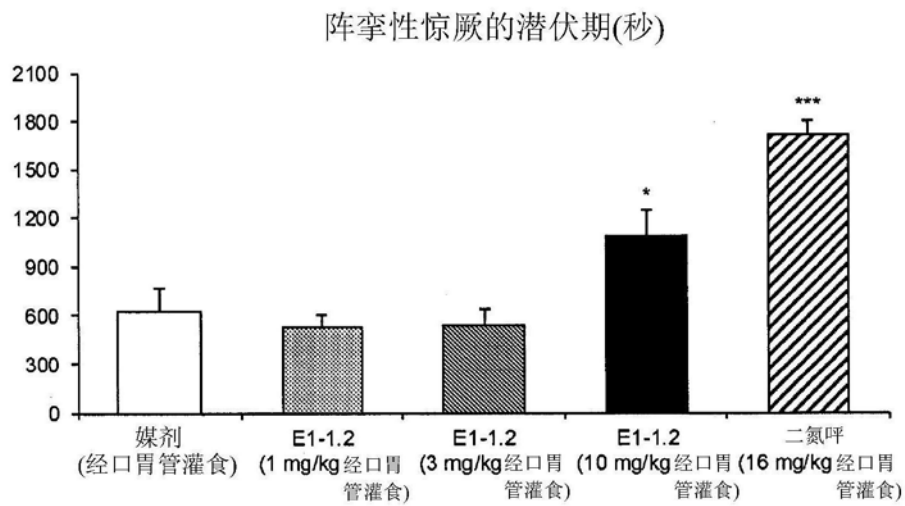


图5D

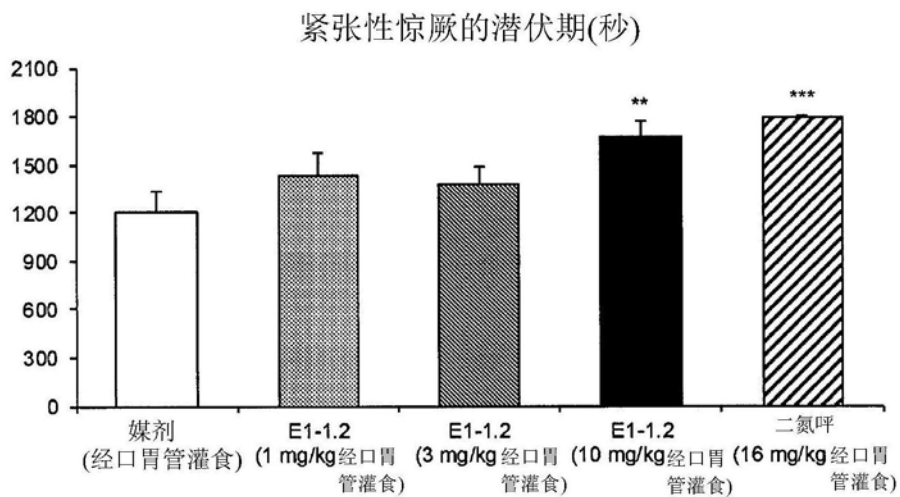


图5E

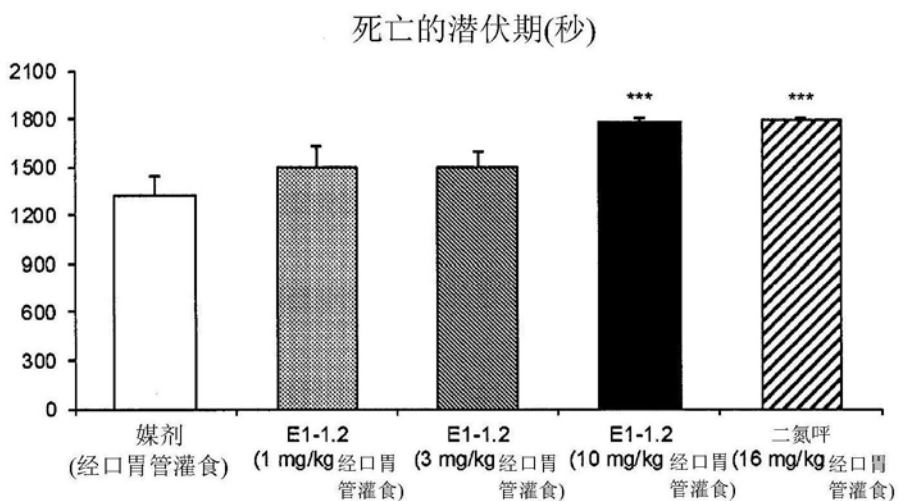


图5F

显示阵挛性惊厥的动物的数量

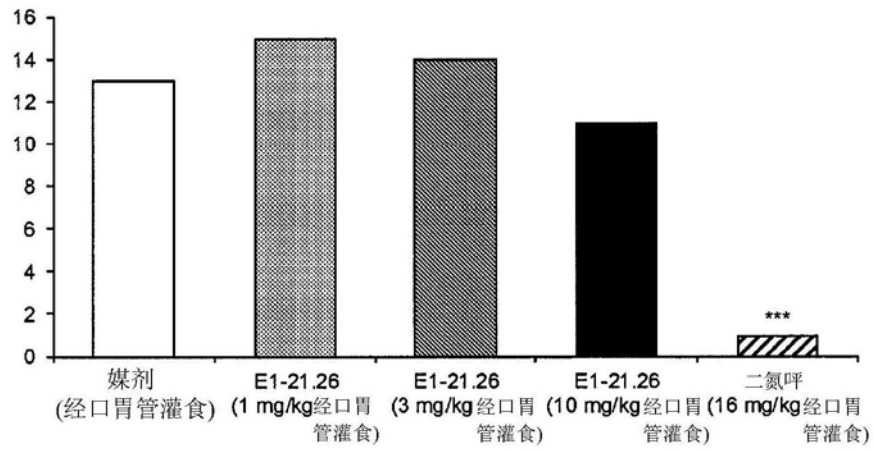


图6A

显示紧张性惊厥的动物的数量

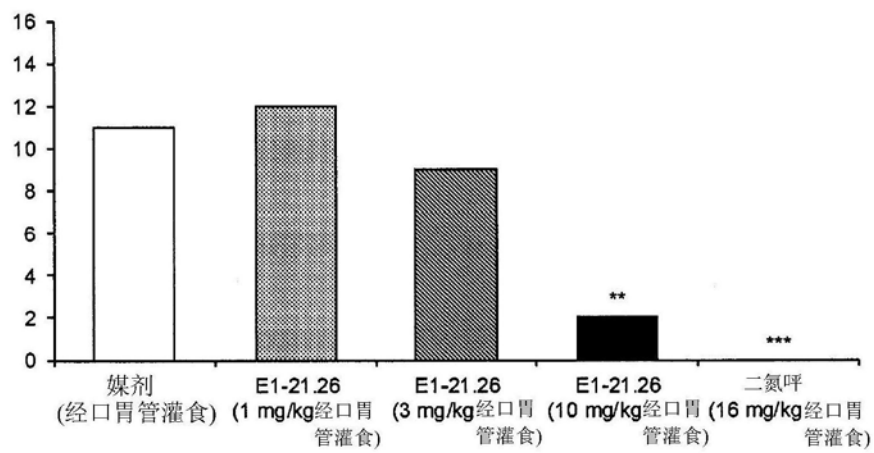


图6B

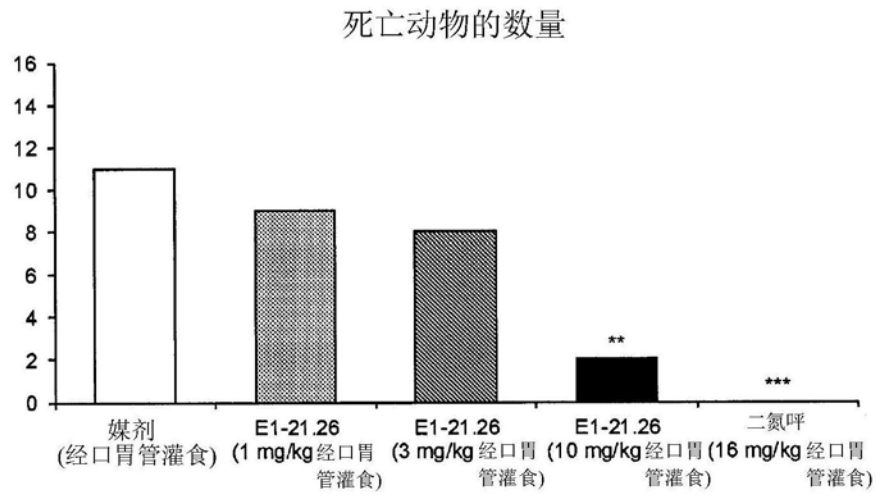


图6C

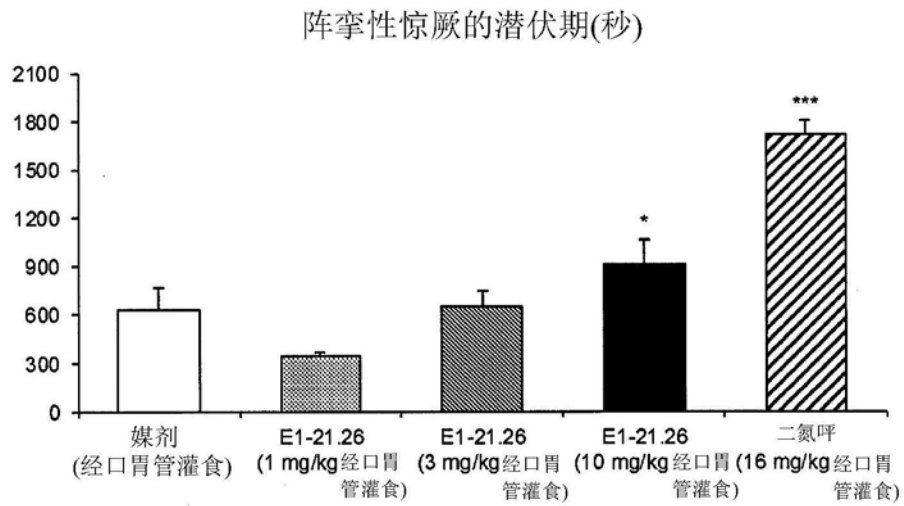


图6D

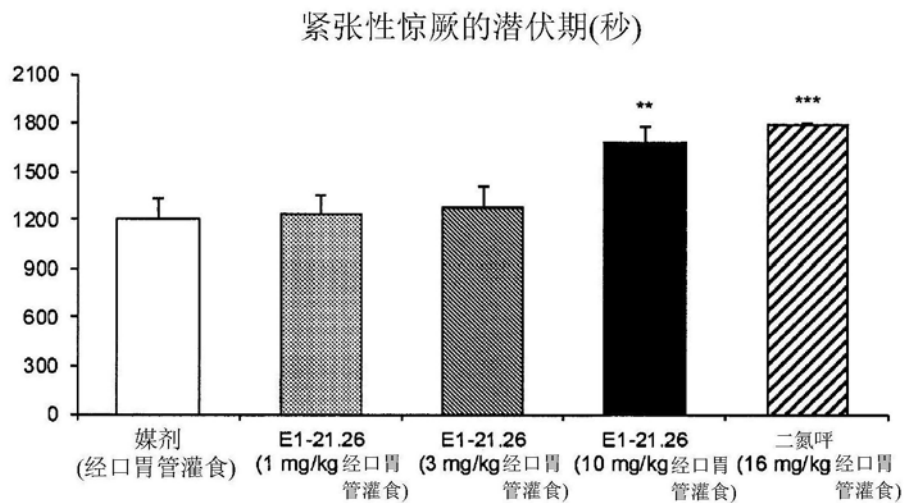


图6E

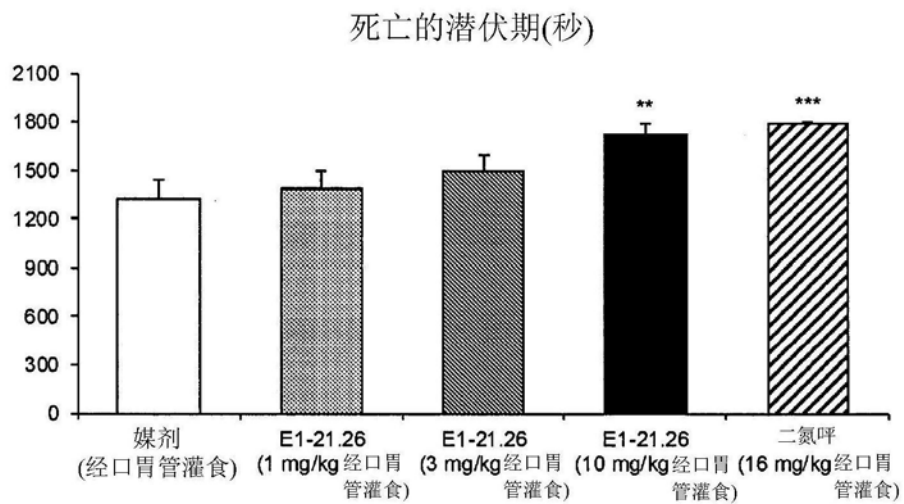


图6F

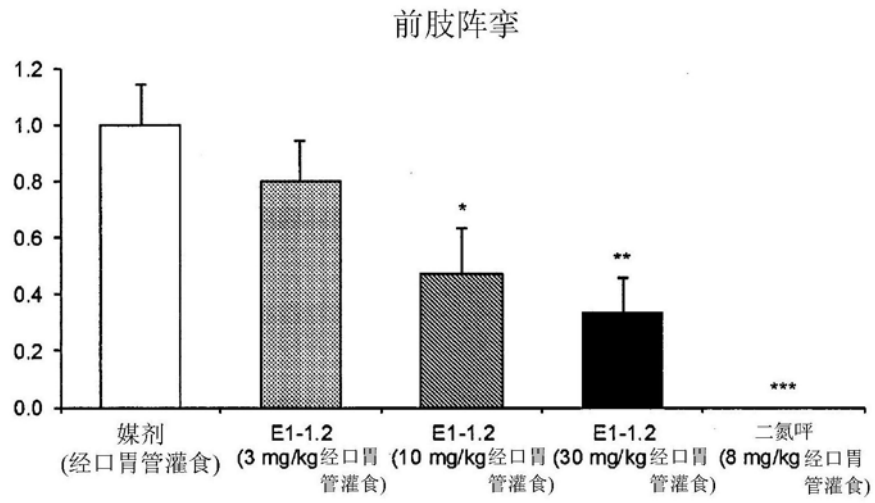


图7A

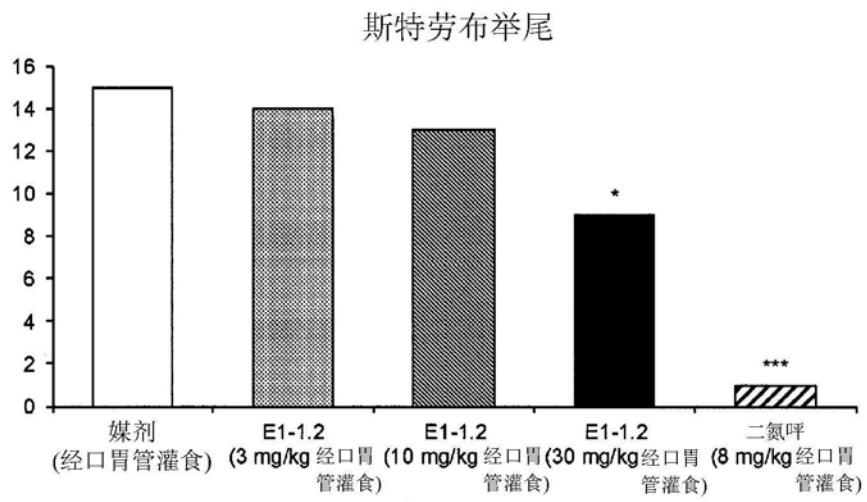


图7B

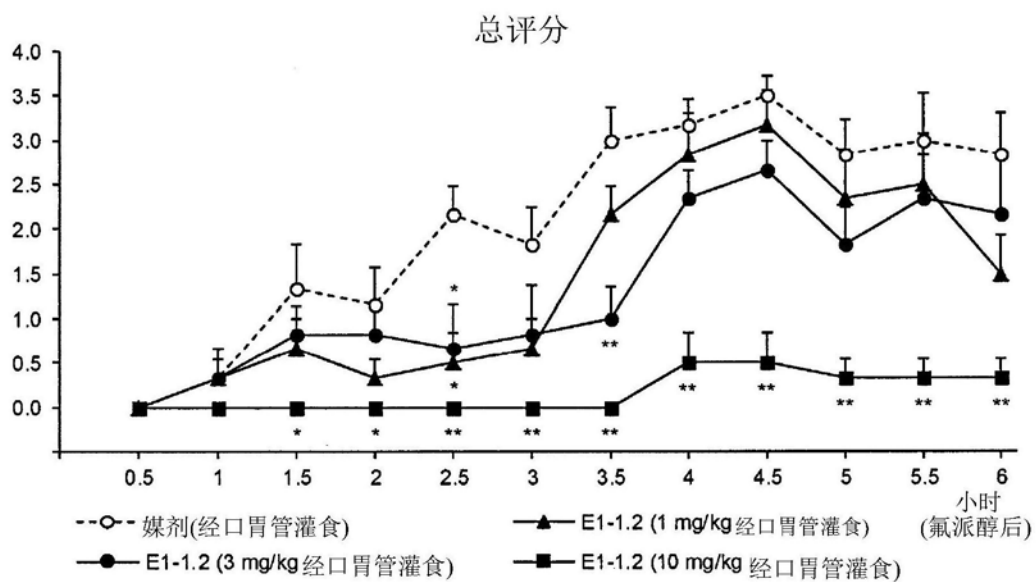


图8A

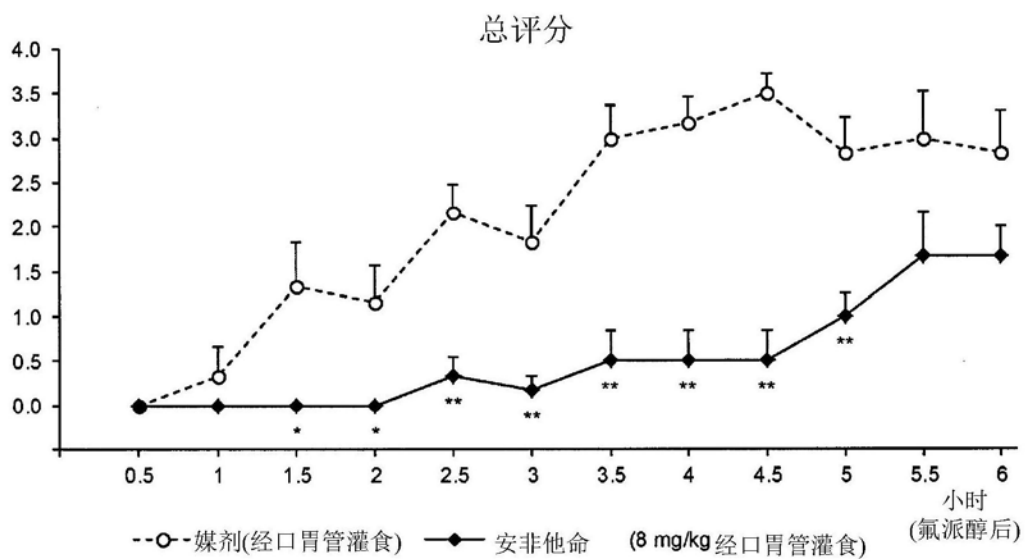


图8B

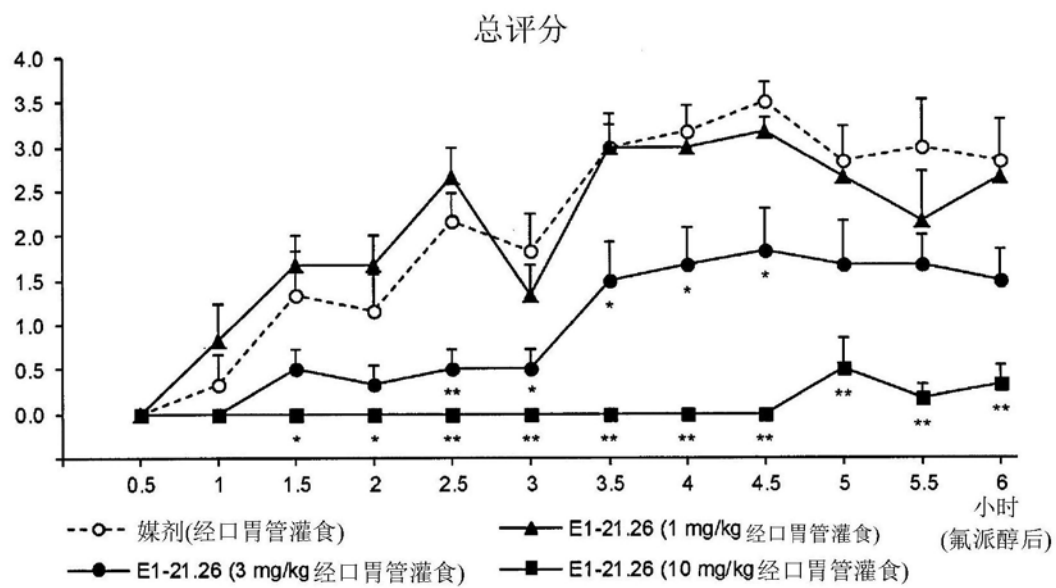


图8C

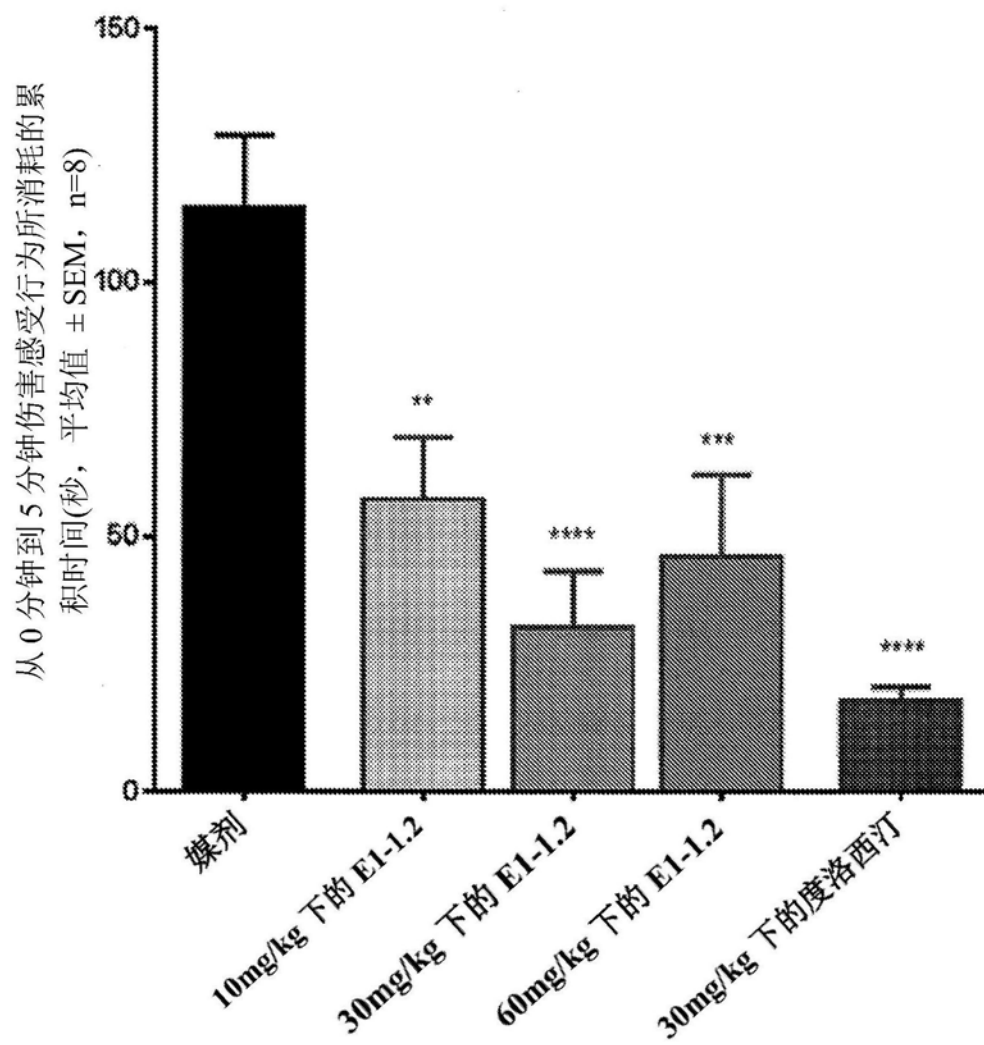


图9A

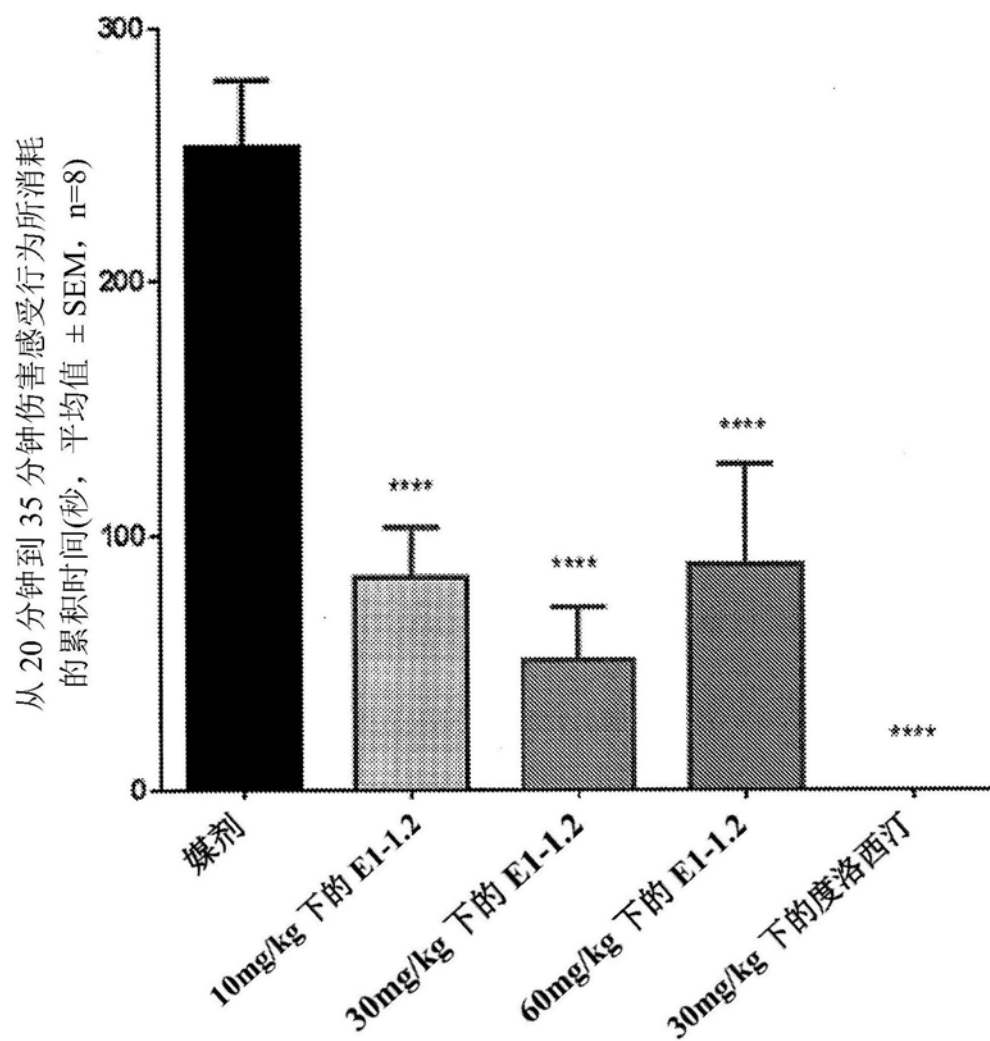


图9B

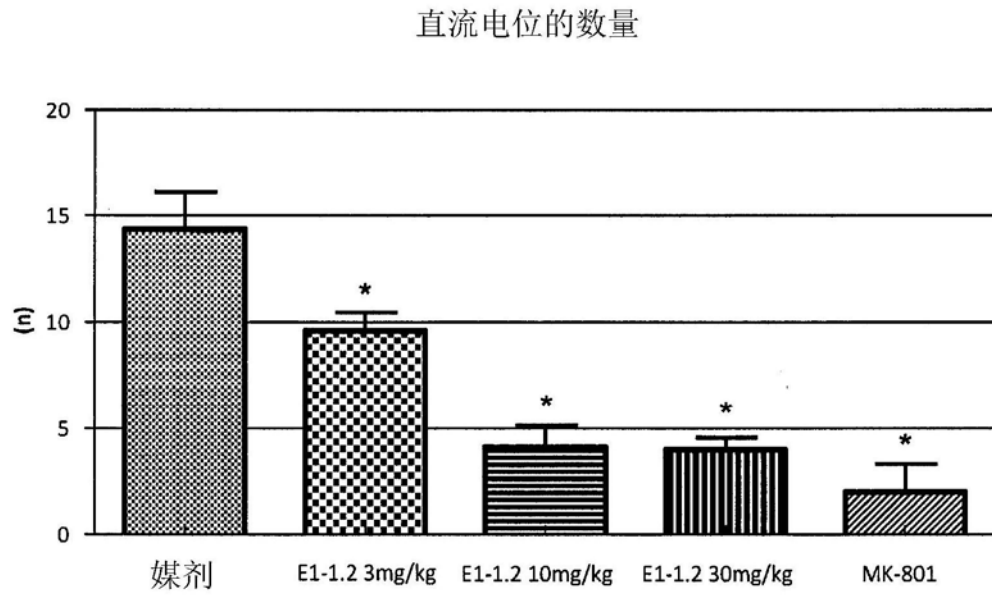


图10

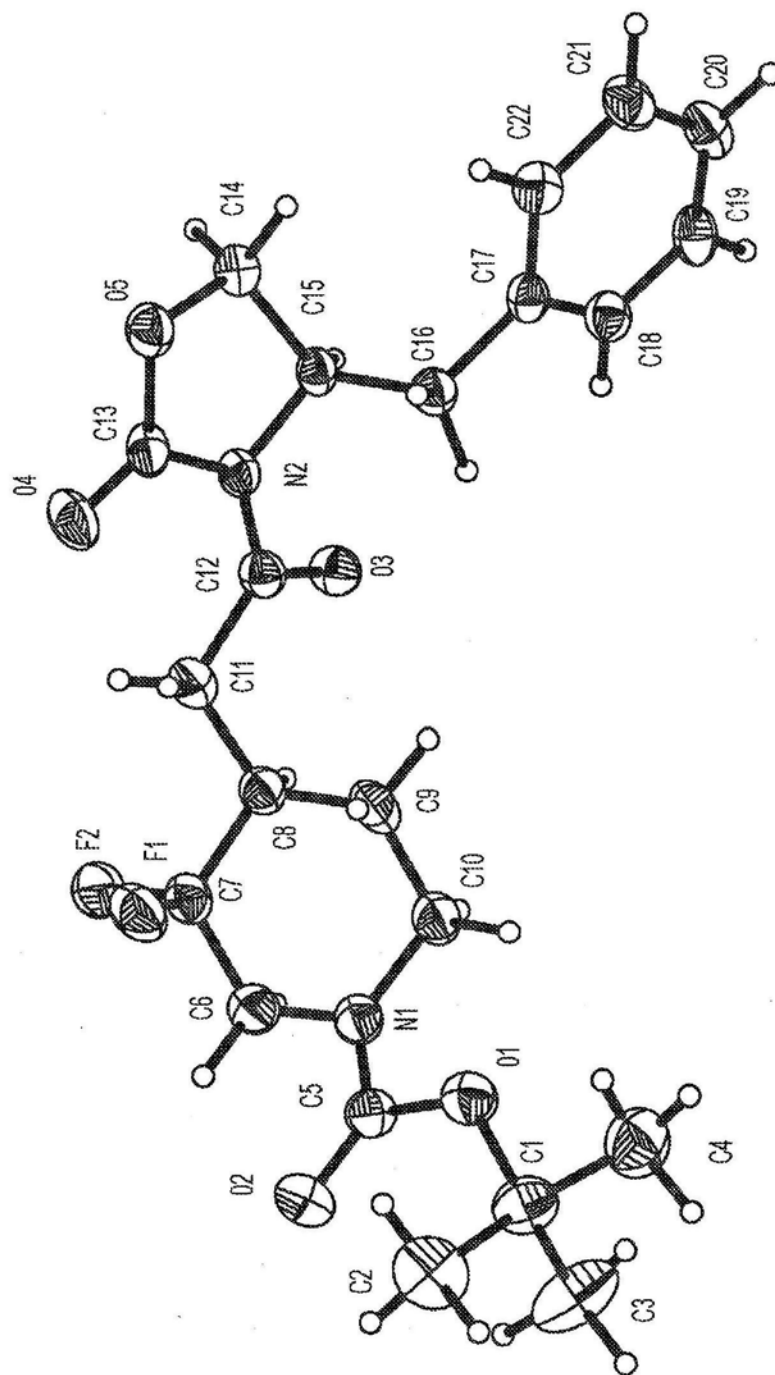


图11