(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119998280 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202380054370.0
(22)申请日 2023.05.25
(30)优先权数据
63/345,484 2022.05.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067446 2023.05.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/230542 EN 2023.11.30
(71)申请人 勒芬天主教大学
地址 比利时勒芬
申请人 拜奥海芬治疗学有限公司
(72)发明人 A·马钱德 J-C·范赫尔克 M·赖希 S·克吕格 M·库克尼 T·维特斯 J·维瑞恩斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉
(51)Int.Cl.
*C07D 471/02*(2006.01)
*A61K 31/437*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)
*A61P 25/08*(2006.01)

权利要求书15页 说明书156页

(54)发明名称

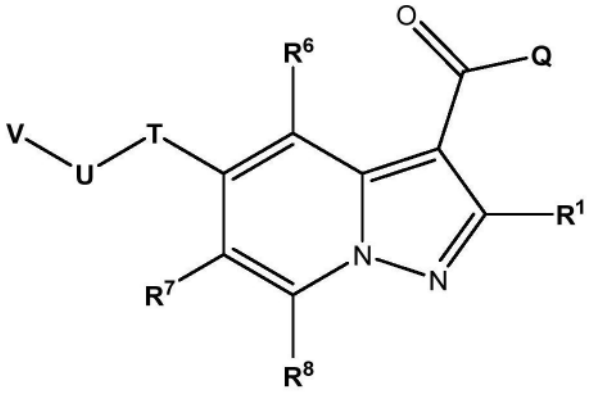
用于治疗TRPM3介导的病症的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是选自疼痛和炎性超敏反应的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

CN 119998280 A

1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物



(I)

其中

$R^1$表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC(=O)R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

Q表示-$OR^2$或-$NR^3R^4$;

$R^2$表示-$R^Y$;

$R^3$表示-OH或-$R^Y$;

$R^4$表示-$R^Y$或-$S(=O)_2R^Y$;

或者$R^3$和$R^4$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示-$R^Y$;

$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$NO_2$、-$SF_5$、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC(=O)R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;$C_1$-$C_6$烷基或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC(=O)R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-$C(=O)OR^Y$或-$C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代;

其中

$R^W$和$R^X$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

-H;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环

烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

$R^Y$和$R^Z$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示-H;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

或者$R^Y$和$R^Z$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

并且其中在每种情况下“单取代或多取代的”独立地指被一个或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$NH_2$、-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、=O、-$OCF_3$、-$OCF_2H$、-$OCFH_2$、-$OCF_2Cl$、-$OCFCl_2$、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$NH_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N(3-14元环烷基)($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-N(H)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-$NH_2$、-

$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$NH_2$、-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-SH、=S、-$SF_5$、-$SCF_3$、-$SCF_2H$、-$SCFH_2$、-S-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

2.如权利要求1所述的化合物,其中$R^3$表示-H。

3.如权利要求2所述的化合物,其中$R^4$表示除-H以外的残基。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中$R^1$表示-甲基或乙基。

5.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中表示$R^5$和$R^{5'}$中的每一者的所述$R^Y$是H。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V表示(i)选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶的5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷

基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CHF_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-环丙基、-环丙基、-O-环丙基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;特别是在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示(ii)未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基。

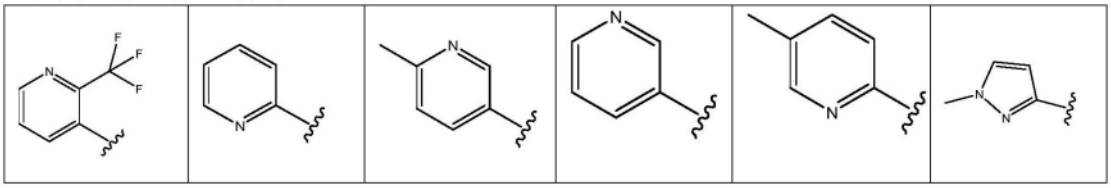
8.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

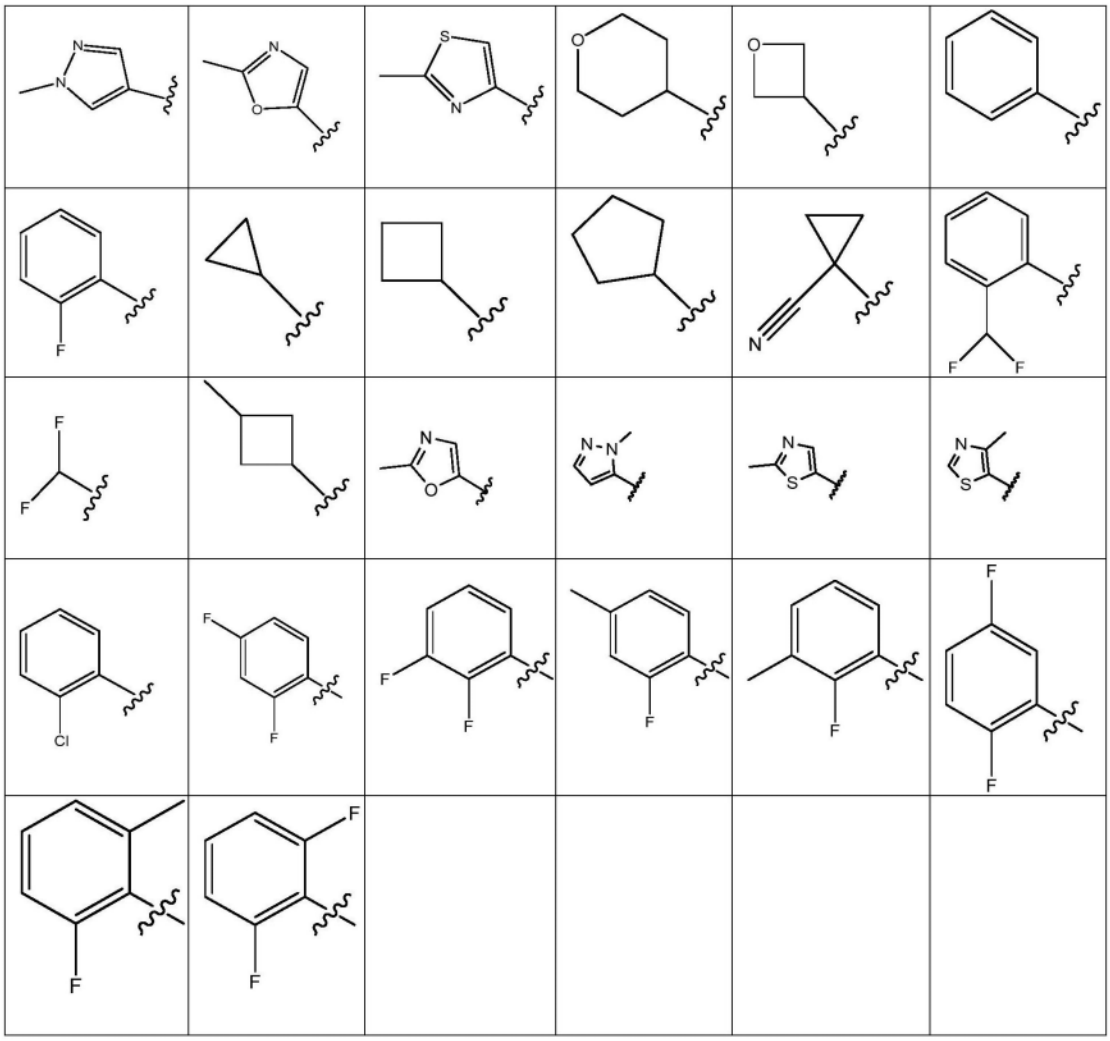
9.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

10.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

11.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V表示$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

12.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V是选自由以下项组成的组的残基:





13.如权利要求1所述的化合物,其中$R^1$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环已基。

14.如权利要求1所述的化合物,其中$R^3$表示-H、-OH、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中$R^4$表示-H;

饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;

各自未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基);

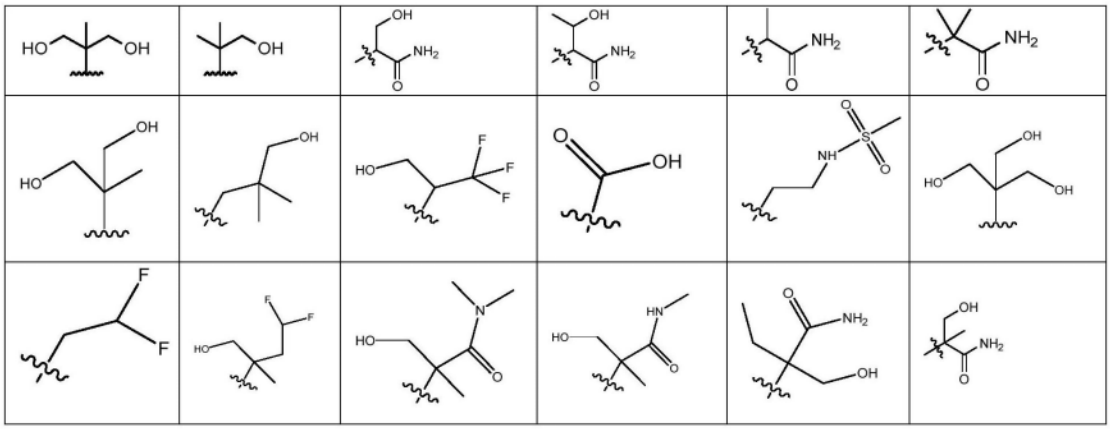
未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基);

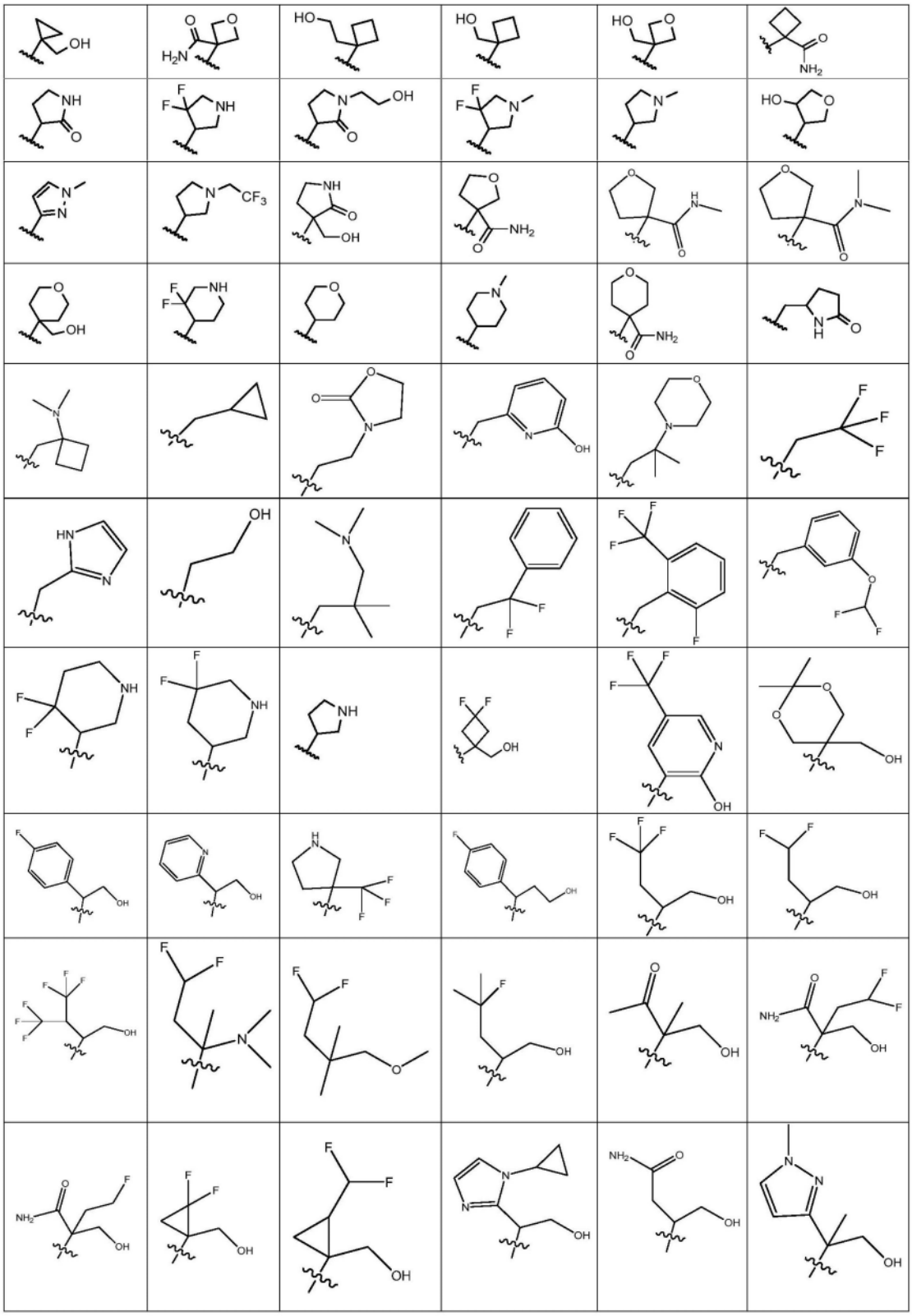
各自未取代的、单取代或多取代的-苯基或-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基;或

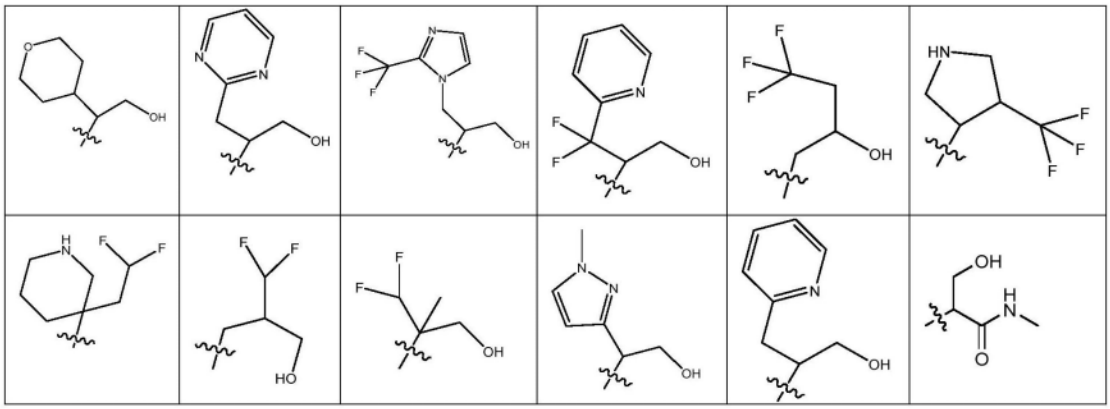
各自未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基)。

16.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基);其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基);其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基);其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中$R^3$是H,并且$R^4$是选自由以下项组成的组的残基:







18.如权利要求1所述的化合物,其中$R^3$和$R^4$一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

19.如权利要求1所述的化合物,其中$R^5$和$R^5$'彼此独立地表示

-H;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

20.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、

-$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、

-O-$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、

-NH$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

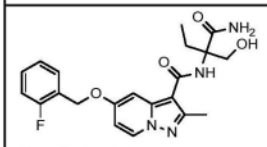
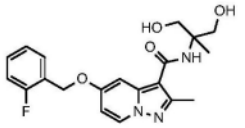
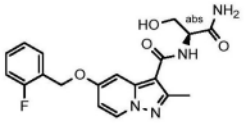
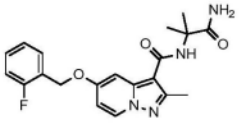
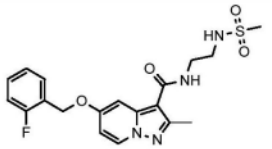
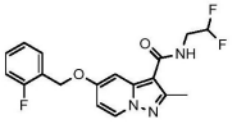
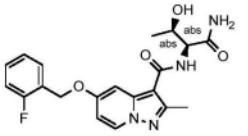
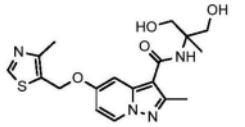
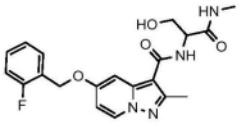
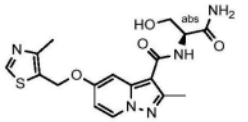
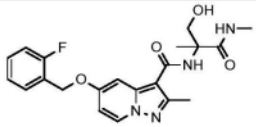
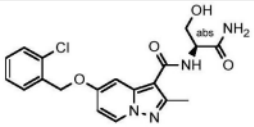
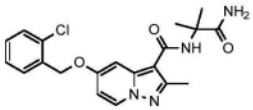
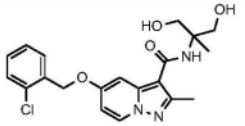
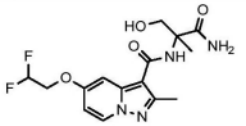
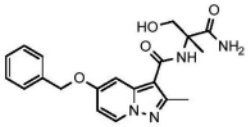
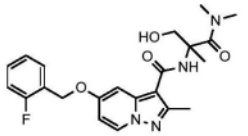
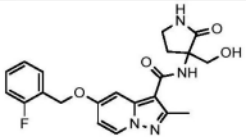
-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

-OC(=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;或

-$C_{1-6}$-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)

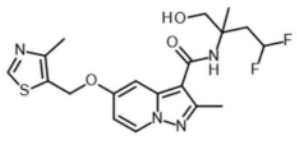
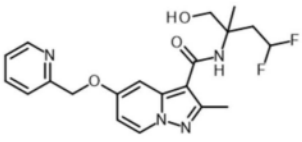
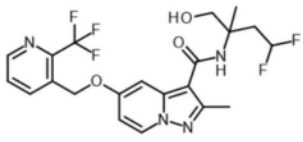
$NH_2$的取代基取代。

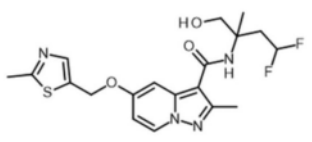
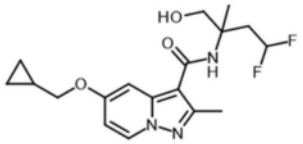
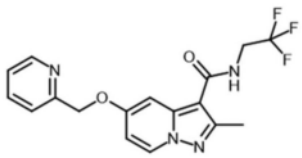
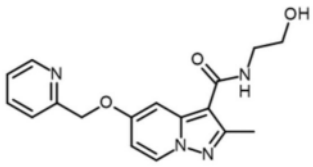
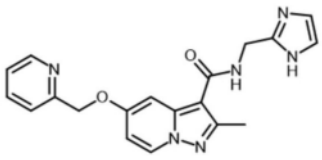
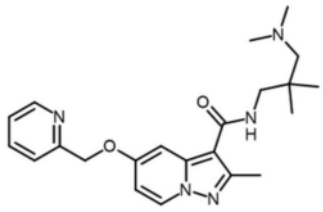
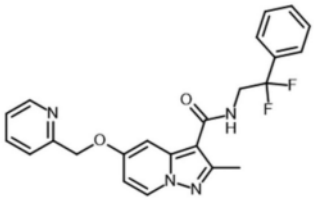
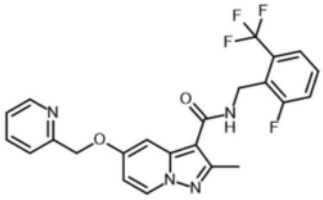
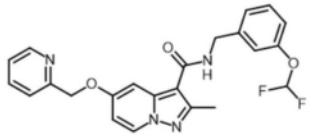
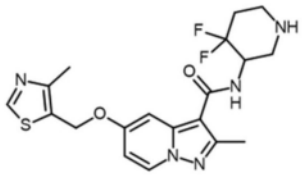
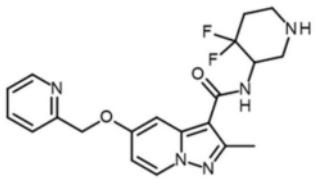
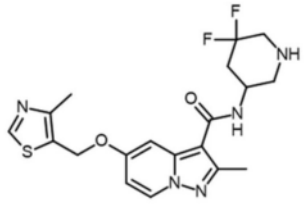
21.如权利要求1所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物001-036组成的组:

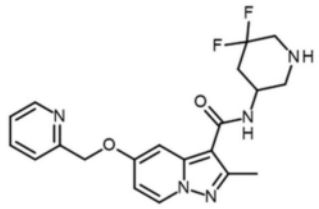
| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  **Cpd 001** |  **Cpd 002** |  **Cpd 003** |
|  **Cpd 004** |  **Cpd 005** |  **Cpd 006** |
|  **Cpd 007** |  **Cpd 008** |  **Cpd 009** |
|  **Cpd 010** |  **Cpd 011** |  **Cpd 012** |
|  **Cpd 013** |  **Cpd 014** |  **Cpd 015** |
|  **Cpd 016** |  **Cpd 017** |  **Cpd 018** |

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 019 | Cpd 020 | Cpd 021 |
| Cpd 022 | Cpd 023 | Cpd 024 |
| Cpd 025 | Cpd 026 | Cpd 027 |
| Cpd 028 | Cpd 029 | Cpd 030 |
| Cpd 031 | Cpd 032 | Cpd 033 |
| Cpd 034 | Cpd 035 | Cpd 036 |

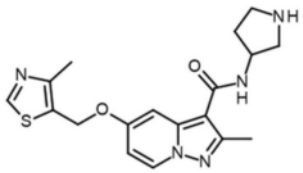
22.如权利要求1所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物037-091组成的组:

| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  Cpd 037 |  Cpd 038 |  Cpd 039 |

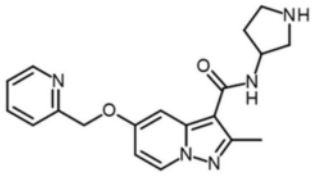
| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 040 |  Cpd 041 |  Cpd 042 |
|  Cpd 043 |  Cpd 044 |  Cpd 045 |
|  Cpd 046 |  Cpd 047 |  Cpd 048 |
|  Cpd 049 |  Cpd 050 |  Cpd 051 |



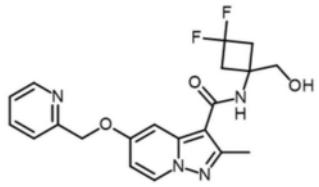
Cpd 052



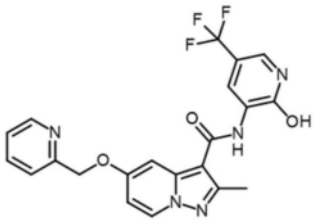
Cpd 053



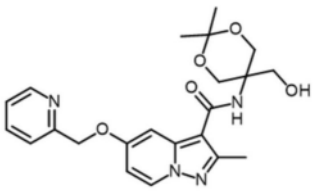
Cpd 054



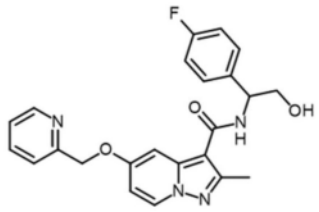
Cpd 055



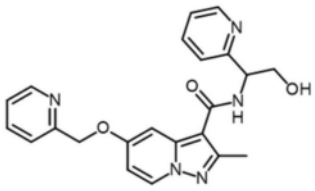
Cpd 056



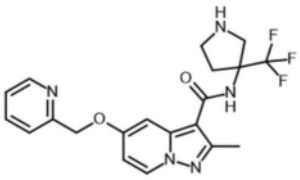
Cpd 057



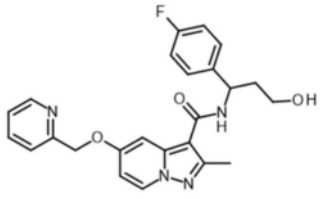
Cpd 058



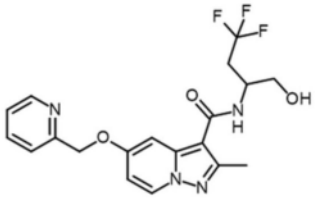
Cpd 059



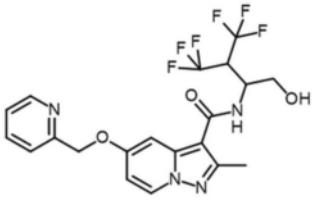
Cpd 060



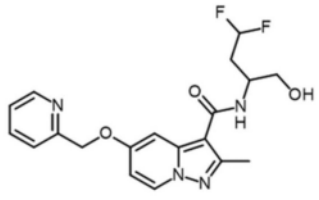
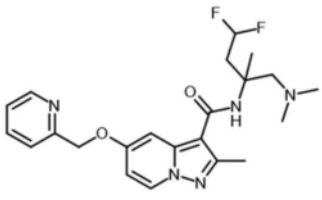
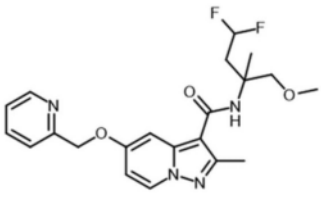
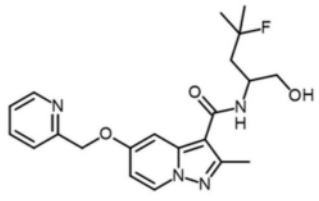
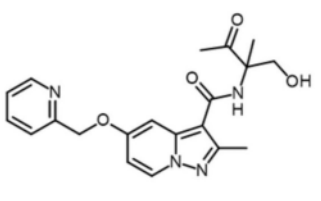
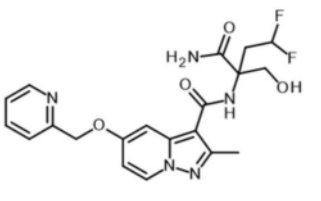
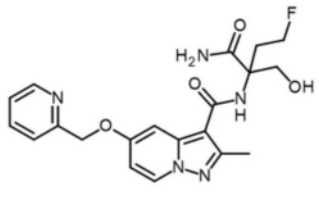
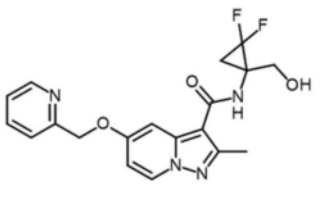
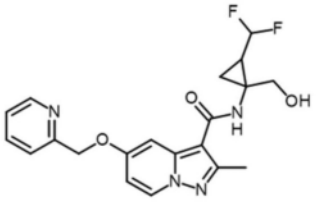
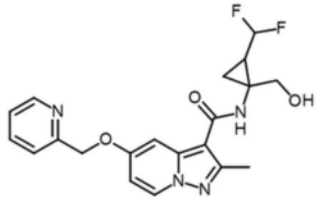
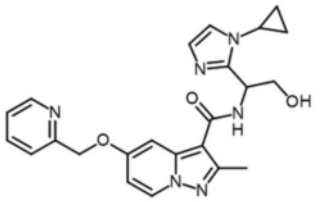
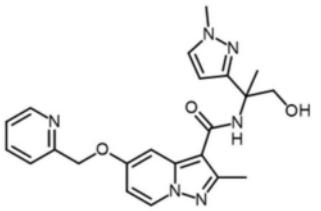
Cpd 061

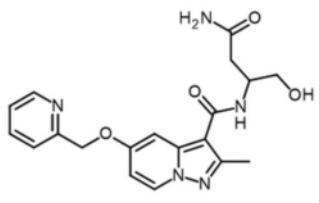
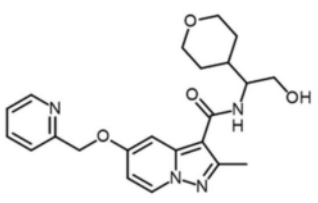
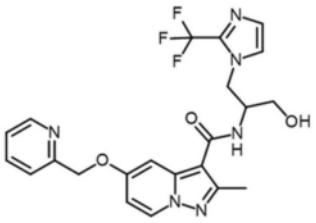
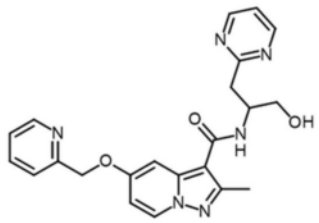
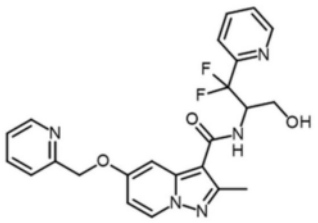
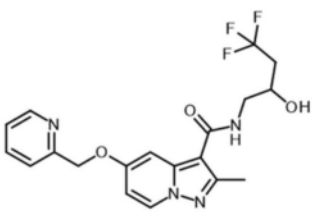
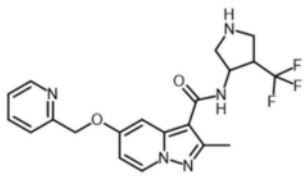
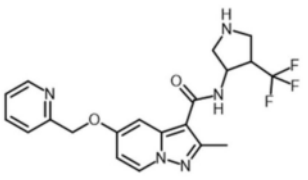
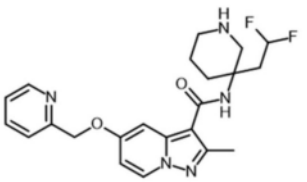
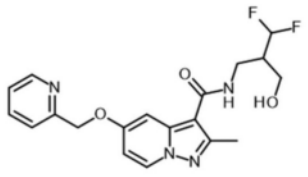
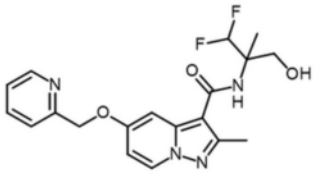
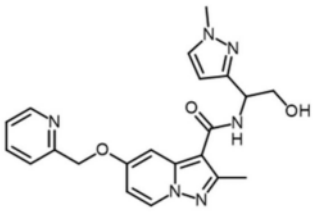


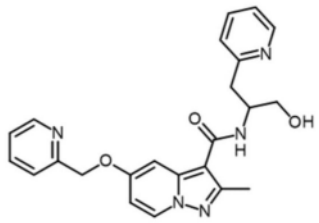
Cpd 062



Cpd 063

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 064 |  Cpd 065 |  Cpd 066 |
|  Cpd 067 |  Cpd 068 |  Cpd 069 |
|  Cpd 070 |  Cpd 071 |  Cpd 072 |
|  Cpd 073 |  Cpd 074 |  Cpd 075 |

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 076 |  Cpd 077 |  Cpd 078 |
|  Cpd 079 |  Cpd 080 |  Cpd 081 |
|  Cpd 082 |  Cpd 083 |  Cpd 084 |
|  |  |  |

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 085  | Cpd 086 | Cpd 087 |
| Cpd 088 | Cpd 089 | Cpd 090 |
| Cpd 091 | | |

23.一种药物组合物,其包含如权利要求1至22中任一项所述的化合物。

24.如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物,其在治疗疼痛中使用。

25.如权利要求24所述的在治疗疼痛中使用的化合物或药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

26.一种治疗疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23至25中任一项所述的药物组合物。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

28.如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物,其在治疗癫痫中使用。

29.一种治疗癫痫的方法,其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物。

# 用于治疗TRPM3介导的病症的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是选自疼痛、炎性超敏反应和癫痫的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

## 背景技术

[0002] TRP超家族由具有六个跨膜结构域(6TM)的蛋白质组成,这些蛋白质组装成同源或异源四聚体以形成阳离子可渗透的离子通道。命名TRP来源于果蝇trp(瞬时受体电位)突变体,其特征在于果蝇光感受器在对持续光的反应中具有瞬时受体电位。在过去的15年中,已经在酵母、蠕虫、昆虫、鱼类和哺乳动物中鉴定出trp相关的通道,包括人类中的27个TRP。基于序列同源性,TRP通道可以分为七个亚家族:TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML和TRPN。

[0003] TRP超家族的成员可能在所有哺乳动物器官和细胞类型中表达,近年来对其生理作用的理解取得了很大进展。某些TRP通道的特定选择性使它们能够在$Ca^{2+}$、$Mg^{2+}$和痕量金属离子的细胞摄取和/或跨上皮转运中发挥关键作用。此外,TRP通道对各种化学和物理刺激的敏感性使它们能够作为专用的生物传感器参与从视觉到味觉和触觉的过程。特别地,TRP超家族的几个成员对温度表现出非常高的敏感性。这些所谓的热TRP在感觉神经元和/或皮肤角质细胞中高度表达,在那里它们充当用于检测无害和有害(疼痛)温度的主要热传感器。

[0004] 越来越清楚的是,TRP通道功能障碍直接参与各种遗传性和获得性疾病的病因。事实上,TRP通道基因中的功能缺失和功能获得突变已被确定为遗传性疾病的直接原因,这些遗传性疾病包括短脊柱畸形(brachyolmia)、伴有继发性低钙血症的低镁血症、多囊肾病、IV型粘脂贮积病和家族性局灶节段性肾小球硬化症。此外,TRP通道功能/功能障碍与多种病理状况直接相关,这些病理状况包括慢性疼痛、高血压、癌症和神经退行性病症。

[0005] TRPM3(瞬时受体电位美司他汀3)代表了有希望的药理学靶点。TRPM3在来自背根和三叉神经节的小直径感觉神经元的大亚群中表达,并参与热感应。神经甾体孕烯醇酮硫酸盐是已知有效的TRPM3激活剂(Wagner等人,2008)。神经甾体孕烯醇酮硫酸盐在野生型小鼠中诱发疼痛,但在敲除TRPM3小鼠中不诱发疼痛。最近还显示,CFA诱导的炎症和炎性疼痛在TRPM3敲除小鼠中消除。因此,TRPM3拮抗剂可以用作镇痛药来对抗疼痛,诸如炎性疼痛(Vriens J.等人,Neuron,2011年5月)。TRPM3与癫痫之间的关系也得到了证实(参见例如Eur J Hum Genet.2019年10月;27(10):1611-1618;Elife 2020年5月19日;9:e57190.doi:10.7554/eLife.57190.DOI:10.7554/eLife.57190;Channels(Austin).2021;15(1):386-397。因此,TRPM3也是用于治疗癫痫的潜在靶点。

[0006] 一些TRPM3拮抗剂是已知的,但是它们中没有一个指向本发明的化合物(Straub I等人,Mol Pharmacol,2013年11月)。例如,甘草素(一种假定的TRPM3阻断剂)已被描述为在大鼠疼痛模型中减少机械性和冷痛觉过敏(Chen L等人,Scientific reports,2014年7月)。对于用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是疼痛诸如炎性疼痛和癫痫的新型、另

选的和/或更好的治疗剂,仍然存在巨大的医学需求。非常需要对某种类型的疼痛具有良好效力、低水平或无副作用(诸如不可能像阿片类药物一样成瘾、无毒性)和/或良好或更好的药代动力学或药效动力学性质的治疗剂。

[0007] 本发明提供了一类新型化合物,这些化合物是TRPM3的拮抗剂并且可以用作TRPM3介导的病症的调节剂。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物和包含此类吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的药物组合物。本发明还提供了用作药物的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物,更特别是用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症,尤其用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或用于对抗癫痫。

[0009] 本发明还提供了吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物在制造用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症,尤其是用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的药物组合物或药物中的用途。

[0010] 本发明还提供了一种用于预防或治疗TRPM3介导的病症的方法,该方法通过向有需要的受试者施用根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物来进行。更特别地,本发明涉及此类用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的方法。

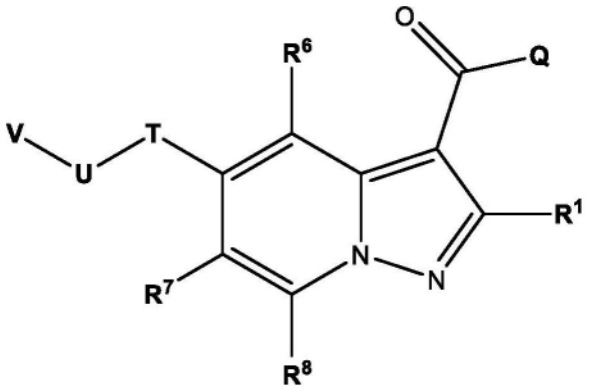
[0011] 本发明进一步提供了一种用于制备本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的方法。

## 具体实施方式

[0012] 本发明将被进一步描述,并且在一些情况下关于具体实施方案进行描述,但是本发明不限于此。

[0013] 本发明的第一方面是提供式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0014]




(I)

[0015] 任选地在治疗疼痛或癫痫或治疗疼痛或癫痫的方法中使用;

[0016] 其中

[0017] $R^1$表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC(=O)R^X$、-$SR^W$、-S

(=O)$R^W$、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0018] Q表示-$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0019] $R^2$表示-$R^Y$;

[0020] $R^3$表示-OH或-$R^Y$;

[0021] $R^4$表示-$R^Y$或-S(=O)$_2R^Y$;

[0022] 或者$R^3$和$R^4$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0023] T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

[0024] $R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示-$R^Y$;

[0025] $R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$NO_2$、-$SF_5$、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC$(=O)$R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0026] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$杂烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代;

[0027] 其中

[0028] $R^W$和$R^X$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0029] -H;

[0030] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0031] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0032] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0033] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0034] $R^Y$和$R^Z$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0035] -H;

[0036] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0037] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0038] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0039] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0040] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷

基-连接;或

[0041] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0042] 或者$R^Y$和$R^Z$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0043] 并且其中在每种情况下"单取代或多取代的"独立地指被一个或更多个,例如1个、2个、3个、4个或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$NH_2$、-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、=O、-O$CF_3$、-O$CF_2H$、-O$CFH_2$、-O$CF_2Cl$、-O$CFCl_2$、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$NH_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N(3-14元环烷基)($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-N(H)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$NH_2$、-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-

烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-SH、=S、-$SF_5$、-$SCF_3$、-$SCF_2H$、-$SCFH_2$、-S-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0044] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中

[0045] (a-1)Q表示-$NR^3R^4$;$R^1$表示$R^W$;并且$R^W$表示-$C_1$-$C_6$-烷基-,并且/或者

[0046] (a-2)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^5$和$R^{5'}$中的至少一者表示-H;并且/或者

[0047] (a-3)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^6$表示-H;并且/或者

[0048] (a-4)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^8$表示-H;

[0049] 或者

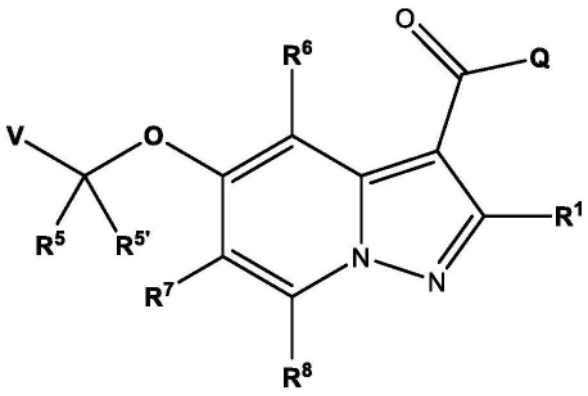
[0050] (b-1)

[0051] (b-1)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-环丙基;并且/或者

[0052] (b-2)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^5$和$R^{5'}$中的至少一者不表示-H;并且/或者

[0053] (b-3)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^3$表示-H。

[0054] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。根据该实施方案,根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物是式(II)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0055] 


(II)。

[0056] 在根据式I的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的另一个实施方案中,T表示-$CR^5R^{5'}$-并且

U表示-O-。

[0057] 在根据式I或II的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,$R^1$是甲基、乙基或其他$C_1$-$C_6$烷基。在另一个优选的实施方案中,$R^1$是甲基。

[0058] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,Q表示-$NR^3R^4$。

[0059] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,Q表示-$OR^2$。

[0060] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,V表示饱和或不饱和的3-14元环烷基;3-14元杂环烷基、饱和或不饱和的5-14元芳基;$C_1$-$C_6$烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0061]

[0062] 在一些实施方案中,V定义内的5-14元杂芳基选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0063] 优选地,V定义内的5-14元杂芳基选自由呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、三唑、吡啶、异喹啉、苯并噻唑、哒嗪、嘧啶、咪唑并吡啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0064] 优选地,V定义内的5-14元杂芳基选自由呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异喹啉-1-基、异喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-5-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0065] 在一些实施方案中,V定义内的5-14元杂芳基选自由吡唑-3-基、吡唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0066] 在一个实施方案中,V定义内的饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-

CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0067] 在一个实施方案中,V定义内的5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0068] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的其他实施方案中,V表示3-14元杂环烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0069] 在一些实施方案中,V定义内的3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0070] 在一些实施方案中,V定义内的3-14元杂环烷基是噁烷、噁烷-4-基、氧杂环丁烷或氧杂环丁烷-3-基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0071] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的另一个优选的实施方案中,V表示$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0072] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0073] -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(=O)OH、-$NH_2$、-$NO_2$、-OH、=O、-$SF_5$;

[0074] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[0075] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基;

[0076] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$NHC_{1-6}$-烷基;

[0077] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0078] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-$C_{1-6}$-烷基;

[0079] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0080] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0081] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0082] 在一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0083] -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$或-N$(CH_3)_2$;

[0084] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0085] -$C_{1-6}$-杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0086] -$OC_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0087] -O(C=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0088] -C(=O)O$C_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0089] 3-14元环烷基,其选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0090] 3-14元杂环烷基,其选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡

咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代。

[0091] 在一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、甲基、乙基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代。

[0092] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,V是

[0093] (i)未取代的;

[0094] (ii)单取代的;

[0095] (iii)二取代的;

[0096] (iv)三取代的;或

[0097] (v)四取代的。

[0098] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,V是

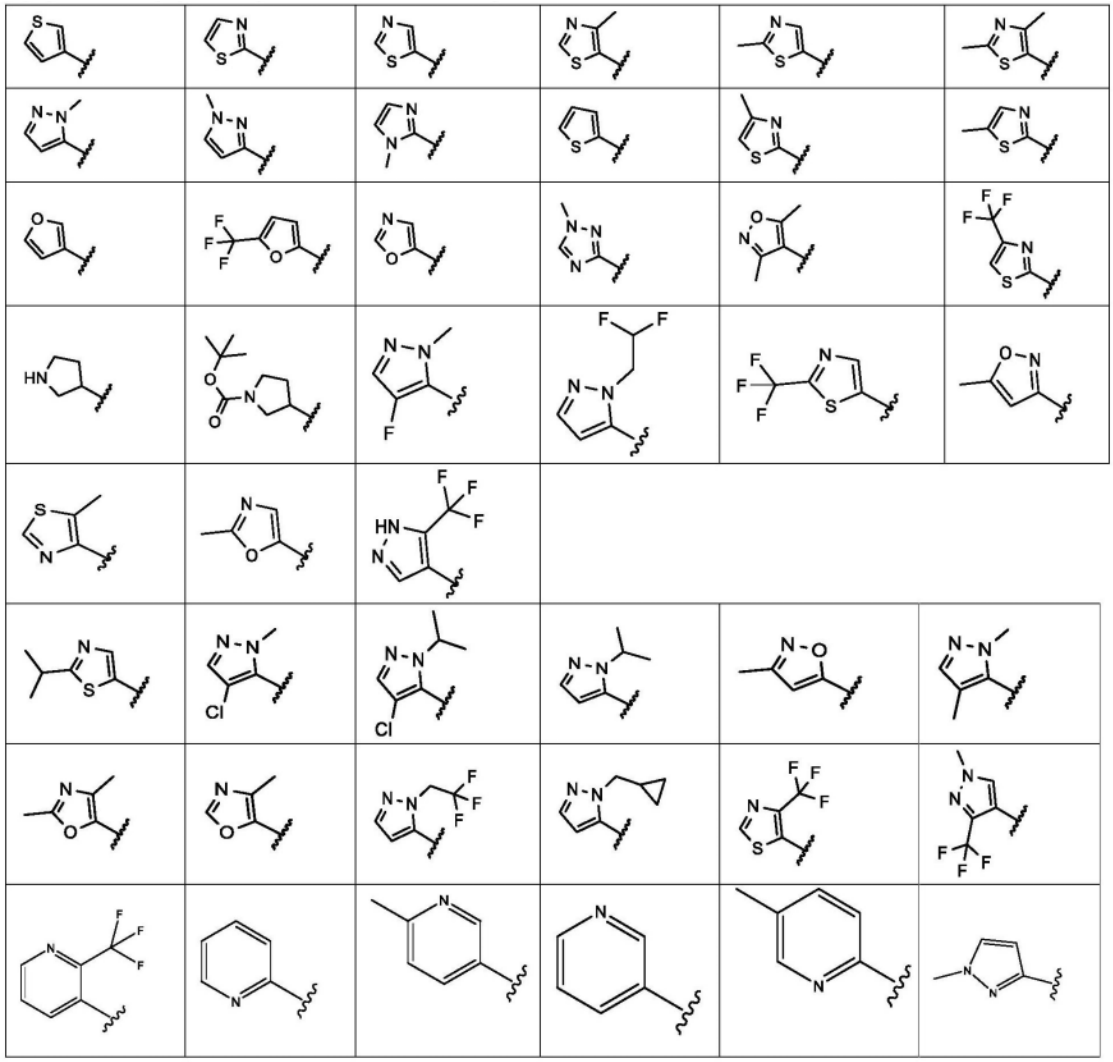
[0099] (i)未取代的;

[0100] (ii)单取代的;或

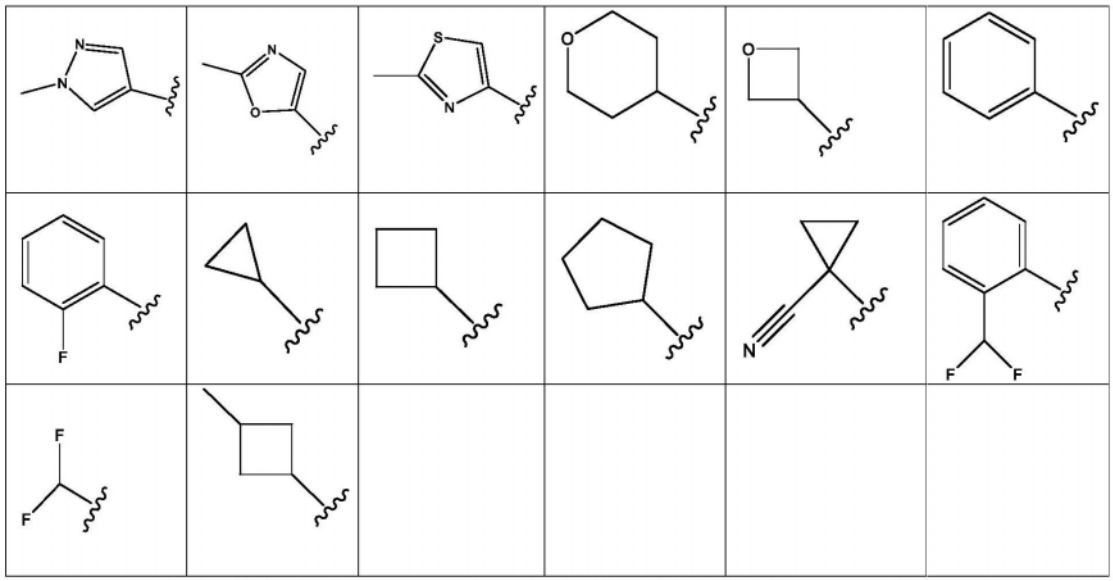
[0101] (iii)二取代的。

[0102] 在一些实施方案中,V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基(优选3-5元杂环烷基);5-14元杂芳基(优选5-6元杂芳基);饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;或$C_1$-$C_6$烷基;在每种情况下未取代的、单取代或多取代的;优选选自由以下项组成的组的残基:

[0103]



[0104]

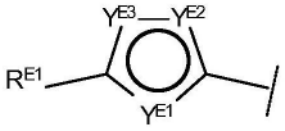


[0105] 在一个实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基;优选



。

[0106] 在一些实施方案中,V表示根据通式(E)的残基

[0107] 

(E)

[0108] 其中

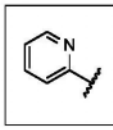
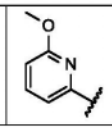
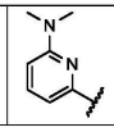
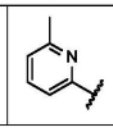
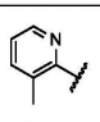
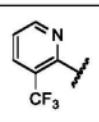
[0109] $Y^{E1}$表示-N=、-$NR^{E2}$-、S、O或-$CR^{E3}$=;$Y^{E2}$表示-N=、-$NR^{E3}$-、S、O或-$CR^{E4}$=;并且$Y^{E3}$表示-N=、-$NR^{E4}$-、S、O或-$CR^{E5}$=;条件是$Y^{E1}$、$Y^{E2}$和$Y^{E3}$中的至少一者分别不是-$CR^{E3}$=、-$CR^{E4}$=和-$CR^{E5}$=。在另一个优选的实施方案中,V表示根据通式(E)的残基

[0110] 其中YE1表示-N=、-NRE2-、S或-CRE3=;YE2表示-N=、-NRE3-、S或-CRE4=;并且YE3表示-N=、-NRE4-、S或-CRE5=;条件是YE1、YE2和YE3中的至少一者分别不是-CRE3=、-CRE4=和-CRE5=。

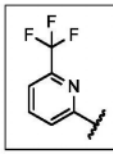
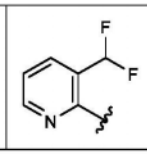
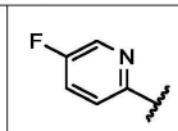
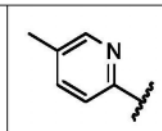
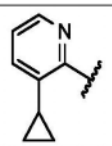
[0111] $R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$和$R^{E4}$彼此独立地表示-H、-$CH_3$、-$CH_2$-环丙基、-$CH_2CF_3$、-$CH_2CHF_2$或-$CF_3$;更特别地$R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$和$R^{E4}$彼此独立地表示-H、-$CH_3$或-$CF_3$;优选地条件是$R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$和$R^{E4}$中仅一者表示不是-H的残基。

[0112] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的2-吡啶。在一些实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

[0113]

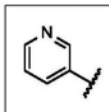
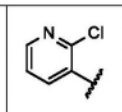
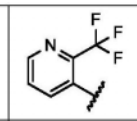
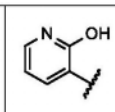
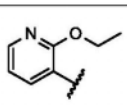
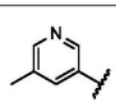
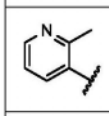
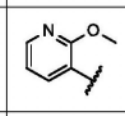
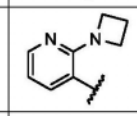
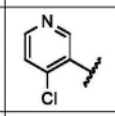
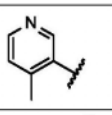
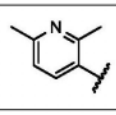
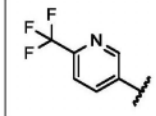
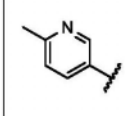
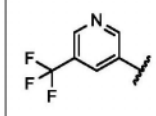
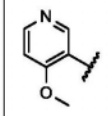
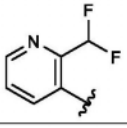
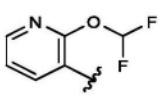
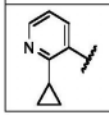
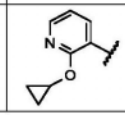
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |

[0114]

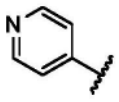
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  | |

[0115] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的3-吡啶。在优选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

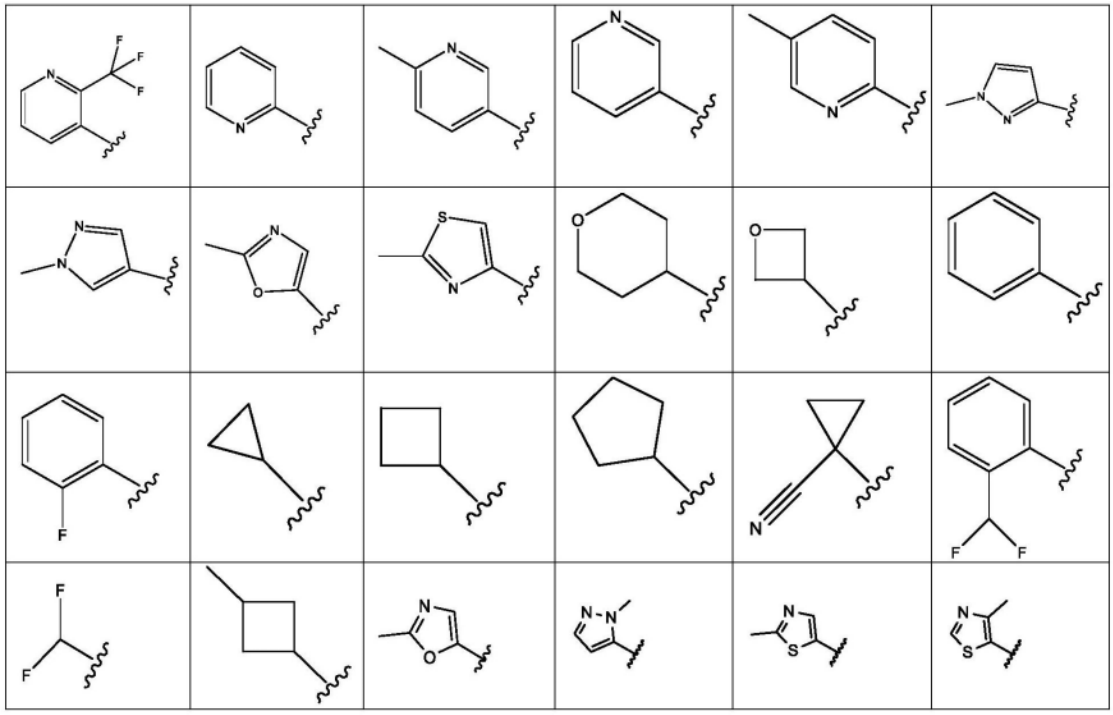
[0116]

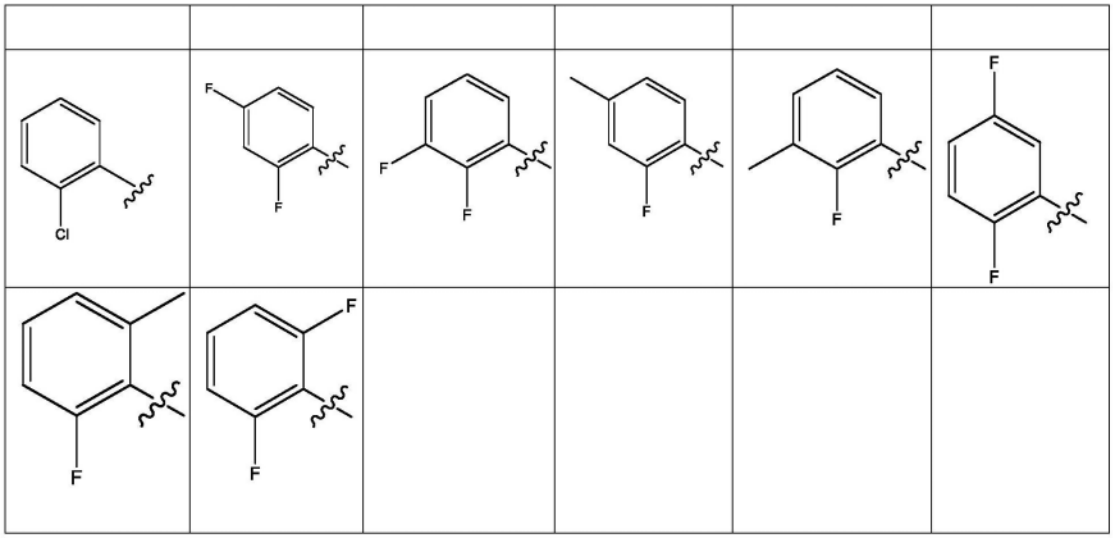
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | | | | |

[0117] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的4-吡啶。在优选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

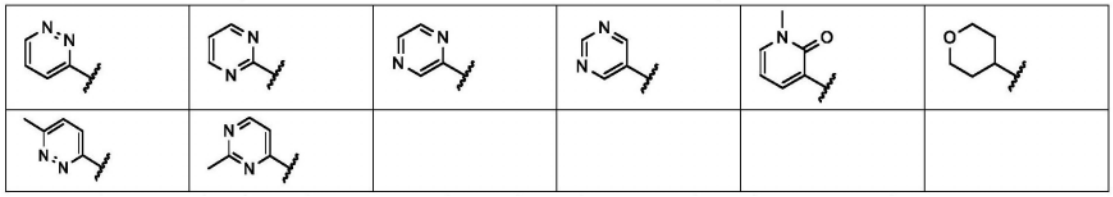
[0118] 

[0119] 在一些实施方案中,任选地其中U-$CH_2$,V表示选自由以下项组成的组的残基:

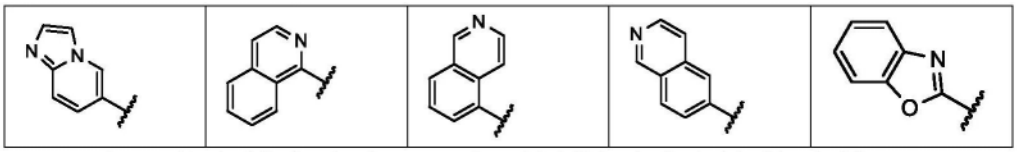
[0120] 

[0121] 

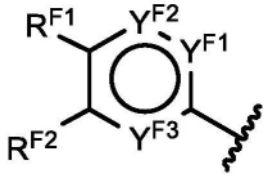
[0122] 在另选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

[0123] 

[0124] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的双环杂芳基,优选选自由以下项组成的组:

[0125] 

[0126] 在一些实施方案中,V表示根据通式(F')的残基

[0127] 

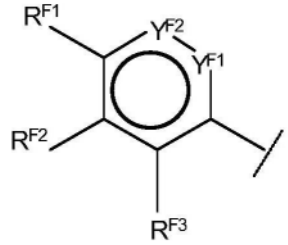
(F')

[0128] 其中

[0129] $Y^{F1}$表示-N=或-$CR^{F4}$=;并且$Y^{F2}$表示-N=或-$CR^{F5}$=;并且$Y^{F3}$表示-N=或-$CR^{F3}$=;条件是$Y^{F1}$和$Y^{F2}$中的至少一者分别不是-$CR^{F4}$=和-$CR^{F5}$=;

[0130] $R^{F1}$、$R^{F2}$、$R^{F3}$、$R^{F4}$和$R^{F5}$彼此独立地表示-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl或-氮杂环丁烷基;优选地条件是$R^{F1}$、$R^{F2}$、$R^{F3}$、$R^{F4}$和$R^{F5}$中仅一者表示不是-H的残基。

[0131] 在另一个实施方案中,V表示根据通式(F)的残基

[0132] 

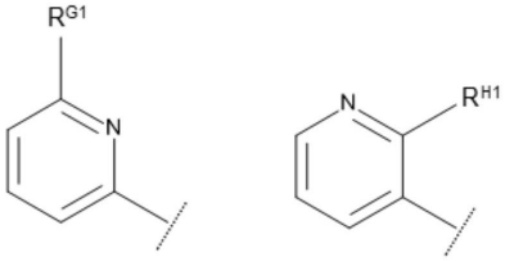
(F)

[0133] 其中

[0134] $Y^{F1}$表示-N=或-$CR^{F4}$=;并且$Y^{F2}$表示-N=或-$CR^{F5}$=;条件是$Y^{F1}$和$Y^{F2}$中的至少一者分别不是-$CR^{F4}$=和-$CR^{F5}$=;

[0135] $R^{F1}$、$R^{F2}$、$R^{F3}$、$R^{F4}$和$R^{F5}$彼此独立地表示-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl或-氮杂环丁烷基;优选地条件是$R^{F1}$、$R^{F2}$、$R^{F3}$、$R^{F4}$和$R^{F5}$中仅一者表示不是-H的残基。

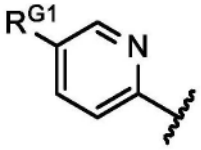
[0136] 在一些实施方案中,V表示根据通式(G)或(H)的残基

[0137] 

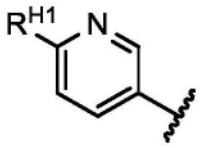
(G) (H)

[0138] 其中$R^{G1}$和$R^{H1}$选自由-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl、氮杂环丁烷基、-环丙基、-O-环丙基和-$CHF_2$组成的组;或者其中$R^{G1}$和$R^{H1}$选自由-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl和氮杂环丁烷基组成的组。

[0139] 在其他实施方案中,V表示根据通式(G')或(H')的残基

[0140] 

(G')



(H')

[0141] 其中$R^{G1}$和$R^{H1}$选自由-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl、氮杂环丁烷基、-环丙基、-O-环丙基和-$CHF_2$组成的组;或者其中$R^{G1}$和$R^{H1}$选自由-H、-$CH_3$、-$CF_3$、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-Cl和氮杂环丁烷基组成的组;

[0142] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,$R^1$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN;

[0143] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-$C_{1-6}$-烷基;

[0144] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0145] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基;

[0146] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基;

[0147] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0148] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0149] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0150] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;或

[0151] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0152] 在一些实施方案中,$R^1$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[0153] 在一些实施方案中,$R^1$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、未取代的-环戊基或-环丙基。优选地,$R^1$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-环戊基或未取代的。在一些实施方案中,$R^1$表示-$CH_3$。

[0154] 在一些实施方案中,$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CH_3$或-环丙基。优选地,$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$或-$CH_3$。在一些实施方案中,$R^1$表示-C(=O)$NH_2$或-$CHF_2$。

[0155] 在一些实施方案中,$R^1$表示-H、-$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CFH_2$或-环丙基;优选地,$R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_2H$或-$C_{1-3}$-亚烷基-$CFH_2$;例如-$CH_3$。

[0156] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^2$表示-H;

[0157] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0158] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0159] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0160] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0161] 在一些实施方案中,$R^2$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

[0162] 在一些实施方案中,$R^2$表示-H或-$C_{1-6}$-烷基。

[0163] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,$R^3$表示-H;

[0164] -OH;

[0165] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;或

[0166] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基。

[0167] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H、-OH、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

[0168] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H、-OH或饱和的、未被取代的或被-OH单取代的-$C_{1-6}$-烷基。优选地,$R^3$表示-H。

[0169] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示除-H以外的残基。

[0170] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,$R^4$表示-H;

[0171] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0172] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0173] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0174] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0175] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0176] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0177] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0178] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0179] 在一些实施方案中,$R^4$表示

[0180] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0181] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0182] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0183] 3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷

基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0184] 3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0185] -苯基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0186] 5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)

OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代。

[0187] 在一些实施方案中,$R^4$表示

[0188] -H;

[0189] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

[0190] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[0191] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-OH、=O、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)-NH-$C_{1-3}$-烷基、-C(=O)-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、未取代的-苯基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0192] 3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自由-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-OH、-O$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0193] 3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫杂-环己烷,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$,-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0194] 未取代的-苯基;

[0195] 5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-$C_{1-6}$-烷基、-OH组成的组的取代基单取代或二取代。

[0196] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一个实施方案中,$R^3$和$R^4$一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的5或6元杂环。

[0197] 在一些实施方案中,$R^3$和$R^4$一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$NHCH_3$、-N($CH_3$)$_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组

的取代基单取代或多取代。在一个实施方案中,$R^3$和$R^4$一起不形成未取代的、单取代或多取代的吗啉。

[0198] 在一些实施方案中,$R^3$和$R^4$一起形成

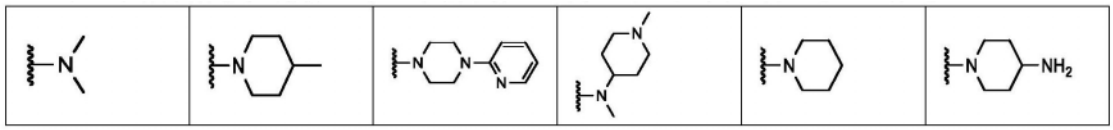
[0199] 未被取代的或被-$N(CH_3)_2$单取代的吡咯烷环;

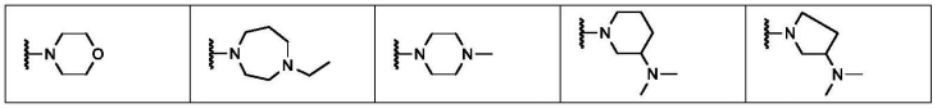
[0200] 未被取代的或被选自由-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基组成的组的取代基单取代的哌啶环,以及未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑;

[0201] 未取代的吗啉环;或者

[0202] 未被取代的或被选自由-$C_{1-6}$-烷基和未取代的-吡啶基组成的组的取代基N-取代的哌嗪环。

[0203] 在一些实施方案中,$R^3$和$R^4$两者不表示-H。在一些实施方案中,$R^3$和$R^4$与它们所附接的氮原子一起形成选自由以下项组成的组的残基:

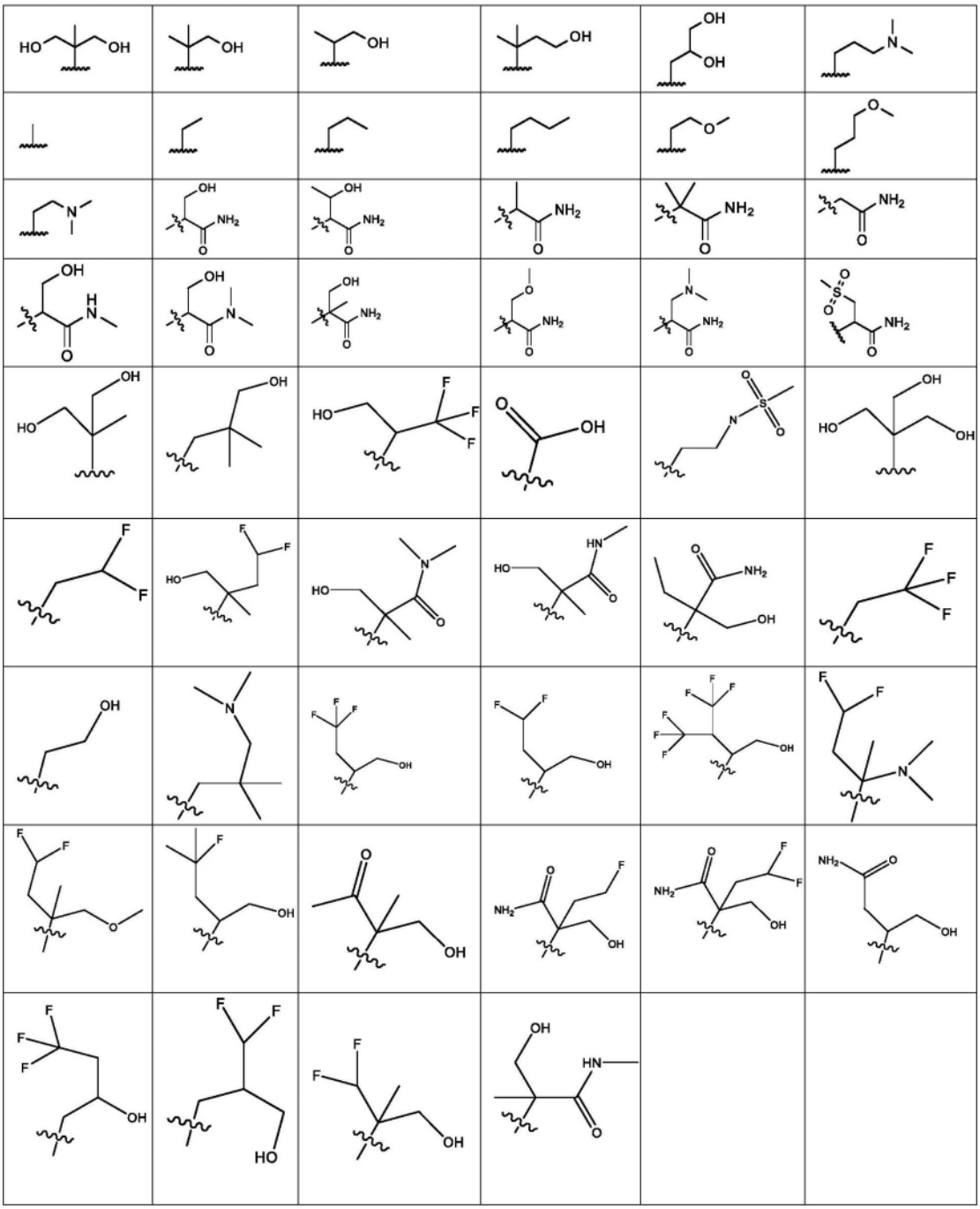
[0204] 

[0205] 

[0206] 在其他实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$不表示-H。

[0207] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基。在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0208]

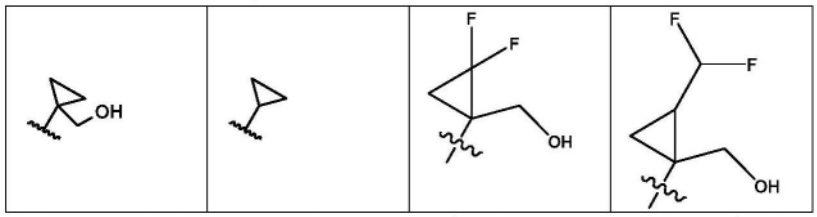


[0209] 在其他实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示残基-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH,其中m是1至6的整数,优选1至3;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-O-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-C(=O)-$NH_2$或C(=O)-NH-$C_{1-3}$-烷基;优选-H、-$CH_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-C(=O)-$NH_2$或C(=O)-NH-$C_{1-3}$-烷基。在一个实施方案中,至少R'或R"不表示-H。在另选的实施方案中,R'或R"都不表示-H。

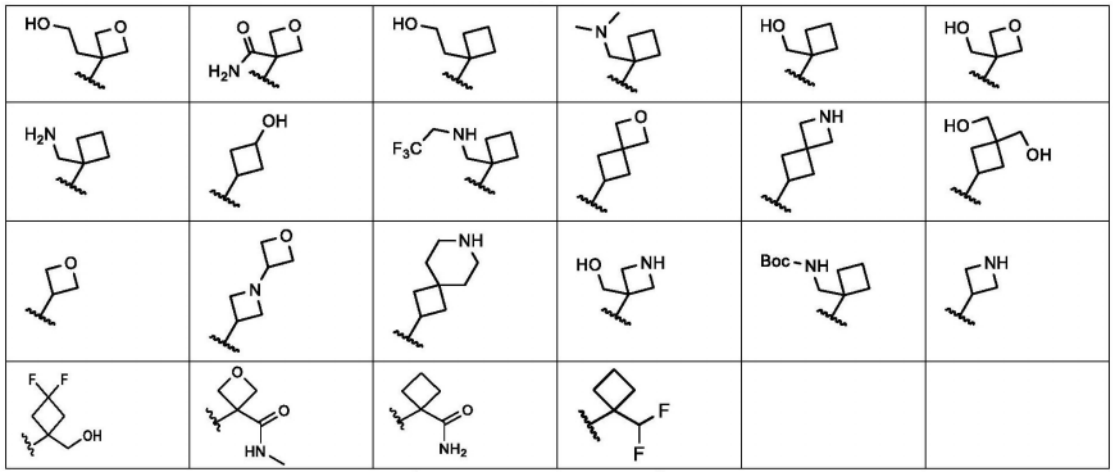
[0210] 在其他实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基。

[0211] 在其他实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3元杂环烷基。在一些

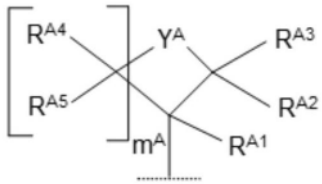
实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0212] 

[0213] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的4元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4元杂环烷基)。在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0214] 

[0215] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据通式(A)的残基,

[0216] 

(A)

[0217] 其中

[0218] $m^A$是0或1;

[0219] $Y^A$选自-O-、-$NR^{A6}$-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0220] $R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A6}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$彼此独立地表示-H、F、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH($C_{1-3}$-烷基)、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH($C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$)、-$C_{1-3}$-亚烷基-C(=O)$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH-C(=O)$OC_{1-4}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)-NH-$C_{1-3}$-烷基、-C(=O)-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-3-氧杂环丁烷基或-$CHF_2$;优选地,$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A6}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$彼此独立地表示-H、F、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH($C_{1-3}$-烷基)、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH($C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$)、-$C_{1-3}$-亚烷基-C(=O)$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-NH-C(=O)$OC_{1-4}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)-NH-$C_{1-3}$-烷基、-C(=O)-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$或-3-氧杂环丁烷基;或者$R^{A7}$和$R^{A8}$与它们所附接的碳原子一起形成环并且表示-$CH_2OCH_2$-、-$CH_2OCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-、-$CH_2NHCH_2$-、-$CH_2NHCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

[0221] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据如上文所定义的通式(A)的残基,其中

[0222] $m^A$是0或1;

[0223] $Y^A$选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0224] $R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$彼此独立地表示-H、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-C(=O)$NH_2$或-$CHF_2$;优选地$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$彼此独立地表示-H、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$或-C(=O)$NH_2$;优选地条件是$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$中仅一者表示不是-H的残基。

[0225] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据如上文所定义的通式(A)的残基,其中

[0226] $m^A$是0或1;

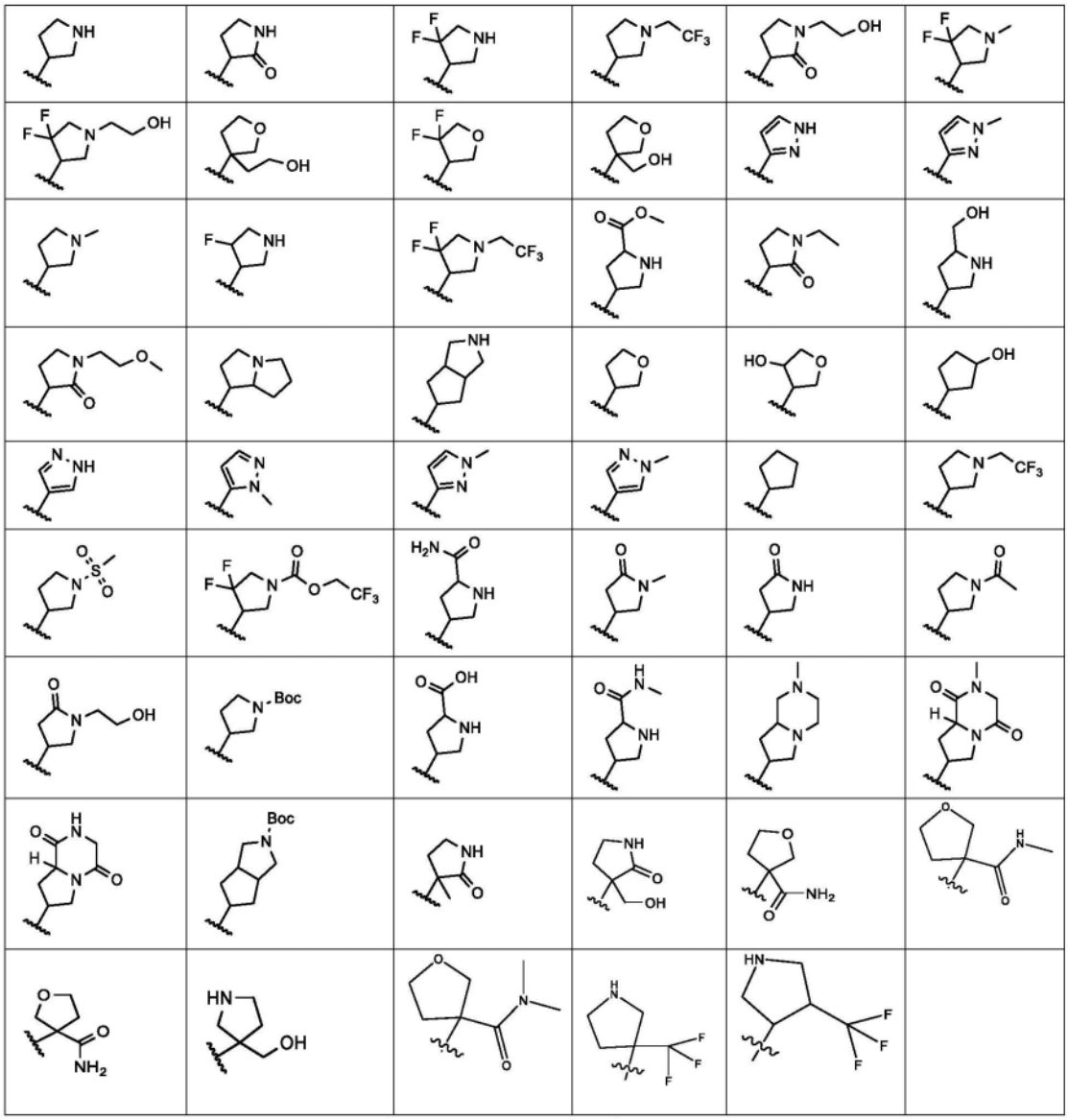
[0227] $Y^A$选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0228] $R^{A1}$表示-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-C(=O)$NH_2$或-$CHF_2$;优选地$R^{A1}$表示-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$或-C(=O)$NH_2$;并且

[0229] $R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$表示-H。

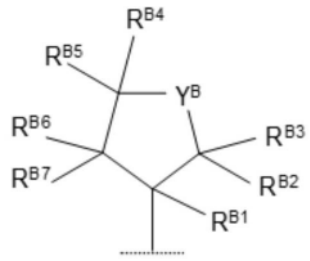
[0230] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选5元环烷基);或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选5元杂环烷基);或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5元杂芳基)。在优选的实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0231]



[0232] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据通式(B)的残基,

[0233]



(B)

[0234] 其中

[0235] $Y^B$选自-O-、-$NR^{B8}$-和-$CR^{B9}R^{B10}$-;并且

[0236] $R^{B1}$、$R^{B2}$、$R^{B3}$、$R^{B4}$、$R^{B5}$、$R^{B6}$、$R^{B7}$、$R^{B8}$、$R^{B9}$和$R^{B10}$彼此独立地表示-H、-F、-OH、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-O-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CO_2H$、-$C_{1-3}$-亚烷基-C(=O)O-$C_{1-3}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH-$C_{1-3}$-烷基或-C(=O)N($C_{1-3}$-烷基)$_2$;或者$R^{B2}$和$R^{B3}$一起表示=O;或者$R^{B4}$和$R^{B5}$一起表示=O。

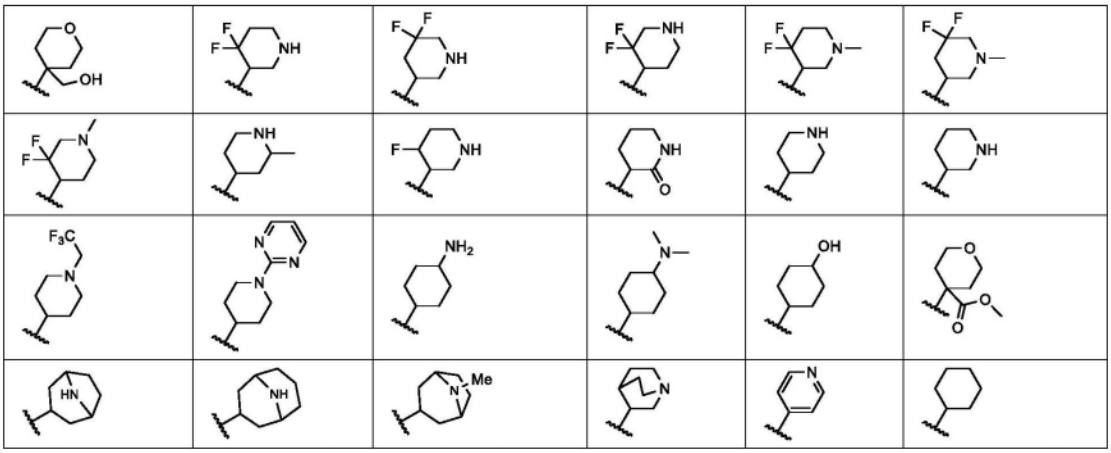
[0237] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据如上文所定义的通式(B)的残基,其中

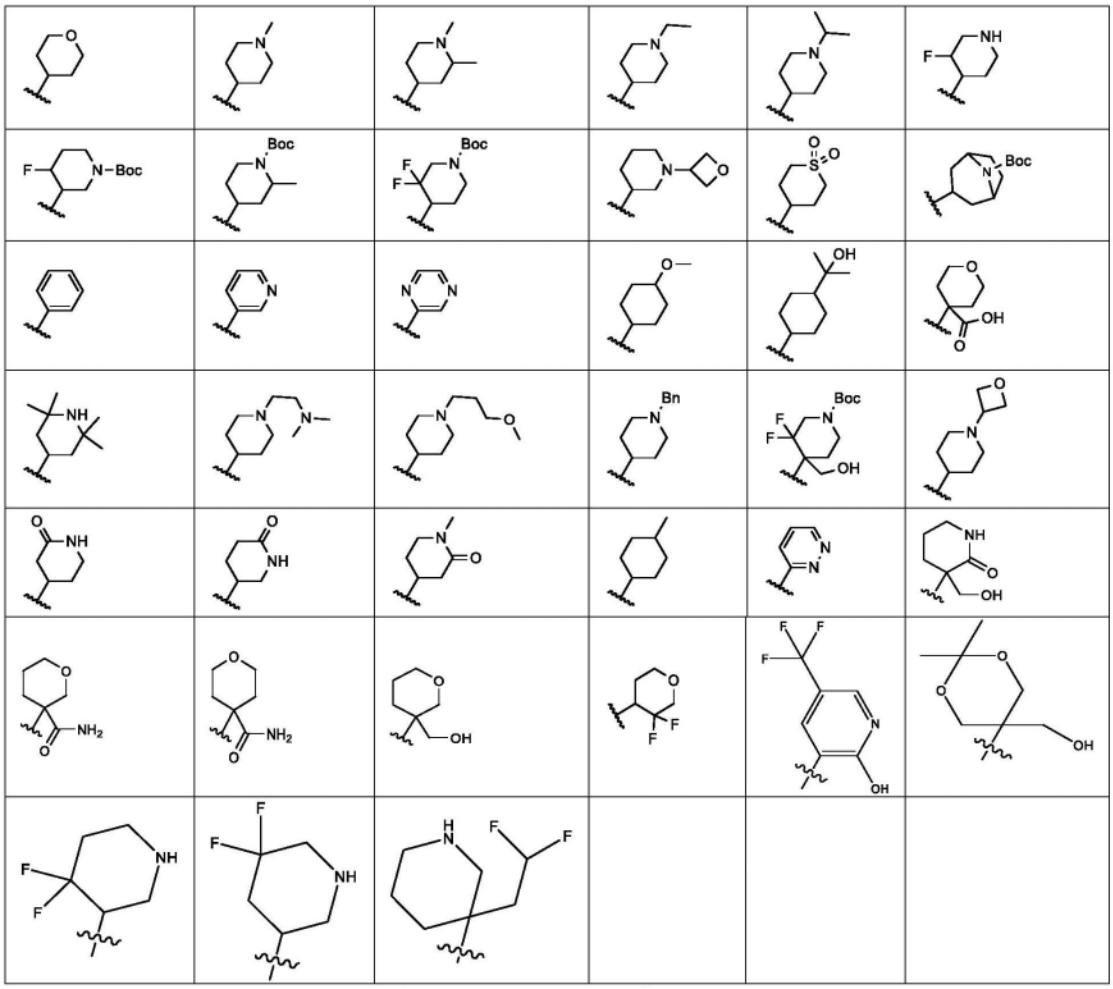
[0238] $Y^B$选自-O-和-$NR^{B8}$-;并且

[0239] $R^{B1}$、$R^{B2}$、$R^{B3}$、$R^{B4}$、$R^{B5}$、$R^{B6}$、$R^{B7}$、$R^{B8}$彼此独立地表示-H、-F、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$或-C(=O)$NH_2$;或者$R^{B2}$和$R^{B3}$一起表示=O;或者$R^{B4}$和$R^{B5}$一起表示=O;优选地条件是$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$中仅1、2或3者表示不是-H的残基;优选地条件是$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A4}$、$R^{A5}$、$R^{A7}$和$R^{A8}$中的至少一者表示不是-H的残基。

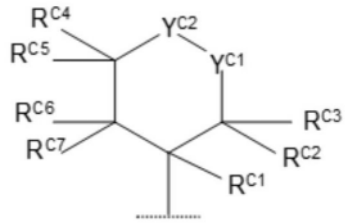
[0240] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选6元环烷基);或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选6元杂环烷基);或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选6元杂芳基)。在优选的实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0241]



[0242] 

[0243] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据通式(C)的残基,

[0244] 

(C)

[0245] 其中

[0246] $Y^{C1}$选自-O-、-S(=O)$_2$-、-$NR^{C8}$-和-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且$Y^{C2}$表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或者$Y^{C1}$表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且$Y^{C2}$选自-O-、-S(=O)$_2$-和-$NR^{C8}$-;

[0247] $R^{C1}$、$R^{C2}$、$R^{C3}$、$R^{C4}$、$R^{C5}$、$R^{C6}$、$R^{C7}$、$R^{C8}$、$R^{C9}$、$R^{C10}$、$R^{C11}$和$R^{C12}$彼此独立地表示

[0248] H、-F、-OH、-C(=O)O$C_{1-3}$-烷基、-$NH_2$、-NH($C_{1-3}$-烷基)、-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH-$C_{1-3}$-烷基或-C(=O)N($C_{1-3}$-烷基)$_2$;或者$R^{C2}$和$R^{C3}$一起表示=O;或者$R^{C4}$和$R^{C5}$一起表示=O;或者$R^{C9}$和$R^{C10}$一起表示=O;或者$R^{C11}$和$R^{C12}$一起表示=O。

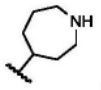
[0249] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示根据如上文所定义的通式(C)的残基,其中

[0250] $Y^{C1}$选自-O-或-$NR^{C8}$-,并且$Y^{C2}$表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或者$Y^{C1}$表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且$Y^{C2}$选自-

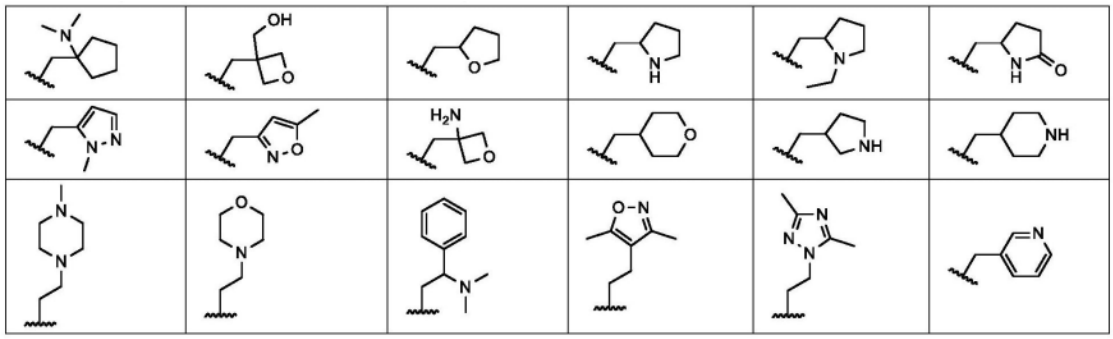
O-和-$NR^{C8}$-；

[0251] $R^{C1}$、$R^{C2}$、$R^{C3}$、$R^{C4}$、$R^{C5}$、$R^{C6}$、$R^{C7}$、$R^{C8}$、$R^{C9}$、$R^{C10}$、$R^{C11}$和$R^{C12}$彼此独立地表示-H、-F、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH或-C(=O)$NH_2$；优选地条件是$R^{C1}$、$R^{C2}$、$R^{C3}$、$R^{C4}$、$R^{C5}$、$R^{C6}$、$R^{C7}$、$R^{C8}$、$R^{C9}$、$R^{C10}$、$R^{C11}$和$R^{C12}$中仅1、2或3者表示不是-H的残基；优选地条件是$R^{C1}$、$R^{C2}$、$R^{C3}$、$R^{C4}$、$R^{C5}$、$R^{C6}$、$R^{C7}$、$R^{C8}$、$R^{C9}$、$R^{C10}$、$R^{C11}$和$R^{C12}$中的至少一者表示不是-H的残基。

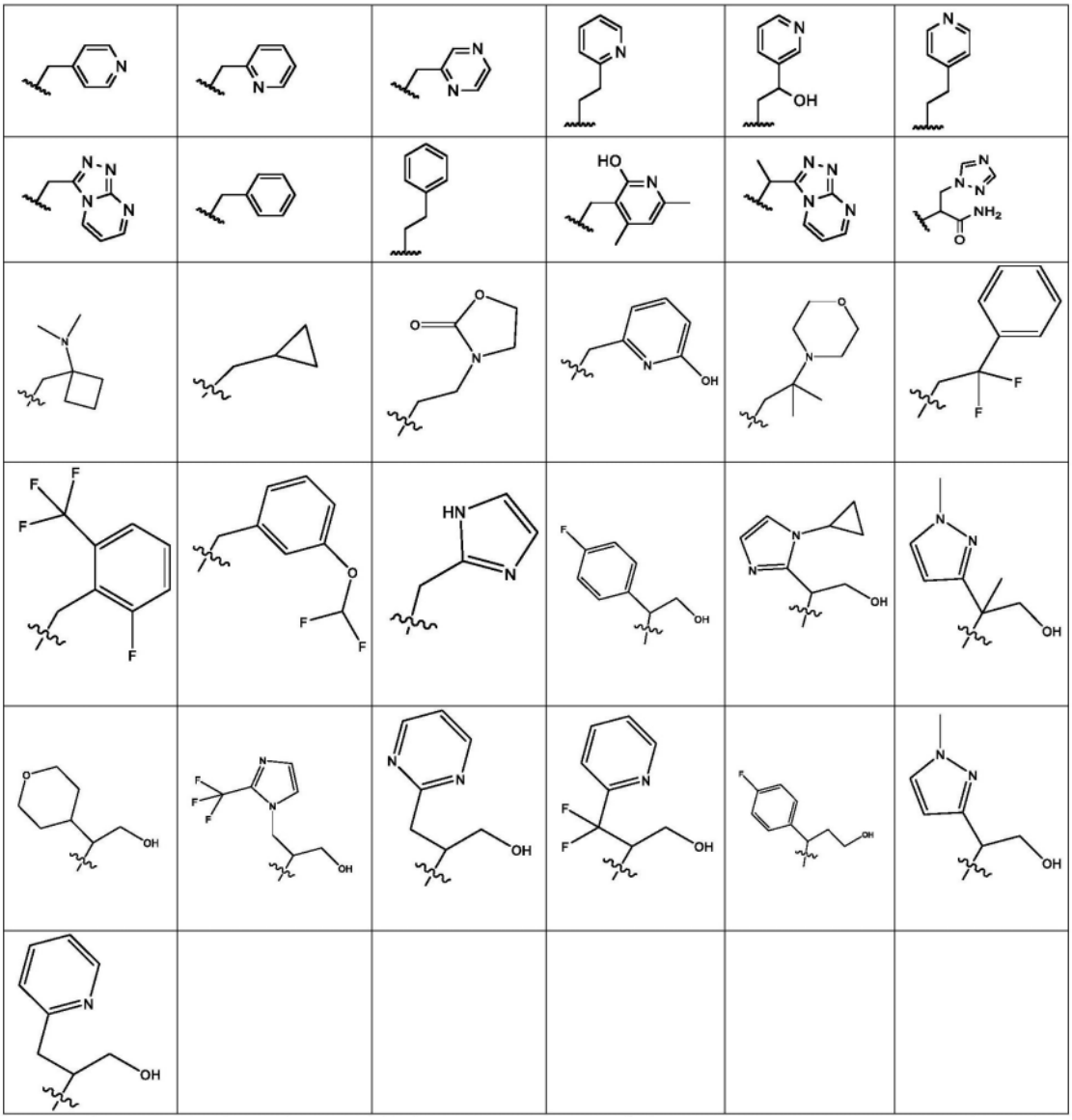
[0252] 在一些实施方案中，$R^3$表示-H，并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的7元环烷基；或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的7元杂环烷基。在一些实施方案中，$R^3$表示-H，并且$R^4$表示残基：

[0253] 

[0254] 在一些实施方案中，$R^3$表示-H，并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基)；其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接；或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基)；其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接；或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基)；其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接；或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基)；其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接。在优选的实施方案中，$R^3$表示-H，并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基：

[0255] 

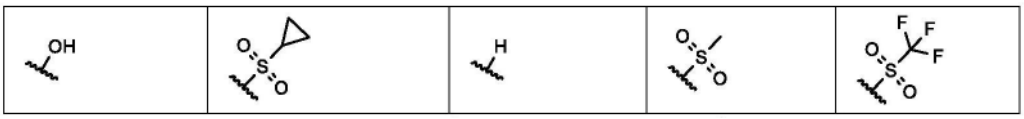
[0256]



[0257] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的5元杂环烷基;其中所述5元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5元杂芳基;其中所述5元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接。

[0258] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

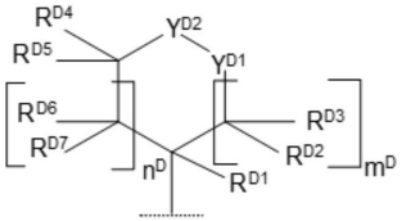
[0259]



[0260] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示

[0261] (i)残基-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH,其中m是1至6的整数,优选1至3;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-O-$C_{1-3}$-烷基或-$C_{1-3}$-亚烷基-OH;优选-H、-$CH_3$或-$C_{1-3}$-亚烷基-OH。在一个实施方案中,至少R'或R"不表示-H。在一个实施方案中,R'或R"都不表示-H;或

[0262] (ii)根据通式(D)的残基,

[0263] 

(D)

[0264] 其中

[0265] $m^D$和$n^D$彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D\leqslant 3$;

[0266] $Y^{D1}$选自-O-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)(=NH)-、-$NR^{D8}$-和-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且$Y^{D2}$表示-$CR^{D11}R^{D12}$-;或者$Y^{D1}$选自-O-、-S(=O)$_2$-、-$NR^{D8}$-和-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且$Y^{D2}$表示-$CR^{D11}R^{D12}$-;或者$Y^{D1}$表示-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且$Y^{D2}$选自-O-、-S(=O)$_2$-和-$NR^{D8}$-;

[0267] $R^{D1}$、$R^{D2}$、$R^{D3}$、$R^{D4}$、$R^{D5}$、$R^{D6}$、$R^{D7}$、$R^{D8}$、$R^{D9}$、$R^{D10}$、$R^{D11}$和$R^{D12}$彼此独立地表示-H、-F、-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-C(=O)$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-C(O)$NH_2$、-C(=O)O-$C_{1-3}$-烷基、-$NH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$NH_2$、-NH($C_{1-3}$-烷基)、-N($C_{1-3}$-烷基)$_2$、-NH($C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$)、-$C_{1-3}$-亚烷基-$OCH_3$、-$C_{1-3}$-烷基、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$;或者$R^{D2}$和$R^{D3}$一起表示=O;或者$R^{D4}$和$R^{D5}$一起表示=O;或者$R^{D9}$和$R^{D10}$一起表示=O;或者$R^{D11}$和$R^{D12}$一起表示=O;

[0268] 优选地其中

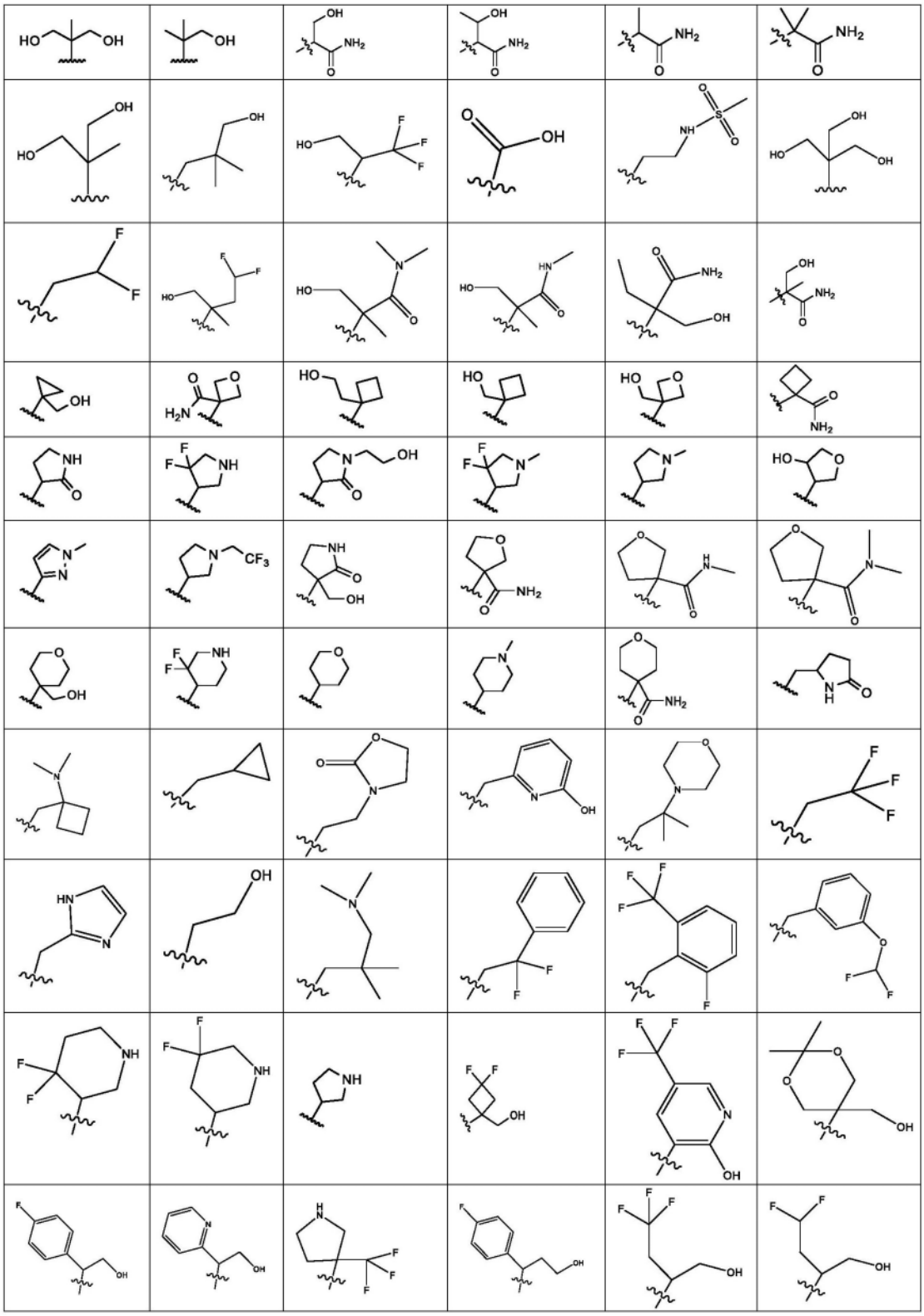
[0269] $m^D$和$n^D$彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D\leqslant 3$;

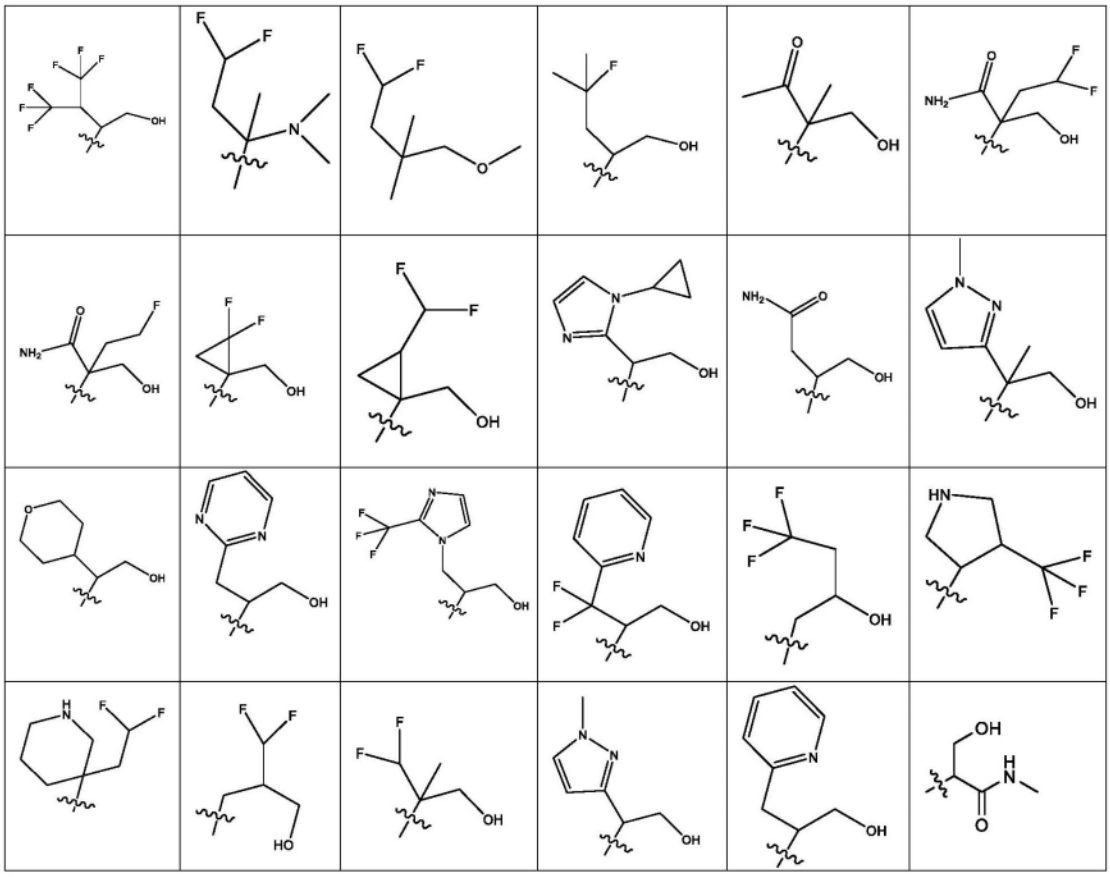
[0270] $Y^{D1}$选自-O-、-$NR^{D8}$-和-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且$Y^{D2}$表示-$CR^{D11}R^{D12}$-;或者$Y^{D1}$表示-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且$Y^{D2}$选自-O-和-$NR^{D8}$-;

[0271] $R^{D1}$、$R^{D2}$、$R^{D3}$、$R^{D4}$、$R^{D5}$、$R^{D6}$、$R^{D7}$、$R^{D8}$、$R^{D9}$、$R^{D10}$、$R^{D11}$和$R^{D12}$彼此独立地表示-H、-F、-OH、-$C_{1-3}$-亚烷基-OH、-C(=O)$NH_2$、-$CH_2NH_2$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CF_3$、-$CH_3$或-$CH_2CF_3$;或者$R^{D2}$和$R^{D3}$一起表示=O;或者$R^{D4}$和$R^{D5}$一起表示=O;或者$R^{D9}$和$R^{D10}$一起表示=O;或者$R^{D11}$和$R^{D12}$一起表示=O;优选地条件是$R^{D1}$、$R^{D2}$、$R^{D3}$、$R^{D4}$、$R^{D5}$、$R^{D6}$、$R^{D7}$、$R^{D8}$、$R^{D9}$、$R^{D10}$、$R^{D11}$和$R^{D12}$中仅1、2或3者表示不是-H的残基;优选地条件是$R^{D1}$、$R^{D2}$、$R^{D3}$、$R^{D4}$、$R^{D5}$、$R^{D6}$、$R^{D7}$、$R^{D8}$、$R^{D9}$、$R^{D10}$、$R^{D11}$和$R^{D12}$中的至少一者表示不是-H的残基。

[0272] 在一些实施方案中,$R^3$表示-H,并且$R^4$表示选自由以下项组成的组的残基:

[0273]



[0274] 

[0275] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0276] -H;

[0277] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0278] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

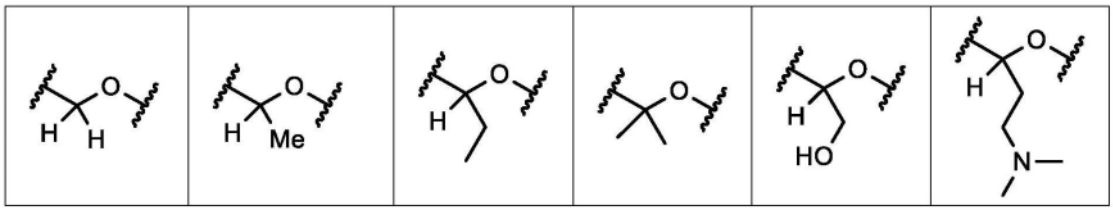
[0279] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0280] 在一些实施方案中,$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-$C_1$-$C_6$-烷基或-$C_1$-$C_6$-亚烷基-N($C_1$-$C_6$-烷基)$_2$。

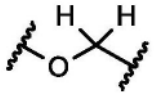
[0281] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^5$和$R^{5'}$中的至少一者不是-H。

[0282] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^5$和$R^{5'}$两者均为-H。

[0283] 在一些实施方案中,T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-,并且所得部分-O-$CR^5R^{5'}$-表示选自由以下项组成的组的残基:

[0284] 

[0285] 在一些实施方案中,T表示-$CR^5R^{5'}$-,并且U表示-O-,并且所得部分-$CR^5R^{5'}$-O-表示残基:

[0286] 

[0287] 在一些实施方案中,$R^5$表示-H,并且$R^{5'}$表示选自由-H、-$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-3}$-亚烷基-$CFH_2$和-$C_{1-3}$-亚烷基-OH组成的组的残基;优选-H或$C_{1-3}$-烷基。

[0288] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

[0289] -H;

[0290] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$;

[0291] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[0292] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-$C_{1-6}$-烷基;

[0293] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$NHC_{1-6}$-烷基;

[0294] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0295] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)$OC_{1-6}$-烷基;

[0296] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-OC(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0297] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-杂烷基。

[0298] 在一些实施方案中,$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

[0299] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、

[0300] -$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、

[0301] -O-$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、

[0302] -$NHC_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0303] -N($C_{1-6}$-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0304] -C(=O)$OC_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0305] -OC(=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;或

[0306] -$C_{1-6}$-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代。

[0307] 在一些实施方案中,$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示选自由-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$C_{1-3}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$和-$CFH_2$组成的组的残基;优选-H或-F。

[0308] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^6$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0309] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^6$不表示-H。

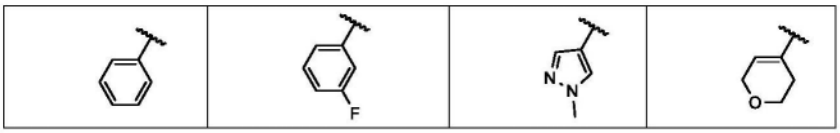
[0310] 在一些实施方案中,$R^6$表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或-$CH_3$组成的组的残基;优选-H、-F、-CN或-$CH_3$。

[0311] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^7$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0312] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^7$不表示-H。

[0313] 在一些实施方案中,尤其是当Q表示-$NR^3R^4$时,$R^7$表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或$CH_3$组成的组的残基。

[0314] 在一些实施方案中,尤其是当Q表示-$OR^2$时,$R^7$表示选自由以下项组成的组的残基:-H或

[0315] 


[0316] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^8$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0317] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中,$R^8$不表示-H。

[0318] 在一些实施方案中,$R^8$表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或$CH_3$组成的组的残基;优选-F。

[0319] 在根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些实施方案中

[0320] (i)$R^6$、$R^7$和$R^8$各自表示-H;或者

[0321] (ii)$R^6$、$R^7$和$R^8$中的两者表示-H,并且$R^6$、$R^7$和$R^8$中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-$CH_3$;或者

[0322] (iii)$R^6$、$R^7$和$R^8$中的一者表示-H,并且$R^6$、$R^7$和$R^8$中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-$CH_3$。

[0323] 在一些实施方案中,该化合物根据通式(I),其中

[0324] -$R^1$表示-$CH_3$;并且/或者

[0325] -$R^6$、$R^7$和$R^8$各自表示-H;并且/或者

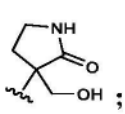
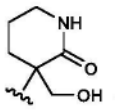
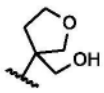
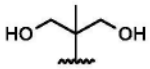
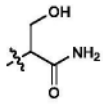
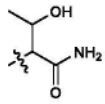
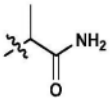
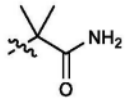
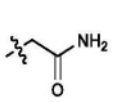
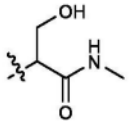
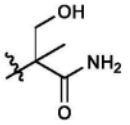
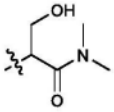
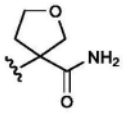
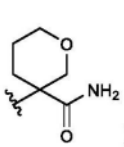
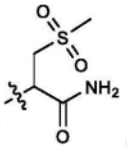
[0326] -T表示-O-;并且/或者

[0327] -U表示-$CH_2$-;并且/或者

[0328] -V表示噻唑基、吡啶基或吡唑基;其中所述噻唑基、吡啶基和吡唑基各自彼此独立地可以是未被取代的、被选自由-$CH_3$;-F;-$CH_2CHF_2$;和-$CF_3$组成的组的取代基单取代或二取代;并且/或者

[0329] -Q表示$NR^3R^4$;并且/或者

[0330] $-R^3$表示H;并且/或者

[0331] $-R^4$表示  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  、  或  。

[0332] 在本发明的示例性实施方案中,吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物选自由以下各项组成的组:

[0333] Cpd 001-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-2-(羟甲基)丁酰胺;

[0334] Cpd 002-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0335] Cpd 003-(2S)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺;

[0336] Cpd 004-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-2-甲基丙酰胺;

[0337] Cpd 005-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-(2-甲磺酰胺基乙基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0338] Cpd 006-N-(2,2-二氟乙基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0339] Cpd 007-(2S,3R)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丁酰胺;

[0340] Cpd 008-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0341] Cpd 009-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-N-甲基丙酰胺;

[0342] Cpd 010-(2S)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0343] Cpd 011-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

[0344] Cpd 012-(2S)-2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺;

[0345] Cpd 013-2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-2-甲基丙酰胺;

[0346] Cpd 014-5-[(2-氯苯基)甲氧基]-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基吡唑

并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0347] Cpd 015-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0348] Cpd 016-2-{[5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0349] Cpd 017-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-N,N,2-三甲基丙酰胺;

[0350] Cpd 018-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0351] Cpd 019-2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0352] Cpd 020-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0353] Cpd 021-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0354] Cpd 022-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0355] Cpd 023-2-[(5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酰胺基]-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0356] Cpd 024-2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-N-甲基甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0357] Cpd 025-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0358] Cpd 026-2-({5-[(2,4-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0359] Cpd 027-2-({5-[(2,3-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0360] Cpd 028-2-({5-[(2-氟-4-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0361] Cpd 029-2-({5-[(2-氟-3-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0362] Cpd 030-2-({5-[(2,5-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0363] Cpd 031-2-({5-[(2-氟-6-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0364] Cpd 032-2-({5-[(2,6-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0365] Cpd 033-5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸;

[0366] Cpd 034-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸;

[0367] Cpd 035-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸;

[0368] Cpd 036-5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸;

[0369] Cpd 037-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0370] Cpd 038-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0371] Cpd 042-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0372] Cpd 043-N-(2-羟乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0373] Cpd 044-N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0374] Cpd 045-N-[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0375] Cpd 046-N-(2,2-二氟-2-苯乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0376] Cpd 047-N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0377] Cpd 048-N-{[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0378] Cpd 049-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0379] Cpd 050-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0380] Cpd 051-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0381] Cpd 052-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0382] Cpd 053-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0383] Cpd 054-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0384] Cpd 055-N-[3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0385] Cpd 056-N-[2-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0386] Cpd 057-N-[5-(羟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0387] Cpd 058-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并

[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0388] Cpd 059-N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0389] Cpd 061-N-[1-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0390] Cpd 062-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0391] Cpd 063-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[4,4,4-三氟-1-羟基-3-(三氟甲基)丁-2-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0392] Cpd 064-N-(4,4-二氟-1-羟基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0393] Cpd 066-N-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0394] Cpd 068-N-(1-羟基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0395] Cpd 071-N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0396] Cpd 071A-N-[顺式-2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0397] Cpd 071B-N-[反式-2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0398] Cpd 072-N-[顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0399] Cpd 074-N-[1-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)-2-羟乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0400] Cpd 075-N-[1-羟基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0401] Cpd 076-(R)-4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丁酰胺，

[0402] Cpd 077-N-[2-羟基-1-(噁烷-4-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0403] Cpd 079-N-[1-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0404] Cpd 079A-(R)-N-[1-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0405] Cpd 079B-(S)-N-[1-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0406] Cpd 081-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-2-羟基丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺，

[0407] Cpd 082-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0408] Cpd 082A-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[顺式-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0409] Cpd 082B-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[反式-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0410] Cpd 084-N-[3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0411] Cpd 087-N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0412] Cpd 088-N-[1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0413] Cpd 089-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丙酰胺,

[0414] Cpd 090-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

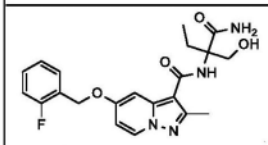
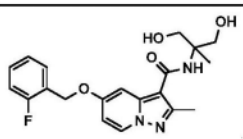
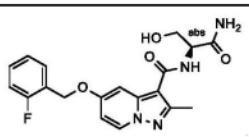
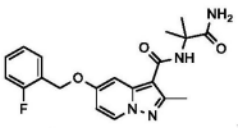
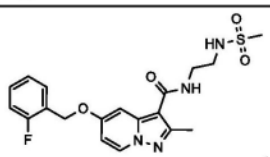
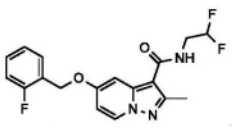
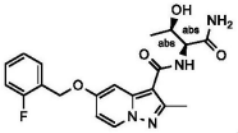
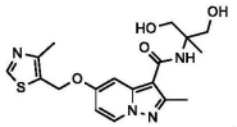
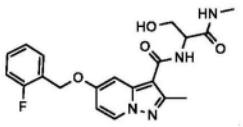
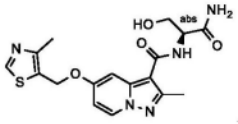
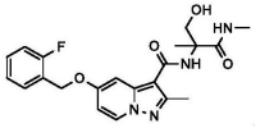
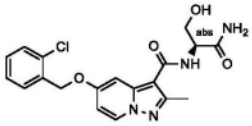
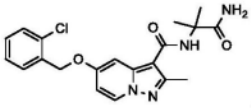
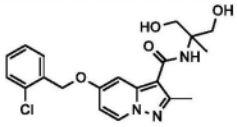
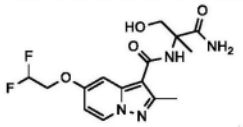
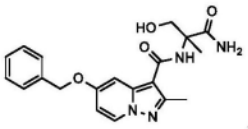
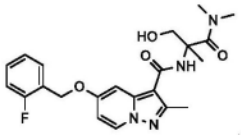
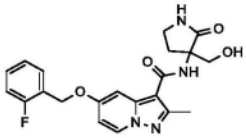
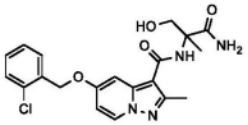
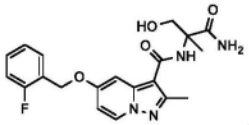
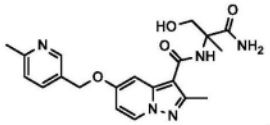
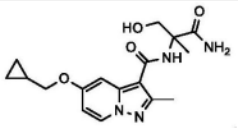
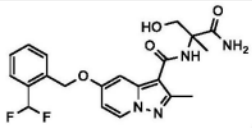
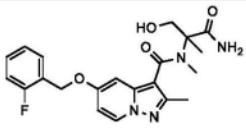
[0415] Cpd 091-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,

[0416] 根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物用于治疗疼痛,该疼痛优选选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物用于治疗癫痫。

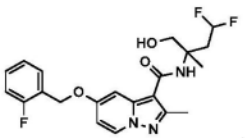
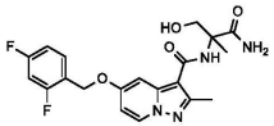
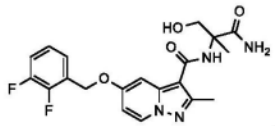
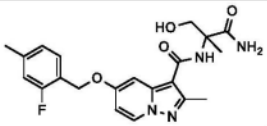
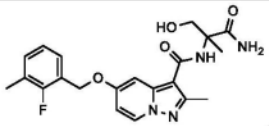
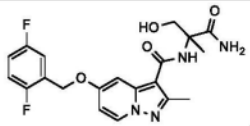
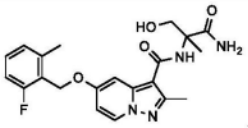
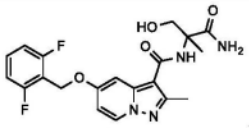
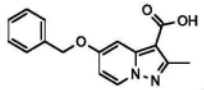
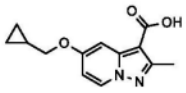
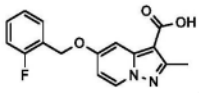
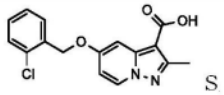
[0417] 在一些实施方案中,吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物选自由下表1所示的化合物001-091组成的组,包括其立体异构体和药学上可接受的盐:

[0418] 表1:示例性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

[0419]

| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  **Cpd 001** |  **Cpd 002** |  **Cpd 003** |
|  **Cpd 004** |  **Cpd 005** |  **Cpd 006** |
|  **Cpd 007** |  **Cpd 008** |  **Cpd 009** |
|  **Cpd 010** |  **Cpd 011** |  **Cpd 012** |
|  **Cpd 013** |  **Cpd 014** |  **Cpd 015** |
|  **Cpd 016** |  **Cpd 017** |  **Cpd 018** |
|  **Cpd 019** |  **Cpd 020** |  **Cpd 021** |
|  **Cpd 022** |  **Cpd 023** |  **Cpd 024** |

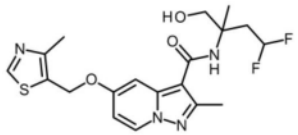
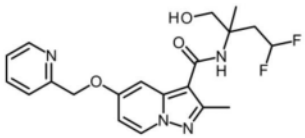
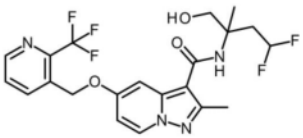
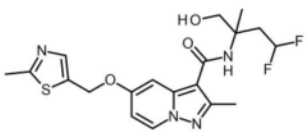
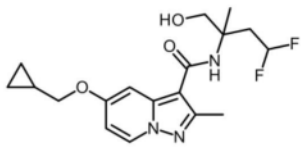
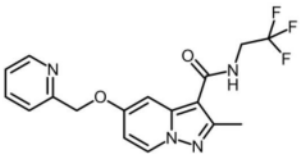
[0420]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 025 |  Cpd 026 |  Cpd 027 |
|  Cpd 028 |  Cpd 029 |  Cpd 030 |
|  Cpd 031 |  Cpd 032 |  Cpd 033 |
|  Cpd 034 |  Cpd 035 |  Cpd 036 |

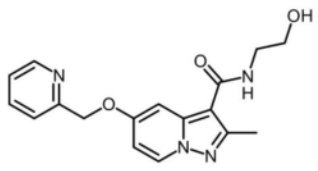
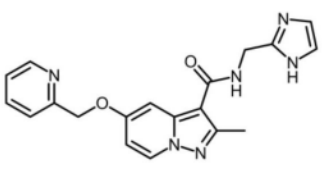
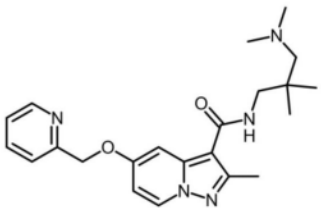
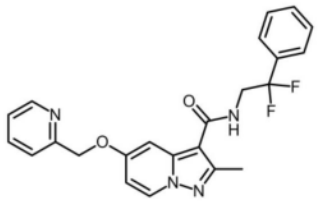
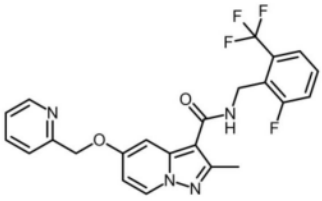
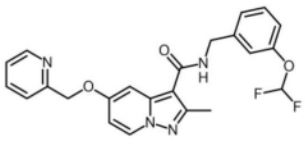
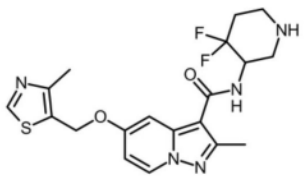
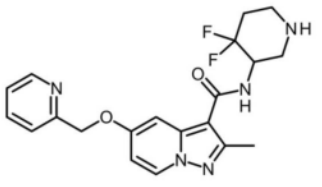
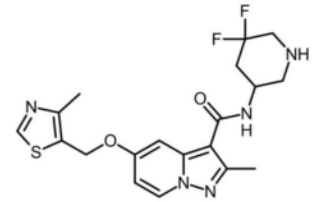
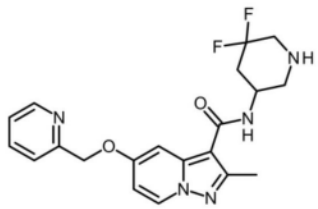
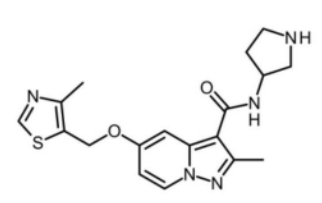
[0421] 在一些实施方案中,吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物选自由下表2所示的化合物037-088组成的组,包括其立体异构体和药学上可接受的盐:

[0422] 表2:示例性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

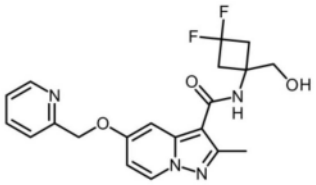
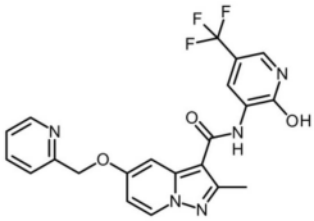
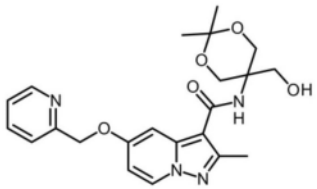
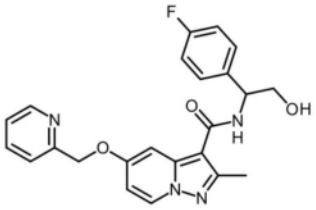
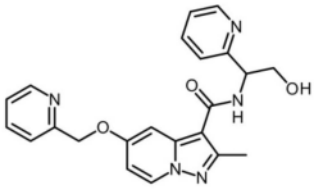
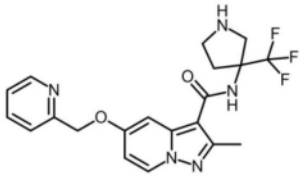
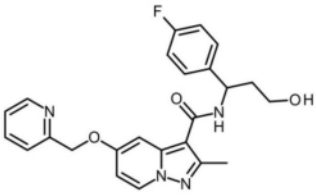
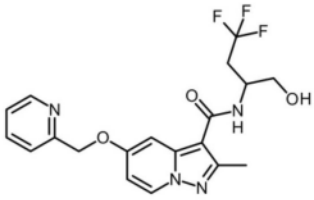
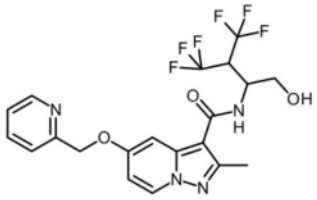
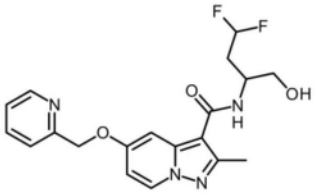
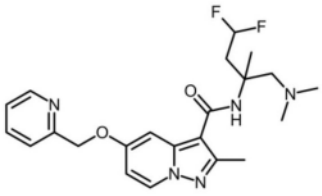
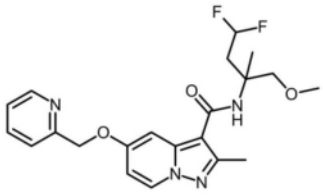
[0423]

| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  Cpd 037 |  Cpd 038 |  Cpd 039 |
|  |  |  |

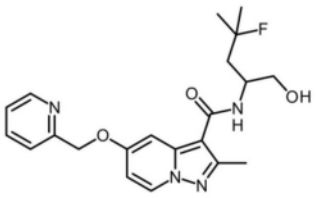
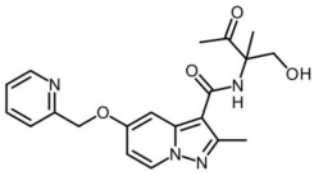
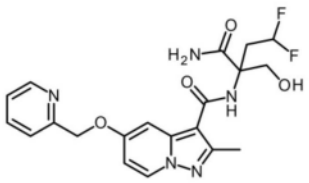
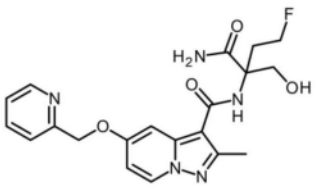
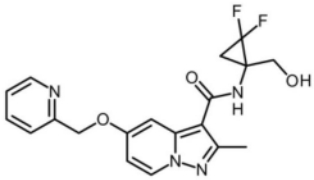
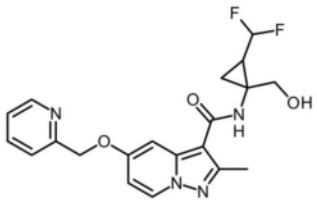
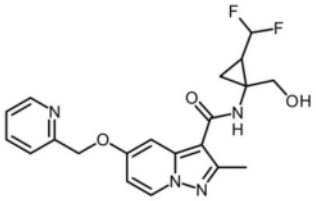
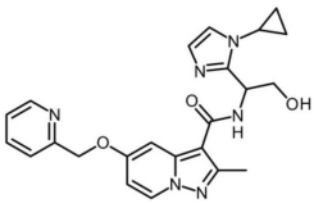
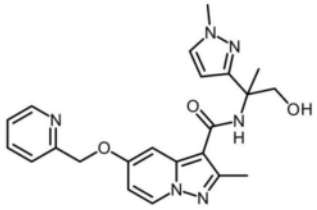
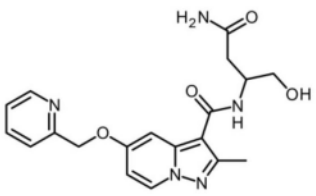
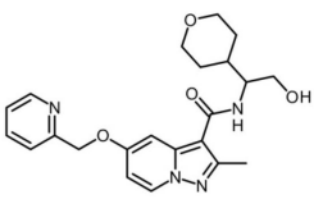
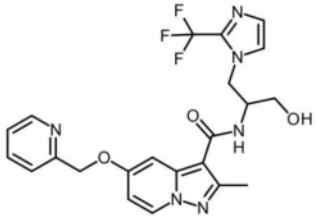
[0424]

| Cpd 040 | Cpd 041 | Cpd 042 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| Cpd 043 | Cpd 044 | Cpd 045 |
|  |  |  |
| Cpd 046 | Cpd 047 | Cpd 048 |
|  |  |  |
| Cpd 049 | Cpd 050 | Cpd 051 |
|  |  |  |
| Cpd 052 | Cpd 053 | Cpd 054 |

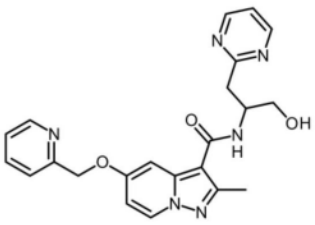
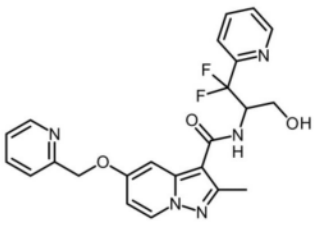
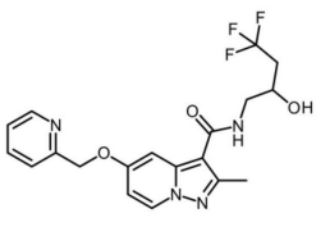
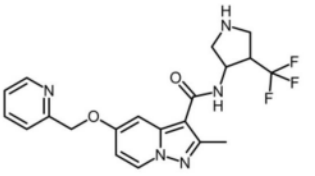
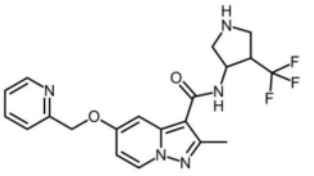
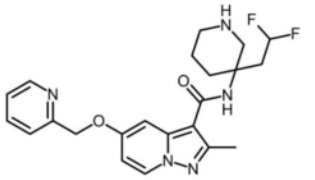
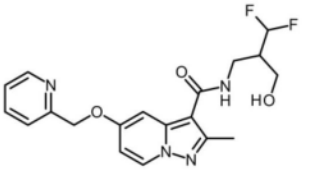
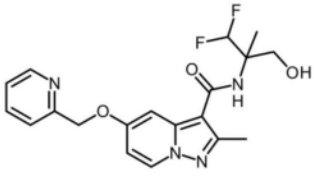
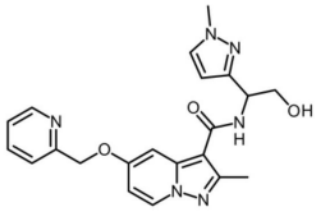
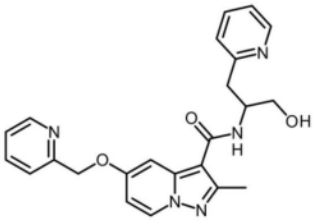
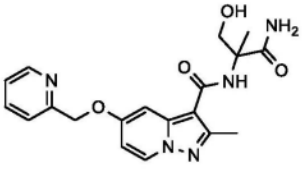
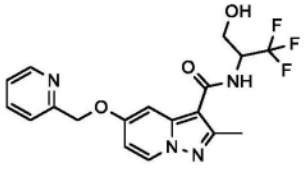
[0425]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 055 |  Cpd 056 |  Cpd 057 |
|  Cpd 058 |  Cpd 059 |  Cpd 060 |
|  Cpd 061 |  Cpd 062 |  Cpd 063 |
|  Cpd 064 |  Cpd 065 |  Cpd 066 |

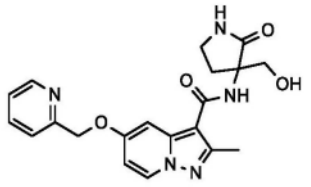
[0426]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 067 |  Cpd 068 |  Cpd 069 |
|  Cpd 070 |  Cpd 071 |  Cpd 072 |
|  Cpd 073 |  Cpd 074 |  Cpd 075 |
|  Cpd 076 |  Cpd 077 |  Cpd 078 |
| | | |

[0427]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 079 |  Cpd 080 |  Cpd 081 |
|  Cpd 082 |  Cpd 083 |  Cpd 084 |
|  Cpd 085 |  Cpd 086 |  Cpd 087 |
|  Cpd 088 |  Cpd 089 |  Cpd 090 |
| | | |

[0428]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 091 | | |

[0429] 包括所公开的取代基的Q、T、U、V、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$的所有定义、实施方案和含义也类似地适用于根据本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物,包括但不限于(a-1)、(a-2)、(a-3)、(b-1)、(b-2)和(b-3),它们不必限于用于治疗疼痛。因此,本发明的该方面涉及吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物本身、包含吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的组合物、包含吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的药物以及用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症诸如疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物。优选地,疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。

[0430] 在本发明的一些实施方案中,吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物选自由如上所述的cpd 001至cpd 036及其生理上可接受的盐组成的组。

[0431] 在本发明的一些实施方案中,吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物选自由如上所述的cpd 037至cpd 091及其生理上可接受的盐组成的组。

[0432] 本发明的另一方面涉及包含如上所述的根据本发明的化合物的药物组合物或药物。

[0433] 在整个说明书中提及“一个实施方案(one embodiment)”或“一个实施方案(an embodiment)”意味着结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个实施方案中(in one embodiment)”或“在一个实施方案中(in an embodiment)”不一定都指同一实施方案,而是可以指同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合,这对于本领域普通技术人员从本公开中将是明显的。此外,针对本发明的一个方面描述的实施方案可以用于本发明的另一个方面,并且可以进行组合。当提到单数名词时使用不定冠词或定冠词,例如“一个(a/an)”、“该(the)”,除非另有特别说明,否则这包括该名词的复数形式。

[0434] 类似地,应当理解,在本发明的示例性实施方案的描述中,本发明的各种特征有时出于简化本公开并帮助理解各种本发明方面中的一者或多者的目的而组合在单个实施方案、附图或其描述中。

[0435] 在以下定义中的每一者中,碳原子数表示通常最佳存在于取代基或连接基中的最大碳原子数;应当理解,在本申请中另有说明的情况下,碳原子数表示该特定取代基或连接基的最佳最大碳原子数。

[0436] 如本文所用,术语“离去基团”或“LG”意指在碱性或酸性条件下易于被亲核试剂置换或裂解或水解的化学基团。在一个具体实施方案中,离去基团选自卤素原子(例如,Cl、Br、I)或磺酸根(例如,甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根)。

[0437] 术语“保护基”是指掩蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物的一

部分。保护基的化学亚结构变化很大。保护基的一个功能是在母体药物物质的合成中充当中间体。化学保护基和保护/脱保护策略在本领域中是熟知的。参见:"Protective Groups in Organic Chemistry",Theodora W.Greene(John Wiley&Sons,Inc.,New York,1991。保护基通常用于掩蔽某些官能团的反应性,以有助于所需化学反应的效率,例如以有序和有计划的方式形成和破坏化学键。对化合物的官能团的保护改变了除了受保护的官能团的反应性之外的其他物理性质,诸如极性、亲油性(疏水性)和其他可以通过普通分析工具测量的性质。化学保护的中间体本身可以是生物活性的或无活性的。

[0438] 受保护的化合物也可以在体外和体内表现出改变的,并且在一些情况下,表现出优化的性质,诸如通过细胞膜和对酶促降解或螯合的抗性。在该作用中,具有预期治疗效果的受保护的化合物可以称为前药。保护基的另一个功能是将母体药物转化成前药,由此在体内转化前药时释放母体药物。因为活性前药可能比母体药物更有效地被吸收,所以前药在体内可能比母体药物具有更大的效力。在化学中间体的情况下,保护基在体外被除去,或者在前药的情况下,保护基在体内被除去。对于化学中间体,脱保护后得到的产物(例如醇)是生理上可接受的并不特别重要,尽管通常更希望产物是药理学上无害的。

[0439] 如本文所用,术语"杂原子"意指选自氮的原子,其可以是季铵化的或以氧化物形式存在;氧;和硫,包括氧化的硫,包括亚砜和砜,在一些情况下为磺酸根。在某些情况下,化合物和/或合成中间体可包括杂原子,诸如硼、磷和硅。

[0440] 如本文所用,术语"饱和或不饱和的烷基"包括饱和的烷基以及不饱和的烷基,诸如烯基、炔基等。如本文所用,术语"烷基"意指没有不饱和位点的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例是甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。如本文所用,术语"烯基"意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例包括但不限于:乙烯或乙烯基(-CH=$CH_2$)、烯丙基(-$CH_2$CH=$CH_2$)和5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=$CH_2$)。双键可以是顺式或反式构型。如本文所用,术语"炔基"意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例包括但不限于:乙炔基(-C≡CH)和1-丙炔基(炔丙基,-$CH_2$C≡CH)。

[0441] 如本文所用,术语"饱和或不饱和的亚烷基"包括饱和亚烷基以及不饱和亚烷基,诸如亚烯基、亚炔基、亚烯炔基等。如本文所用,术语"亚烷基"意指通过从母体烷烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有两个一价基团中心的饱和、直链或支链烃基。典型的亚烷基基团包括但不限于:亚甲基(-$CH_2$-)、1,2-乙基(-$CH_2CH_2$-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。如本文所用,术语"亚烯基"意指通过从母体烯烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)并具有两个一价基团中心的直链或支链烃基。如本文所用,术语"亚炔基"意指通过从母体炔烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)并具有两个一价基团中心的直链或支链烃基。

[0442] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的杂烷基”包括饱和的杂烷基以及不饱和的杂烷基,诸如杂烯基、杂炔基、杂烯炔基等。如本文所用,术语“杂烷基”意指直链或支链烷基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被杂原子(即氧、氮或硫原子)替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。这意味着所述烷基的一个或多个-$CH_3$可以被-$NH_2$替代并且/或者所述烷基的一个或多个-$CH_2$-可以被-NH-、-O-或-S-替代。所述链中的S原子可以任选地被一个或两个氧原子氧化,分别得到亚砜和砜。此外,本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物中的杂烷基可以在任何碳或杂原子上含有氧代基或硫代基,这将产生稳定的化合物。示例性杂烷基包括但不限于醇、烷基醚(例如-甲氧基、-乙氧基、-丁氧基…)、伯烷基胺、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、酮、酯、烷基硫化物和烷基砜。术语“杂烯基”意指直链或支链烯基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。因此,术语杂烯基包括亚胺、-O-烯基、-NH-烯基、-N(烯基)$_2$、-N(烷基)(烯基)和-S-烯基。如本文所用,术语“杂炔基”意指直链或支链炔基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。因此,术语杂炔基包括-氰基、-O-炔基、-NH-炔基、-N(炔基)$_2$、-N(烷基)(炔基)、-N(烯基)(炔基)和-S-炔基。

[0443] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的亚杂烷基”包括饱和的亚杂烷基以及不饱和的亚杂烷基,诸如亚杂烯基、亚杂炔基、亚杂烯炔基等。如本文所用,术语“亚杂烷基”意指直链或支链亚烷基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被杂原子(即氧、氮或硫原子)替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用,术语“亚杂烯基”意指直链或支链亚烯基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用,术语“亚杂炔基”意指直链或支链亚炔基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。

[0444] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的环烷基”包括饱和的环烷基以及不饱和的环烷基,诸如环烯基、环炔基等。如本文所用并且除非另有说明,术语“环烷基”意指饱和的环状烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、葑基、萘烷基(decalinyl)、金刚烷基等。如本文所用,术语“环烯基”意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)的非芳族环状烃基。实例包括但不限于环戊烯基和环己烯基。双键可以是顺式或反式构型。如本文所用,术语“环炔基”意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)的非芳族环状烃基。一个实例是环庚-1-炔。环烷基环与杂环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。环烷基环与芳基环的稠合体系被认为是芳基,而与结合到核心结构的环无关。环烷基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0445] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的杂环烷基”包括饱和的杂环烷基以及包含至少一个杂原子(即N、O或S)作为环成员的不饱和非芳族杂环烷基。如本文所用并且除非另有说明,术语“杂环烷基”意指“环烷基”,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用并且除非另有说明,术语“杂环烯基”意指“环烯基”,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本

文所用并且除非另有说明,术语“杂环炔基”意指“环炔基”,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。饱和和不饱和的杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。本发明意义上的其他杂环烷基描述于Paquette,Leo A.″Principles of Modern Heterocyclic Chemistry″(W.A.Benjamin,New York,1968年),特别是第1、3、4、6、7和9章;″The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs″(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.and Scriven,E.″Comprehensive Heterocyclic Chemistry″(Pergamon Press,1996年);和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。当杂环烷基不含氮作为环成员时,它通常通过碳键合。当杂环烷基含有氮作为环成员时,它可以通过氮或碳键合。杂环烷基环与环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。杂环烷基环与芳基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。杂环烷基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0446] 如本文所用,术语“芳基”意指芳族烃。典型的芳基包括但不限于1个环,或稠合在一起的2或3个环,衍生自苯、萘、蒽、联苯等的基团。芳基环与环烷基环的稠合体系被认为是芳基,而与结合到核心结构的环无关。芳基环与杂环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。因此,吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩等被认为是根据本发明的杂环烷基。芳基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0447] 如本文所用,术语“杂芳基”意指包含至少一个杂原子(即N、O或S)作为芳族环系的环成员的芳族环系。杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、噁吟、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

[0448] 作为进一步的实例,碳键合的杂环键合在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。

[0449] 碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。举例来说,氮键合的杂环键

合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位,异吲哚或异吲哚啉的2位,吗啉的4位和咔唑或β-咔啉的9位。氮键合的杂环包括1-氮杂环丙烷基、1-氮杂环丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。本发明意义上的其他杂芳基描述于Paquette,Leo A."Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"(W.A.Benjamin,New York,1968年),特别是第1、3、4、6、7和9章;"The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs"(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.and Scriven,E."Comprehensive Heterocyclic Chemistry"(Pergamon Press,1996年);和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。

[0450] 如本文关于取代基所用并且除非另有说明,术语"单取代"、"二取代"、"三取代"、"多取代"等意指本文所定义的化学结构,其中相应部分被一个或多个取代基取代,这意味着所述部分的一个或多个氢原子各自独立地被取代基替代。例如,可以被-F多取代的-$C_{1-6}$-烷基包括-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$等。同样,可以被彼此独立地选自-F和-Cl的取代基多取代的-$C_{1-6}$-烷基包括-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、-$CH_2Cl$、-$CHCl_2$、-$CCl_3$、-$CH_2CCl_3$、$CCl_2CCl_3$、-CHClF、-$CClF_2$、-$CCl_2CF_3$、-$CF_2CCl_3$、-$CClFCCl_2F$等。在本发明化合物的多于一个位点中发现的任何取代基名称应独立地选择。

[0451] 如本文所用并且除非另有说明,术语"溶剂化物"包括可以由本发明的衍生物与合适的无机溶剂(例如,水合物)或有机溶剂形成的任何组合,该有机溶剂诸如但不限于醇、酮、酯、醚、腈等。

[0452] 如本文所用,术语"受试者"是指作为治疗、观察或实验的对象的动物,包括人类,优选哺乳动物,最优选人类。

[0453] 如本文所用,术语"治疗有效量"意指由研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的在组织系统、动物或人类中引起生物或药物反应的活性化合物或药剂的量,该生物或药物反应包括减轻或部分减轻所治疗的疾病或病症的症状。

[0454] 如本文所用,术语"组合物"旨在包括包含治疗有效量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0455] 如本文所用,术语"拮抗剂"或"抑制剂"是指能够根据情况产生TRPM3离子通道的功能性拮抗作用的化合物,包括竞争性拮抗剂、非竞争性拮抗剂、脱敏激动剂和部分激动剂。通常,"拮抗剂"和"抑制剂"可以理解为调节TRPM3。

[0456] 出于本发明的目的,术语"TRPM3调节的"用于指受TRPM3离子通道的调节影响的状况,包括受TRPM3离子通道调节的状态。

[0457] 如本文所用,术语"TRPM3介导的病症"是指使用TRPM3的拮抗剂或调节剂将预防、治疗、(部分)减轻或改善症状的病症或疾病并且由疼痛、炎性超敏反应病状和癫痫组成。根据国际疼痛研究协会和出于本发明的目的,疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪体验,或者用此类损伤来描述。优选地,TRPM3介导的病症是疼痛,其优选选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。出于本发明的目的,术语"炎性超敏反应"用于指特征为一种或多种炎症标志(包括水肿、红斑、高热和疼痛)和/或对一种或多于一种类型的刺激(包括热、机械和/或化学刺激)的过度生理或病理生理

反应的病状。

[0458] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物已经显示为或被理解为TRPM3的拮抗剂或调节剂,因此本发明提供了这样的化合物,该化合物用作药物,更具体地用作用治疗有效量的本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物预防或治疗受试者的TRPM3介导的病症的药物。

[0459] 在本发明的一个实施方案中,本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物是用于治疗施用的唯一药理学活性化合物。在本发明的另一个实施方案中,本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以与其他治疗剂联合使用以用于治疗或预防TRPM3介导的病症。因此,本发明还涉及组合物的用途,该组合物包含:

[0460] -一种或多种本文的化学式和实施方案的化合物,以及

[0461] -用于预防或治疗TRPM3介导的病症的一种或多种其他治疗剂或预防剂,其作为生物活性剂以联合制剂的形式同时、分别或依次使用。

[0462] 根据制剂的预期用途和预期效果,根据本发明的药物组合物或联合制剂可含有宽含量范围的本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物。通常,联合制剂中本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的含量在0.1至99.9重量%的范围内,优选1至99重量%,更优选5至95重量%。

[0463] 根据这样的事实,当几种活性成分联合使用时,它们不一定同时在待治疗的哺乳动物中直接发挥它们的联合治疗作用,对应的组合物也可以是在单独但相邻的容器或隔室中含有两种成分的医用试剂盒或包装的形式。在后一种情况下,每种活性成分因此可以以适用于不同于其他成分的施用途径的方式配制,例如,它们中的一种可以是口服或肠胃外制剂的形式,而另一种是用于静脉内注射的安瓿或气雾剂的形式。

[0464] 本领域技术人员还将认识到,本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以以许多不同的质子化状态存在,这取决于它们环境的pH等。虽然本文提供的结构式仅描述了处于几种可能的质子化状态之一的化合物,但应当理解,这些结构仅是说明性的,并且本发明不限于任何特定的质子化状态——化合物的任何和所有质子化形式旨在落入本发明的范围内。

[0465] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”或“生理上可接受的盐”意指本文式的化合物能够形成的治疗活性无毒盐形式。因此,本发明的化合物任选地包含本文化合物的盐,尤其是含有例如$Na^+$、$Li^+$、$K^+$、$Ca^{2+}$和$Mg^{2+}$的药学上可接受的无毒盐。此类盐可包括通过适当的阳离子(诸如碱金属和碱土金属离子或铵和季铵离子)与酸阴离子部分(通常是羧酸)结合而衍生的那些盐。本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以带有多个正电荷或负电荷。本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的净电荷可以是正的或负的。任何相关的抗衡离子通常由获得化合物的合成和/或分离方法决定。典型的抗衡离子包括但不限于铵、钠、钾、锂、卤根、乙酸根、三氟乙酸根等及其混合物。应当理解,任何缔合的抗衡离子的身份不是本发明的关键特征,并且本发明包括与任何类型的抗衡离子缔合的化合物。此外,由于化合物可以以各种不同的形式存在,本发明旨在不仅包括与抗衡离子缔合的化合物形式(例如,干盐),还包括不与抗衡离子缔合的形式(例如,水溶液或有机溶液)。金属盐通常通过使金属氢氧化物与本发明的化合物反应来制备。以这种方式制备的金属盐的实例是含有$Li^+$、$Na^+$和$K^+$的盐。通过添加合适的金属化合物,较难溶的金属盐可以从较易溶的盐的溶液中沉淀出来。此外,盐可以由某些有机酸和无机酸与碱性中心(通常是胺)或酸性基团的酸加成来形成。此类适当的酸的实例包括例如无机酸诸如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机

酸,例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二醇)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷磺酸、水杨酸(即2-羟基苯甲酸)、对氨基水杨酸等。此外,该术语还包括本文式的化合物以及其盐能够形成的溶剂化物,例如水合物、醇化物等。最后,应当理解,本文的组合物包含未离子化的以及两性离子形式的本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物,以及以水合物形式与化学计量量的水的组合。

[0466] 本发明的范围内还包括母体化合物与一种或多种氨基酸,尤其是作为蛋白质组分发现的天然存在的氨基酸的盐。氨基酸通常是带有具有碱性或酸性基团的侧链的氨基酸,例如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸,或中性基团,诸如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

[0467] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物还包括其生理上可接受的盐。本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的生理上可接受的盐的实例包括衍生自适当碱的盐,诸如碱金属(例如,钠)、碱土金属(例如,镁)、铵和$NX4^+$(其中X是-$C_{1-6}$-烷基)。氢原子或氨基的生理上可接受的盐包括有机羧酸诸如乙酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙基磺酸、乳糖酸和琥珀酸;有机磺酸诸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸;和无机酸诸如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。含有羟基的化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子诸如$Na^+$和$NX4^+$(其中X通常独立地选自-H或-$C_{1-4}$-烷基)的组合。然而,生理上不可接受的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化生理上可接受的化合物。所有的盐,无论是否衍生自生理上可接受的酸或碱,都在本发明的范围内。

[0468] 如本文所用并且除非另有说明,术语“对映体”意指本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的每种单独的光学活性形式,其光学纯度或对映体过量(如通过本领域标准方法所确定)为至少80%(即,至少90%的一种对映体和至多10%的另一种对映体),优选至少90%,以及更优选至少98%。

[0469] 如本文所用,术语“异构体”意指所有可能的异构体形式,包括互变异构形式和立体化学形式,本文式的化合物可能具有这些异构体,但不包括位置异构体。通常,本文所示的结构仅举例说明了化合物的一种互变异构形式或共振形式,但也考虑了对应的替代构型。除非另有说明,否则化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构形式的混合物,所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体和对映体(因为本文式的化合物可以具有至少一个手性中心),以及立体化学纯或富集的化合物。更特别地,立体中心可以具有R-或S-构型,并且多个键可以具有顺式或反式构型。

[0470] 所述化合物的纯异构形式定义为基本上不含相同基本分子结构的其他对映体或非对映体形式的异构体。特别地,术语“立体异构纯”或“手性纯”涉及立体异构过量为至少约80%(即,至少90%的一种异构体和至多10%的其他可能的异构体),优选至少90%,更优选至少94%,以及最优选至少97%的化合物。术语“对映体纯”和“非对映体纯”应以类似的方式理解,分别考虑所讨论的混合物的对映体过量和非对映体过量。

[0471] 立体异构体的分离通过本领域技术人员已知的标准方法来完成。本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一种对映体可以通过诸如使用光学活性拆分剂形成非对映体的方法来分离,而基本上不含其相反的对映体(E.L.Eliel的″Stereochemistry of Carbon Compounds,″(1962),McGraw Hill;Lochmuller,C.H.,(1975)J.Chromatogr.,113:(3)283-

302)。混合物中异构体的分离可以通过任何合适的方法来完成,该方法包括:(1)与手性化合物形成离子型非对映体盐,以及通过分步结晶或其他方法分离,(2)与手性衍生试剂形成非对映体化合物,分离非对映体,以及转化为纯对映体,或(3)对映体可以在手性条件下直接分离。在方法(1)中,非对映体盐可以通过对映体纯的手性碱诸如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、士的宁、a-甲基-b-苯乙胺(安非他明)等与带有酸性官能团的不对称化合物诸如羧酸和磺酸反应来形成。非对映体盐可以通过分步结晶或离子色谱法诱导分离。为了分离氨基化合物的光学异构体,添加手性羧酸或磺酸诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可以导致形成非对映体盐。另选地,通过方法(2),待拆分的底物可以与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映体对(Eliel,E.和Wilen,S.(1994)Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley&Sons,Inc.,第322页)。非对映体化合物可以通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生试剂诸如薄荷基衍生物反应,随后分离非对映体并水解以产生游离的、对映体富集的化合物来形成。一种确定光学纯度的方法涉及制备手性酯(诸如薄荷酯)或外消旋混合物的莫谢尔酯,乙酸a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯酯(Jacob III.(1982)J.Org.Chem.47:4165),并分析NMR光谱以确定两种阻转异构非对映体的存在。稳定的非对映体可以通过正相和反相色谱法按照用于分离阻转异构萘基-异喹啉的方法(Hoye,T.,WO 96/15111)来分离和隔离。在方法(3)中,两种不对称对映体的外消旋混合物通过使用手性固定相的色谱法来分离。合适的手性固定相是例如多糖,特别是纤维素或直链淀粉衍生物。市售的基于多糖的手性固定相是ChiralCel®CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ和OK,以及Chiralpak®AD、AS、OP(+)和OT(+)。与所述多糖手性固定相组合使用的适当的洗脱剂或流动相是用醇诸如乙醇、异丙醇等改性的己烷等。("Chiral Liquid Chromatography"(1989)W.J.Lough编Chapman and Hall,New York;Okamoto,(1990)"Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase",J.of Chromatogr.513:375-378)。

[0472] 术语顺式和反式在本文中根据《化学文摘(Chemical Abstract)》命名法使用,并且包括提及环部分上取代基的位置。本领域技术人员可以使用熟知的方法(例如X射线衍射)容易地确定本文所述式的化合物的绝对立体化学构型。

[0473] 当化合物从溶液或浆液中结晶时,它可以在不同的空间排列晶格中结晶(这种性质称为“多晶型”)以形成具有不同结晶形式的晶体,每种晶体称为“多晶型物”。因此,如本文所用,术语“多晶型物”是指式(I)的化合物的晶体形式,其中分子位于三维晶格位置。式(I)的化合物的不同多晶型物可以在一种或多种物理性质上彼此不同,该物理性质诸如溶解度和溶解速率、真实比重、晶体形式、积聚模式、流动性和/或固态稳定性等。

[0474] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物及其生理上可接受的盐(下文统称为活性成分)可以通过任何适于待治疗病状的途径施用,合适的途径包括口服、直肠、经鼻、局部(包括眼、颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、鼻内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。优选的施用途径可以随例如接受者的病状而变化。

[0475] 化合物制剂的治疗有效量,尤其是用于治疗人和其他哺乳动物或动物的TRPM3介导的病症的治疗有效量,优选是如本文所定义的化合物的TRPM3离子通道抑制量,并且对应于确保血浆水平在1μg/ml至100mg/ml之间的量。

[0476] 本发明的化合物或组合物的合适剂量应用于治疗或预防受试者的TRPM3介导的病症。根据待治疗的病理状况和患者的病状,所述有效量可以每天分成几个亚单位,或者可以以多于一天的间隔施用。

[0477] 本发明进一步提供了(药物)组合物,其包含本发明,更特别是所有式(I)和本文所述的其他式和实施方案及其更具体的方面或实施方案的一种或多种吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物。此外,本发明提供了本发明,更特别是所有式(I)和本文所述的其他式和实施方案及其更具体的方面或实施方案的化合物或(药物)组合物,其用作药物,更特别是用于治疗疼痛。TRPM3介导的病症选自疼痛和炎性超敏反应病状和癫痫。

[0478] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以与常规载体和赋形剂一起配制,这些载体和赋形剂将根据常规实践进行选择。片剂将含有赋形剂、助流剂、填充剂、粘结剂等。水性制剂以无菌形式制备,并且当打算通过除口服施用以外的方式递送时,通常是等渗的。制剂任选地含有赋形剂,诸如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(1986)中阐述的那些。

[0479] 随后,如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指与活性成分一起配制的任何材料或物质,以便促进其应用或散布到待治疗的部位,例如通过溶解、分散或扩散所述组合物,和/或在不损害其有效性的情况下促进其储存、运输或处理。药学上可接受的载体可以是固体或液体或被压缩形成液体的气体,即本发明的组合物可以适当地用作浓缩物、乳剂、溶液剂、颗粒剂、粉剂、喷雾剂、气雾剂、混悬剂、软膏剂、霜剂、片剂、丸剂或散剂。

[0480] 用于所述药物组合物及其制剂的合适的药物载体是本领域技术人员熟知的,并且在本发明中对它们的选择没有特别的限制。它们还可包括添加剂,诸如湿润剂、分散剂、粘着剂、粘合剂、乳化剂、表面活性剂、溶剂、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂等,条件是它们与药物实践一致,即载体和添加剂不会对哺乳动物造成永久性损伤。本发明的药物组合物可以以任何已知的方式制备,例如通过在一步或多步程序中将活性成分与所选择的载体材料和适当的其他添加剂(诸如表面活性剂)均匀混合、包衣和/或研磨。也可以通过微粉化来制备,例如为了获得通常直径为约1至10克的微球形式的微球,即用于制造用于控制或持续释放活性成分的微胶囊。

[0481] 虽然吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以单独施用,但优选将其作为药物制剂提供。本发明的兽用和人用制剂包含至少一种如上所述的活性成分,以及一种或多种药学上可接受的载体和任选的其他治疗成分。在与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上,载体最好是“可接受的”。制剂包括适用于口服、直肠、经鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)施用的制剂。制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后在必要时使产品成型来制备制剂。

[0482] 适用于口服施用的本发明制剂可以作为离散单元,诸如胶囊剂、扁囊剂或片剂,它们各自含有预定量的活性成分;作为散剂或颗粒剂;作为在水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂存在。活性成分也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂存在。

[0483] 片剂可以通过压制或模制,任选地与一种或多种辅助成分一起来制成。压制片剂

可以通过在合适的机器中对自由流动形式(诸如散剂或颗粒剂)的活性成分进行压制来制备,该活性成分任选地与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制成提供其中活性成分的缓慢或控制释放。对于眼睛或其他外部组织(例如,口腔和皮肤)的感染,制剂任选地以含有例如0.075至20%w/w(包括以0.1%w/w的增量在0.1%至20%范围内的活性成分,诸如0.6%w/w、0.7%w/w等),优选0.2至15%w/w,以及最优选0.5至10%w/w的量的活性成分的局部软膏剂或霜剂的形式施加。当配制成软膏剂时,活性成分可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。另选地,活性成分可以配制成具有水包油霜剂基质的霜剂。如果需要,霜剂基质的水相可包括例如至少30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。局部制剂可以理想地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类透皮增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0484] 本发明的乳剂的油相可以由已知成分以已知方式构成。虽然该相可仅包含乳化剂(emulsifier)(另外称为乳化剂(emulgent)),但它理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。任选地,亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪。乳化剂与稳定剂或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,该基质形成霜剂制剂的油性分散相。

[0485] 为制剂选择合适的油或脂肪是基于获得所需的化妆品性质,因为活性化合物在可能用于药物乳剂制剂的大多数油中的溶解度非常低。因此,霜剂应任选地是具有合适稠度的非油腻的、非染色的和可洗涤的产品,以避免从管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链的一元或二元烷基酯,诸如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的共混物,后三种是优选的酯。根据所需的性质,这些可以单独使用或组合使用。另选地,可以使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0486] 适用于眼睛局部施用的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分任选地以0.5%至20%,有利地0.5%至10%,特别是约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。适用于口腔局部施用的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基质(诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的软锭剂;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0487] 用于直肠施用的制剂可以作为具有合适基质的栓剂存在,该基质包括例如可可脂或水杨酸盐。其中载体是固体的适用于经鼻施用的制剂包括粒度例如在20至500微米范围内(包括以5微米的增量在20至500微米范围内的粒度,诸如30微米、35微米等)的粗粉末,其以吸入鼻烟的方式施用,即通过从靠近鼻子的粉末容器通过鼻道快速吸入。其中载体是液体的用于作为例如鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适用于气雾剂施用的制剂可以根据常规方法制备并且可以与其他治疗剂一起递送。

[0488] 适用于阴道施用的制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂存在,除活性成分外,还含有本领域已知的适当载体。

[0489] 适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前立即添加无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和混悬剂可以由前述种类的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0490] 优选的单位剂量制剂是含有活性成分的如上所述的日剂量或单位日子剂量或其适当部分的那些制剂。

[0491] 应当理解,除上文特别提到的成分外,本发明的制剂可包括考虑所讨论的制剂类型的本领域常规的其他药剂,例如适用于口服施用的那些药剂可包括调味剂。

[0492] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以用于提供含有一种或多种本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物作为活性成分的控制释放药物制剂(“控制释放制剂”),其中活性成分的释放可以被控制和调节以允许较低的给药频率或改善给定本发明化合物的药代动力学或毒性特征。适于口服施用的控制释放制剂,其中包含一种或多种本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的离散单元可以根据常规方法制备。

[0493] 本发明的另一个实施方案涉及本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的各种前体或“前药”形式。可能希望将本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物配制成化学物质的形式,该化学物质本身没有显著的生物活性,但当将其递送到动物、哺乳动物或人时,将经历由身体的正常功能,尤其是胃或血清中存在的酶催化的化学反应,所述化学反应具有释放如本文所定义的化合物的作用。因此,术语“前药”涉及在体内转化成活性药物成分的这些物质。

[0494] 本发明的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的前药可以具有任何适合配方设计师的形式,例如,酯是非限制性的常见前药形式。然而,在目前的情况下,前药可能必须以其中共价键通过靶位点处存在的酶的作用而断裂的形式存在。例如,C-C共价键可以通过所述靶位点处的一种或多种酶而选择性断裂,因此,可以使用除易水解前体形式以外的前药,尤其是酯、酰胺等。前药中活性药物成分的对应物可以具有不同的结构,诸如氨基酸或肽结构、烷基链、糖部分和本领域已知的其他结构。

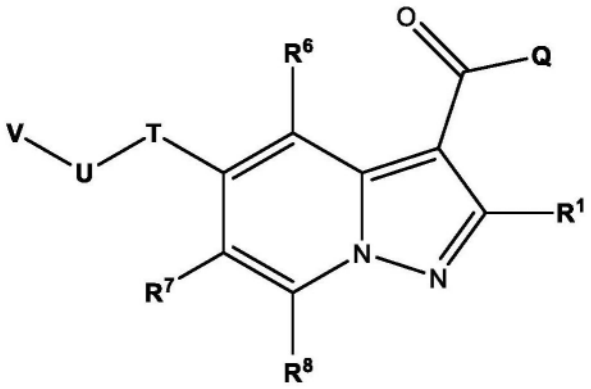
[0495] 出于本发明的目的,术语“治疗上合适的前药”在本文中定义为“以这样一种方式改性的化合物,即当与已经施用前药的动物、哺乳动物或人的组织接触时,该化合物通过单一或多重生物转化在体内转化为治疗活性形式,并且没有过度的毒性、刺激或过敏反应,并达到预期的治疗结果”。

[0496] 更具体地,如本文所用,术语“前药”涉及诸如本文所述结构式所表示的化合物的无活性或活性明显较低的衍生物,其在体内经历自发或酶促转化以便释放该化合物的药理学活性形式。关于全面综述,参考Rautio J.等人(“Prodrugs:design and clinical applications”Nature Reviews Drug Discovery,2008,doi:10.1038/nrd2468)。

[0497] 本发明的代表性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可以根据下文所述并在以下方案中说明的一般合成方法来合成。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实施例中描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是市售的,或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。变量如本文所定义并且在本领域技术人员的技术范围内。

[0498] 本发明的示例性实施方案在下文中总结为条款1至51:

[0499] 1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0500] 

(I)

[0501] 优选地,式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物,任选地在治疗疼痛或癫痫中或在治疗疼痛或癫痫的方法中使用;

[0502] 其中

[0503] $R^1$表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC$(=O)$R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0504] Q表示-$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0505] $R^2$表示-$R^Y$;

[0506] $R^3$表示-OH或-$R^Y$;

[0507] $R^4$表示-$R^Y$或-$S(=O)_2R^Y$;

[0508] 或者$R^3$和$R^4$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0509] T表示-O-并且U表示-$CR^5R^5$'-;或者T表示-$CR^5R^5$'-并且U表示-O-;

[0510] $R^5$和$R^5$'彼此独立地表示-$R^Y$;

[0511] $R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$NO_2$、-$SF_5$、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC$(=O)$R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0512] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基、$C_1$-$C_6$烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代;

[0513] 其中

[0514] $R^W$和$R^X$彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0515] -H;

[0516] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0517] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0518] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0519] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0520] $R^Y$和$R^Z$彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0521] -H;

[0522] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0523] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0524] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0525] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0526] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0527] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0528] 或者$R^Y$和$R^Z$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0529] 并且其中在每种情况下“单取代或多取代的”独立地指被一个或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-$OC_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$OC_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$NH_2$、-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、=O、-$OCF_3$、-$OCF_2H$、-$OCFH_2$、-$OCF_2Cl$、-$OCFCl_2$、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$NH_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N(3-14元环烷基)($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-N(H)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-

N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$NH_2$、-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-SH、=S、-$SF_5$、-$SCF_3$、-$SCF_2H$、-$SCFH_2$、-S-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0530] 2.根据条款1所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。

[0531] 3.根据条款1所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中T表示-$CR^5R^{5'}$-,并且U表示-O-。

[0532] 4.根据条款1至3中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中Q表示-$NR^3R^4$。

[0533] 5.根据条款1至3中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中Q表示-$OR^2$。

[0534] 6.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;$C_1$-$C_6$烷基;或

5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0535] 7.根据条款6所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基是单取代或多取代的。

[0536] 8.根据条款6或7所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0537] 9.根据条款6至8中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自由呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、三唑、吡啶、异喹啉、苯并噻唑、哒嗪、嘧啶、咪唑并吡啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0538] 10.根据条款6至9中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自由呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异喹啉-1-基、异喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-5-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0539] 11.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V表示3-14元杂环烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0540] 12.根据条款11所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]

庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0541] 13.根据条款11或12所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基是噁烷或氧杂环丁烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0542] 14.根据条款11至13中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基是氧杂环己烷-4-基或氧杂环丁烷-3-基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0543] 15.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0544] 16.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0545] 17.根据条款1至6中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中表示V的$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$杂烷基是饱和或不饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、$-OC(=O)R^Y$、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、$-S(=O)R^Y$、$-S(=O)_2R^Y$、$-C(=O)R^Y$、$-C(=O)OR^Y$或$-C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[0546] 18.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0547] -F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、$-CF_2H$、-CN、$-C(=O)OH$、$-NH_2$、$-NO_2$、-OH、=O、$-SF_5$;

[0548] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-C_{1-6}$-烷基;

[0549] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-C(=O)O-C_{1-6}$-烷基;

[0550] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-NHC_{1-6}$-烷基;

[0551] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;

[0552] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-O-C_{1-6}$-烷基;

[0553] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0554] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0555] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0556] 19.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0557] -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、-N$(CH_3)_2$、-环丙基或-O-环丙基;优选选自-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$或-N$(CH_3)_2$;

[0558] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;优选选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组;

[0559] -$C_{1-6}$-杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0560] -$OC_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0561] -O(C=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0562] -C(=O)$OC_{1-6}$-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0563] 3-14元环烷基,其选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代;

[0564] 3-14元杂环烷基,其选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环已烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、

硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、$C_{2-6}$-烯基、-$C_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、C(=O)$CHF_2$和-C(=O)$NH_2$组成的组的取代基单取代或多取代。

[0565] 20.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$OC_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示未取代的、单取代或多取代的氧杂环丁烷基。

[0566] 21.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是

[0567] (i)未取代的;

[0568] (ii)单取代的;

[0569] (iii)二取代的;

[0570] (iv)三取代的;或

[0571] (v)四取代的。

[0572] 22.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^1$表示

[0573] -H、-F、-Cl、-Br、-I;

[0574] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-$C_{1-6}$-烷基;

[0575] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0576] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基;

[0577] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基;

[0578] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0579] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0580] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0581] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;或

[0582] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0583] 23.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^1$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、未取代

的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[0584] 24.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^1$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、未取代的-环戊基或-未取代的环丙基;优选地其中$R^1$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$或未取代的-环戊基。

[0585] 25.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CH_3$或未取代的-环丙基;优选地其中$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CH_3$或-$CH_2CH_3$。

[0586] 26.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^2$表示

[0587] -H;

[0588] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0589] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0590] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0591] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0592] 27.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^2$表示-H、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

[0593] 28.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^2$表示-H或-$C_{1-6}$-烷基。

[0594] 29.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$表示

[0595] -H;

[0596] -OH;

[0597] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;或

[0598] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基。

[0599] 30.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$表示-H、-OH、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

[0600] 31.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$表示-H、-OH或饱和的、未被取代的或被-OH单取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0601] 32.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^4$表示

[0602] -H;

[0603] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0604] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基;

[0605] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0606] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0607] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0608] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0609] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0610] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0611] 33.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^4$表示

[0612] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0613] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0614] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-

$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0615] 3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0616] 3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0617] -苯基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂

环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0618] 5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-OH、=O、-$OC_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$NHC_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代。

[0619] 34.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^4$表示

[0620] -H;

[0621] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

[0622] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[0623] -$C_{1-6}$-烷基,其饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-OH、-$OC_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-苯基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0624] 3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自由-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-OH、-$OC_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0625] 3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫杂-环己烷,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$,-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0626] 未取代的-苯基;

[0627] 5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-$C_{1-6}$-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-$C_{1-6}$-烷基、-OH组成的组的取代基单取代或二取代。

[0628] 35.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$和$R^4$一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的5或6元杂环。

[0629] 36.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$和$R^4$一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

[0630] 37.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^3$和$R^4$一起形成

[0631] 未被取代的或被-$N(CH_3)_2$单取代的吡咯烷环;

[0632] 未被取代的或被选自由-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基组成的组的取代基单取代的哌啶环,以及未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑;

[0633] 未取代的吗啉环;或者

[0634] 未被取代的或被选自由-$C_{1-6}$-烷基和未取代的-吡啶基组成的组的取代基N-取代的哌嗪环。

[0635] 38.根据前述条款中一项任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0636] -H;

[0637] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0638] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0639] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[0640] 39.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-$C_1$-$C_6$-烷基或-$C_1$-$C_6$-亚烷基-N($C_1$-$C_6$-烷基)$_2$。

[0641] 40.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^5$和$R^{5'}$中的至少一者不表示-H。

[0642] 41.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

[0643] -H;

[0644] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$;

[0645] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[0646] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-$C_{1-6}$-烷基;

[0647] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$NHC_{1-6}$-烷基;

[0648] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;

[0649] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)$OC_{1-6}$-烷基;

[0650] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-OC(=O)$C_{1-6}$-烷基;

[0651] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-杂烷基。

[0652] 42.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

[0653] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、

[0654] -$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、

[0655] -O-$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、

[0656] -$NHC_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0657] -$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0658] -C(=O)$OC_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[0659] -OC(=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;或

[0660] -$C_{1-6}$-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代。

[0661] 43.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^6$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0662] 44.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^6$不表示-H。

[0663] 45.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^7$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0664] 46.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^7$不表示-H。

[0665] 47.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^8$表示-H、-F、-Cl、-CN或-$C_1$-$C_6$-烷基。

[0666] 48.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中$R^8$不表示-H。

[0667] 49.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中

[0668] (i)$R^6$、$R^7$和$R^8$各自表示-H;或者

[0669] (ii)$R^6$、$R^7$和$R^8$中的两者表示-H,并且$R^6$、$R^7$和$R^8$中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-$CH_3$;或者

[0670] (iii)$R^6$、$R^7$和$R^8$中的一者表示-H,并且$R^6$、$R^7$和$R^8$中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-$CH_3$。

[0671] 50.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其选自由如上所述的cpd 001至cpd 036或cpd 037至091及其生理上可接受的盐组成的组。

[0672] 51.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。

[0673] 52.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述疼痛是手术后疼痛。

[0674] 53.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物,其如前述条款中任一项所定义,其中

[0675] (a-1)Q表示-$NR^3R^4$;$R^1$表示$R^W$;并且$R^W$表示-$C_1$-$C_6$-烷基-,并且/或者

[0676] (a-2)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^5$和$R^5$'中的至少一者表示-H;并且/或者

[0677] (a-3)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^6$表示-H;并且/或者

[0678] (a-4)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^8$表示-H;

[0679] 或者

[0680] (b-1)

[0681] (b-1)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^1$表示-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-环丙基;并且/或者

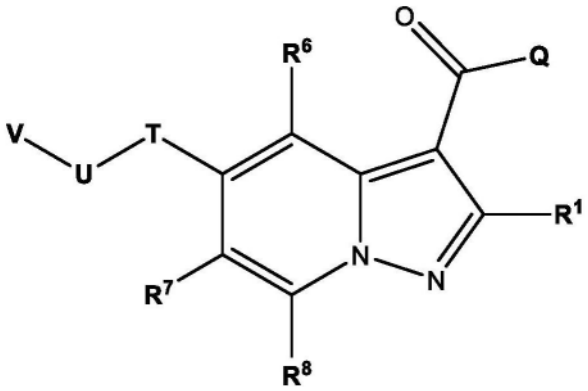
[0682] (b-2)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^5$和$R^5$'中的至少一者不表示-H;并且/或者

[0683] (b-3)Q表示-$NR^3R^4$;并且$R^3$表示-H。

[0684] 54.一种药物组合物或药物,其包含根据前述条款中任一项所述的化合物。

[0685] 本发明的其他示例性实施方案在下文中总结为条目1至68:

[0686] 1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0687] 


(I)

[0688] 其中

[0689] $R^1$表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC$(=O)$R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0690] Q表示-$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0691] $R^2$表示-$R^Y$;

[0692] $R^3$表示-OH或-$R^Y$;

[0693] $R^4$表示-$R^Y$或-S(=O)$_2R^Y$;

[0694] 或者$R^3$和$R^4$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0695] T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

[0696] $R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示-$R^Y$;

[0697] $R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$NO_2$、-$SF_5$、-$R^W$、-$OR^W$、-OC(=O)$R^W$、-$NR^WR^X$、-$NR^WC$(=O)$R^X$、-$SR^W$、-S(=O)$R^W$、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)$OR^W$或-C(=O)$NR^WR^X$;

[0698] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;$C_1$-$C_6$烷基或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC$(=O)$R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代;

[0699] 其中

[0700] $R^W$和$R^X$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0701] -H;

[0702] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0703] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0704] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0705] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0706] $R^Y$和$R^Z$彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0707] -H;

[0708] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[0709] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[0710] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0711] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;

[0712] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接;或

[0713] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过

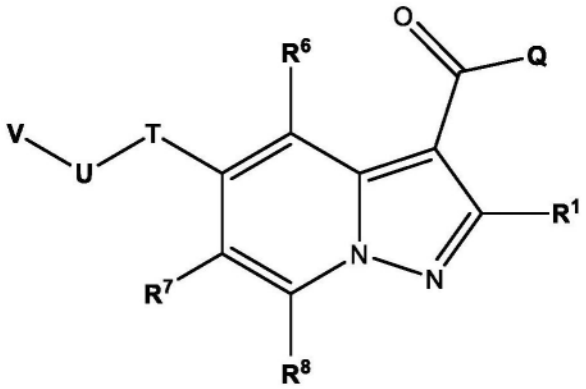
在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接；

[0714] 或者$R^Y$和$R^Z$一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环；

[0715] 并且其中在每种情况下“单取代或多取代的”独立地指被一个或更多个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-$OC_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$OC_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-$NH_2$、-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-$C_{1-6}$-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、=O、-$OCF_3$、-$OCF_2H$、-$OCFH_2$、-$OCF_2Cl$、-$OCFCl_2$、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-$NH_2$、-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$NH_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N(3-14元环烷基)($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-N(H)-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-$NH_2$、-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-NH($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-C(=O)-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$、-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-$NH_2$、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-NH

($C_{1-6}$-烷基)、-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-SH、=S、-$SF_5$、-$SCF_3$、-$SCF_2H$、-$SCFH_2$、-S-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-O-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-$C_{1-6}$-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0716] 2.优选根据条目1所述的式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物，

[0717] 


[0718] 其中

[0719] Q表示-$OR^2$或-$NR^3R^4$；

[0720] T表示-O-；

[0721] U表示-$CR^5R^{5'}$-；

[0722] V表示H或$R^4$

[0723] $R^1$表示-H、$R^9$、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、未取代的环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基；

[0724] $R^2$表示氢或$R^9$；

[0725] $R^3$表示-H、$R^9$、-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$；

[0726] $R^4$表示$R^{4'}$或-$SO_2$-$R^{4'}$，其中

[0727] $R^{4'}$表示-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$；并且

[0728] $R^{cycl}$表示

[0729] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0730] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[0731] 6-14元芳基,或

[0732] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;

[0733] $R^1$和$R^3$能够一起形成基团-$R^{10}$-;或者

[0734] $R^3$和$R^4$能够一起形成基团-$R^{10}$-;

[0735] $R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或$R^9$;并且

[0736] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0737] $R^9$表示-$C_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-杂烷基;并且

[0738] $R^{10}$表示-$C_{1-6}$-亚烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-亚杂烷基;并且

[0739] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0740] $R^9$、$R^{10}$和$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0741] $R^{11}$选自由由以下各项组成的列表:-OR、-$NR_2$、卤素、-CN、-COOR、-CO-$NR_2$、-CONR(OR)、-O-CO-O-$C_{1-6}$-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$、=O或=S或者饱和或不饱和的3-7元环烷基,其中所述残基R能够彼此独立地选自由以下各项组成的组:H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0742] 3.根据条目1所述的化合物,其中$R^1$表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其能够被卤素、-OR、-$CONR_2$或-$NR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或能够被卤素取代的$C_{1-6}$-烷基。

[0743] 4.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^3$表示氢或$R^9$。

[0744] 5.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0745] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0746] T表示-O-;

[0747] U表示-$CR^5R^{5'}$-;

[0748] V表示H或$R^4$

[0749] $R^1$表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其能够被卤素、-OR、-$CONR_2$或-$NR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或能够被卤素取代的$C_{1-6}$-烷基;

[0750] $R^2$和$R^3$表示氢或$R^9$;

[0751] 或者$R^1$和$R^3$能够一起形成基团-$R^{10}$-;

[0752] $R^4$表示$R^{4'}$或-$SO_2$-$R^{4'}$,其中

[0753] $R^{4'}$表示-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$;并且

[0754] $R^{cycl}$表示

[0755] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0756] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基,

[0757] 6-14元芳基,或

[0758] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;

[0759] $R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或$R^9$;并且

[0760] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够

被＝O或＝S取代;并且

[0761] $R^9$表示-$C_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-杂烷基;并且

[0762] $R^{10}$表示-$C_{1-6}$-亚烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-亚杂烷基;并且

[0763] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0764] $R^9$、$R^{10}$和$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0765] $R^{11}$选自由由以下各项组成的列表:-OR、-$NR_2$、卤素、-CN、-COOR、-CO-$NR_2$、-CONR(OR)、-O-CO-O-$C_{1-6}$-烷基、-NR-C(＝O)-R、-NR-C(＝O)-O-R、-NR-C(＝O)-N(R)$_2$、-O-S(＝O)$_2$-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R、-N(R)-S(＝O)$_2$OR、-N(R)-S(＝O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(＝O)-R、-S(＝O)$_2$-OR、-S(＝O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$或者饱和或不饱和的3-7元环烷基,其中所述残基R能够彼此独立地是H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0766] 6.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示

[0767] H,

[0768] -$R^9$,

[0769] 饱和或不饱和的3-14元环烷基,

[0770] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基,

[0771] 6-14元芳基,

[0772] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-14元杂芳基,其中所述环状基团能够被$R^9$取代。

[0773] 7.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或$C_{1-3}$-烷基。

[0774] 8.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或甲基。

[0775] 9.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0776] Q表示O$R^2$或-$NR^3R^4$;

[0777] T表示-O-;

[0778] U表示-$CR^5R^{5'}$-;

[0779] V表示H、-$R^9$或-$R^{cycl}$;

[0780] $R^1$表示-$C_{1-6}$-烷基,其能够被卤素、-OH、OR、-$CONR_2$或-$NR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[0781] $R^2$和$R^3$表示氢或甲基;

[0782] 或者$R^1$和$R^3$能够一起形成基团-$R^{10}$-;

[0783] $R^4$表示$R^{4'}$或-$SO_2$-$R^{4'}$,其中

[0784] $R^{4'}$表示-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$;并且

[0785] $R^{cycl}$表示

[0786] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0787] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[0788] 6-14元芳基,或

[0789] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;

[0790] $R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或甲基;并且

[0791] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0792] $R^9$表示-$C_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-杂烷基;并且

[0793] $R^{10}$表示-$C_{1-6}$-亚烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-亚杂烷基;并且

[0794] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0795] $R^9$、$R^{10}$和$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0796] $R^{11}$选自由由以下各项组成的列表:-OR、-$NR_2$、卤素、-CN、-COOR、-CO-$NR_2$、-CONR(OR)、-O-CO-O-$C_{1-6}$-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$或者饱和或不饱和的3-7元环烷基,其中所述残基R能够彼此独立地是H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0797] 10.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^5$和$R^{5'}$表示氢。

[0798] 11.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^1$和$R^3$一起形成基团-$R^{10}$-。

[0799] 12.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^1$和$R^3$一起形成具有1至4个碳原子的直链或支链烷二基或烯二基,其能够不被取代或能够被卤素、$C_{1-6}$-烷基或$CONR_2$取代,其中所述残基R能够彼此独立地是H或$C_{1-6}$-烷基。

[0800] 13.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^1$和$R^3$一起形成具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基或烯二基,其能够不被取代或被卤素、$C_{1-6}$-烷基或$CONR_2$取代,其中所述残基R能够彼此独立地是H或$C_{1-6}$-烷基。

[0801] 14.根据条目1至13中任一项所述的化合物,其中$R^1$和$R^3$不连接形成杂环。

[0802] 15.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^4$表示$R^{4'}$或-$SO_2$-$C_{1-6}$-烷基。

[0803] 16.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示H、$C_{1-6}$-烷基或-$R^{cycl}$。

[0804] 17.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0805] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0806] T表示-O-;

[0807] U表示-$CH_2$-;

[0808] V表示H、$C_{1-6}$-烷基或-$R^{cycl}$;并且其中基团V中的环状基团能够被至少一个选自由-COO-$C_{1-6}$-烷基、-CO-$NR_2$、-CN、卤素或$C_{1-6}$-烷基组成的列表的基团取代,其中R彼此独立地表示H或-$C_{1-6}$-烷基,并且所述基团V中的所述烷基基团能够被一个或多个卤素原子取代;

[0809] $R^1$表示-$C_{1-6}$-烷基,其能够被卤素、-OH、-$CONR_2$或-$NR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[0810] $R^2$和$R^3$表示氢或甲基;

[0811] $R^4$表示-$SO_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$;并且

[0812] $R^{cycl}$表示

[0813] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0814] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[0815] 6-14元芳基,或

[0816] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基,并且$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或甲基;并且

[0817] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0818] $R^9$表示-$C_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-杂烷基;并且

[0819] $R^{10}$表示-$C_{1-6}$-亚烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-亚杂烷基;并且

[0820] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0821] $R^9$、$R^{10}$和$R^4$的$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0822] $R^{11}$选自由由以下各项组成的列表:-OR、-$NR_2$、卤素、-CN、-COOR、-CO-$NR_2$、-CONR(OR)、-O-CO-O-$C_{1-6}$-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$或者饱和或不饱和的3-7元环烷基,其中所述残基R能够彼此独立地是H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0823] 18.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢。

[0824] 19.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^2$表示氢。

[0825] 20.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^3$表示氢。

[0826] 21.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^2$和$R^3$表示氢。

[0827] 22.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^2$、$R^3$、$R^5$、$R^{5'}$、$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢。

[0828] 23.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^1$表示-$C_{1-6}$-烷基。

[0829] 24.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0830] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0831] T表示-O-;

[0832] U表示-$CH_2$-;

[0833] V表示H、$C_{1-6}$-烷基或-$R^{cycl}$;并且其中基团V中的$R^{cycl}$能够被至少一个选自由-COO-$C_{1-6}$-烷基、-CO-$NR_2$、-CN、卤素或$C_{1-6}$-烷基组成的列表的基团取代,其中R彼此独立地表示H或-$C_{1-6}$-烷基,并且所述基团V中的所述烷基基团能够被一个或多个卤素原子取代;

[0834] $R^1$表示-$C_{1-6}$-烷基;

[0835] $R^2$表示氢;

[0836] $R^3$表示氢;

[0837] $R^4$表示-$SO_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$;并且

[0838] $R^{cycl}$表示

[0839] 饱和或不饱和的3-6元环烷基

[0840] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-7元杂环烷基

[0841] 6元芳基,或

[0842] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的6元杂芳基;并且

[0843] $R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示氢或甲基;并且

[0844] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0845] $R^9$表示-$C_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-杂烷基;并且

[0846] $R^{10}$表示-$C_{1-6}$-亚烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-$C_{1-6}$-亚杂烷基;并且

[0847] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0848] $R^9$、$R^{10}$和$R^4$的$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0849] $R^{11}$选自由由以下各项组成的列表:-OR、-$NR_2$、卤素、-CN、-COOR、-CO-$NR_2$、-CONR(OR)、-O-CO-O-$C_{1-6}$-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$或者饱和或不饱和的3-7元环烷基,其中所述残基R能够彼此独立地是H或能够被卤素取代的-$C_{1-6}$-烷基。

[0850] 25.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^9$表示直链或支链的-$C_{1-6}$-烷基。

[0851] 26.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^{10}$表示直链或支链的-$C_{1-6}$-亚烷基-。

[0852] 27.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^9$表示直链或支链的-$C_{1-6}$-烷基,并且$R^{10}$表示直链或支链的-$C_{1-6}$-亚烷基-。

[0853] 28.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^9$表示直链或支链的-$C_{1-3}$-烷基。

[0854] 29.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^{10}$表示直链或支链的-$C_{1-3}$-亚烷基-。

[0855] 30.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^9$表示直链或支链的-$C_{1-3}$-烷基,并且$R^{10}$表示直链或支链的-$C_{1-3}$-亚烷基-。

[0856] 31.如前述条目中任一项所述的化合物,其中残基$R^4$中的所述环状基团的取代基直接键合至所述环状基团。

[0857] 32.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0858] Q表示O$R^2$或-$NR^3R^4$;

[0859] T表示-O-;

[0860] U表示-$CH_2$-;

[0861] V表示H、$C_{1-6}$-烷基或-$R^{cycl}$;并且其中基团V中的$R^{cycl}$能够被至少一个选自由-CN、卤素或$C_{1-3}$-烷基组成的列表的基团取代,并且所述基团V中的所述烷基基团能够被一个或多个卤素原子取代;

[0862] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0863] $R^2$表示氢;

[0864] $R^3$表示氢;

[0865] $R^4$表示-$SO_2$-$C_{1-6}$-烷基、-$R^9$、-$R^{cycl}$或-$R^{10}$-$R^{cycl}$;并且

[0866] $R^{cycl}$表示

[0867] 饱和或不饱和的3-6元环烷基

[0868] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-7元杂环烷基

[0869] 6元芳基,或

[0870] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-6元杂芳基;并且

[0871] $R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢;并且

[0872] $R^{cycl}$能够被$R^9$取代,并且$R^{cycl}$的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0873] $R^9$表示$C_{1-6}$烷基;并且

[0874] $R^{10}$表示-$C_{1-3}$-亚烷基;并且

[0875] 其中$R^9$和$R^{10}$能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0876] $R^9$、$R^{10}$和$R^4$的$R^{cycl}$能够被$R^{11}$取代;并且

[0877] $R^{11}$选自由OH、卤素、$C_{1-3}$-烷基、-NR-$SO_2$-R或-$CONR_2$基团组成的列表,其中R能够彼此独立地是H或能够被卤素取代的$C_{1-3}$-烷基。

[0878] 33.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^{cycl}$包含1、2或3个杂原子。

[0879] 34.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^{cycl}$包含1或2个杂原子。

[0880] 35.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^{cycl}$包含1个杂原子。

[0881] 36.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0882] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0883] T表示-O-;

[0884] U表示-$CH_2$-;

[0885] V表示

[0886] H;

[0887] $C_{1-3}$-烷基,其能够被至少一个卤素取代;

[0888] 3-6元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[0889] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[0890] 6元芳基,其能够被至少一个卤素或被

[0891] $C_{1-3}$-烷基取代,其中所述$C_{1-3}$-烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[0892] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被卤素或$C_{1-3}$-烷基取代,所述烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[0893] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0894] $R^2$表示氢;

[0895] $R^3$表示氢;

[0896] $R^4$表示

[0897] -$SO_2$-$C_{1-3}$-烷基;

[0898] $C_{1-6}$烷基,其能够被OH、F、-$NR_2$、-NR-$SO_2$-R或-$CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或$C_{1-3}$烷基;

[0899] 3-6元环烷基,其能够被卤素、能够被卤素取代的$C_{1-3}$-烷基或-OH、=O或-$CONH_2$取代;

[0900] $C_{1-3}$-亚烷基-3-6元环烷基,其能够被$C_{1-3}$-烷基或-N($C_{1-6}$烷基)$_2$基团取代;

[0901] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被=O、卤素或-$CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或$C_{1-3}$-烷基,或者所述杂环烷基环能够被$C_{1-3}$烷基取代,所述烷基能够被OH或卤素取代;

[0902] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O的$C_{1-4}$-亚烷基-4-7元杂环烷基,其中所述杂环烷基能够被能够被卤素取代的$C_{1-3}$烷基或=O取代;

[0903] 能够被卤素取代的6元芳基、$C_{1-3}$烷基或-O-$C_{1-3}$烷基,其中所述$C_{1-3}$烷基和-O-$C_{1-3}$烷基基团可以被卤素取代;或者

[0904] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-7元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被

能够被卤素取代的$C_{1-3}$烷基取代,或者所述杂芳基环能够被OH取代;或者

[0905] 在杂芳基环中具有一个或多个N或O的$C_{1-3}$-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述$C_{1-3}$-亚烷基基团能够被卤素或OH取代,并且所述杂芳基环能够被OH或能够被卤素取代的$C_{1-3}$烷基基团取代;

[0906] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[0907] 37.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0908] Q表示$OR^2$或$-NR^3R^4$;

[0909] T表示-O-;

[0910] U表示$-CH_2-$;

[0911] V表示

[0912] H;

[0913] $C_{1-3}$-烷基,其能够是直链或支链的并且能够被至少一个氟原子取代;

[0914] 3-6元环烷基;

[0915] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[0916] 6元芳基,其能够被至少一个氟原子、被至少一个氯原子或被至少一个$C_{1-3}$-烷基基团取代,其中所述$C_{1-3}$-烷基基团能够被至少一个氟原子取代;

[0917] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被$C_{1-3}$-烷基取代,所述烷基能够被至少一个氟原子取代;

[0918] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0919] $R^2$表示氢;

[0920] $R^3$表示氢;

[0921] $R^4$表示

[0922] $C_{1-6}$烷基,其能够是直链或支链的并且能够被OH、F、=O、$-NR_2$、$-NR-SO_2-Me$或$-CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;

[0923] 3-5元环烷基,其能够被卤素、能够被卤素取代的$C_{1-3}$-烷基或-OH取代;

[0924] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被卤素、=O或$-CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或$C_{1-3}$-烷基,或者所述杂环烷基环能够被能够被OH或卤素取代的$C_{1-3}$烷基基团取代;

[0925] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O的$C_{1-4}$-亚烷基-5-6元杂环烷基,其中所述$C_{1-4}$-亚烷基基团能够是直链或支链的并且能够被OH取代;或者

[0926] 6元芳基,其能够被卤素或直链或支链$C_{1-3}$烷基取代;或者

[0927] $C_{1-4}$-亚烷基-6-元芳基,其中所述$C_{1-4}$-亚烷基基团可以是直链或支链的并且可以被卤素或OH取代,并且所述芳基基团可以被卤素$C_{1-3}$-烷基或-O-$C_{1-3}$-烷基取代,其中所述$C_{1-3}$-烷基和-O-$C_{1-3}$-烷基基团可以彼此独立地被卤素取代;或者

[0928] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-7元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被能够被卤素取代的$C_{1-6}$烷基取代,或者所述杂芳基环能够被OH取代;或者

[0929] 在杂芳基环中具有一个或多个N或O的$C_{1-3}$-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述$C_{1-3}$-亚烷基基团能够被卤素或OH取代,并且所述杂芳基环能够被OH、环丙基、环丁基或能够被卤素取代的$C_{1-3}$烷基基团取代;

[0930] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[0931] 38.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0932] Q表示$OR^2$或$-NR^3R^4$;

[0933] T表示-O-;

[0934] U表示$-CH_2-$;

[0935] V表示

[0936] 甲基,其能够被至少一个氟原子取代;

[0937] 3-5-元环烷基;

[0938] 苯基,其能够被至少一个氟原子、被至少一个氯原子或被能够被氟取代的至少一个甲基基团取代;

[0939] 1,3-噻唑,其能够被甲基基团取代;或者

[0940] 吡啶,其能够被能够被氟取代的甲基基团取代;

[0941] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0942] $R^2$表示氢;

[0943] $R^3$表示氢;

[0944] $R^4$表示

[0945] $C_{1-6}$烷基,其能够是直链或支链的并且能够被OH、F、=O、$-NMe_2$、$-NR-SO_2-Me$或$-CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;

[0946] 3-4元环烷基,其能够被氟或能够被-OH取代的$C_{1-3}$-烷基取代;

[0947] 在杂环烷基环中具有一个或两个N或O原子的4-6元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被卤素或=O或能够被OH或氟取代的$C_{1-3}$烷基基团取代;

[0948] 在杂环烷基环中具有一个或两个O原子的$C_{1-4}$-亚烷基-5-6元杂环烷基,其中所述$C_{1-4}$-亚烷基基团能够被OH取代;

[0949] $C_{1-4}$-亚烷基-6-元芳基,其中所述$C_{1-4}$-亚烷基基团能够是直链或支链的并且能够被氟或OH取代,并且所述芳基基团能够被氟或甲氧基取代,其中所述甲氧基基团能够被氟取代;或者

[0950] 在杂芳基环中具有一个或两个氮原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被OH或能够被氟取代的$C_{1-3}$烷基取代;或者

[0951] 在杂芳基环中具有一个或两个氮原子的$C_{1-3}$-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述$C_{1-3}$-亚烷基基团能够被氟或OH取代,并且所述杂芳基环能够被OH、环丙基、环丁基或能够被卤素取代的$C_{1-3}$烷基基团取代;

[0952] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[0953] 39.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0954] Q表示$OR^2$或$-NR^3R^4$;

[0955] T表示-O-;

[0956] U表示$-CH_2-$;

[0957] V表示

[0958] 甲基,其被两个氟原子取代;

[0959] 环丙基;

[0960] 苯基,其能够被一个或两个氟原子或氯原子,或者被氟原子和被1个、2个或3个氟原子取代的甲基基团取代;

[0961] 1,3-噻唑,其被甲基基团取代;或者

[0962] 吡啶,其被甲基基团取代;

[0963] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0964] $R^2$表示氢;

[0965] $R^3$表示氢;

[0966] $R^4$表示

[0967] $C_{1-5}$烷基,其能够被至多两个OH、至多两个F、-$CONR_2$或-$NHS(=O)_2$-Me取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;或者

[0968] 3-4元环烷基,其能够被氟或能够被氟或-OH取代的$C_{1-3}$-烷基取代;

[0969] 在杂环烷基环中具有一个或两个N或O原子的5-6元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被卤素、=O或能够被OH或氟取代的$C_{1-2}$烷基基团取代;

[0970] $C_{1-3}$-亚烷基-四氢吡喃残基,其中$C_{1-4}$-亚烷基基团被OH取代;

[0971] $C_{1-2}$-亚烷基-6-元芳基,其中所述$C_{1-2}$-亚烷基基团能够是直链或支链的并且能够被氟或OH取代,并且所述芳基基团能够被氟、甲基或甲氧基取代,其中所述甲基或甲氧基基团能够被氟取代;或者

[0972] 吡啶环,其被OH和三氟甲基取代;或者

[0973] 在杂芳基环中具有一个或两个氮原子的$C_{1-3}$-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述$C_{1-3}$-亚烷基基团能够被氟或OH取代,并且所述杂芳基环能够被OH、环丙基、环丁基或能够被氟取代的甲基取代;

[0974] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[0975] 40.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0976] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[0977] T表示-O-;

[0978] U表示-$CH_2$-;

[0979] V表示

[0980] H;

[0981] $C_{1-3}$-烷基,其能够被至少一个卤素取代;

[0982] 3-6元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[0983] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[0984] 6元芳基,其能够被至少一个卤素或被

[0985] $C_{1-3}$-烷基取代,其中所述$C_{1-3}$-烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[0986] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被卤素或$C_{1-3}$-烷基取代,所述烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[0987] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[0988] $R^2$表示氢;

[0989] $R^3$表示氢;

[0990] $R^4$表示

[0991] -$SO_2$-$C_{1-3}$-烷基;

[0992] $C_{1-6}$烷基,其能够被OH、F、-NR-$SO_2$-R或-$CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或$C_{1-3}$烷基;

[0993] 3-6元环烷基,其能够被卤素、$C_{1-3}$-亚烷基-OH、=O或-$CONH_2$取代;

[0994] $C_{1-3}$-亚烷基-3-6元环烷基,其能够被$C_{1-3}$-烷基或-N($C_{1-6}$烷基)$_2$基团取代;

[0995] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被=O、卤素或-$CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或$C_{1-3}$-烷基,或者所述环烷基环能够被$C_{1-3}$烷基取代,所述烷基能够被OH或卤素中的至少一者取代;

[0996] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O的$C_{1-4}$-亚烷基-4-7元杂环烷基,其中所述杂环烷基能够被$C_{1-3}$烷基或=O取代;

[0997] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-7元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被$C_{1-6}$烷基或OH取代;或

[0998] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的$C_{1-3}$-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被OH取代;

[0999] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[1000] 41.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1001] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[1002] T表示-O-;

[1003] U表示-$CH_2$-;

[1004] V表示

[1005] H;

[1006] $C_{1-3}$-烷基,其能够被至少一个氟原子取代;

[1007] 3-6元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[1008] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[1009] 6元芳基,其能够被至少一个氟原子、被至少一个氯原子或被至少一个$C_{1-3}$-烷基基团取代,其中所述$C_{1-3}$-烷基基团能够被至少一个氟原子取代;

[1010] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被$C_{1-3}$-烷基取代,所述烷基能够被至少一个氟原子取代;

[1011] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基;

[1012] $R^2$表示氢;

[1013] $R^3$表示氢;

[1014] $R^4$表示

[1015] $C_{1-6}$烷基,其能够被OH、F、-NH-$SO_2$-$C_{1-3}$-烷基或-$CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;

[1016] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被=O或被$C_{1-3}$-亚烷基-OH取代;

[1017] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[1018] 42.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1019] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$;

[1020] T表示-O-；

[1021] U表示-$CH_2$-；

[1022] V表示

[1023] 甲基,其能够被至少一个氟原子取代；

[1024] 3-5-元环烷基；

[1025] 苯基,其能够被至少一个氟原子、被至少一个氯原子或被至少一个甲基基团取代；

[1026] 1,3-噻唑,其能够被甲基基团取代;或者

[1027] 吡啶,其能够被甲基基团取代；

[1028] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基；

[1029] $R^2$表示氢；

[1030] $R^3$表示氢；

[1031] $R^4$表示

[1032] $C_{1-5}$烷基,其能够被OH、F或-$CONR_2$或-NH-S(=O)$_2$-Me取代,其中所述残基R彼此独立地是氢或甲基；

[1033] 在杂环烷基环中具有一个N原子的4-6元杂环烷基,所述杂环烷基环能够是内酰胺环,并且其中所述杂环烷基环能够被$C_{1-2}$-亚烷基-OH取代；

[1034] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[1035] 43.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1036] Q表示$OR^2$或-$NR^3R^4$；

[1037] T表示-O-；

[1038] U表示-$CH_2$-；

[1039] V表示

[1040] 甲基,其被两个氟原子取代；

[1041] 3-4-元环烷基；

[1042] 苯基,其能够被一个或两个氟原子或被氟原子和甲基基团取代；

[1043] 1,3-噻唑,其被甲基基团取代;或者

[1044] 吡啶,其被甲基基团取代；

[1045] $R^1$表示-$C_{1-3}$-烷基；

[1046] $R^2$表示氢；

[1047] $R^3$表示氢；

[1048] $R^4$表示

[1049] $C_{1-5}$烷基,其能够被至多两个OH、至多两个F、-$CONR_2$或-NHS(=O)$_2$-Me取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;或者

[1050] 具有$C_{1-2}$-亚烷基-OH的2-吡咯烷酮环；

[1051] 并且$R^6$、$R^7$和$R^8$表示氢。

[1052] 44.根据条目1所述的化合物,其中$R^3$表示-H。

[1053] 45..根据条目2所述的化合物,其中$R^4$表示除-H以外的残基。

[1054] 46.如条目44至45中任一项所述的化合物,其中$R^1$表示-甲基或乙基。

[1055] 47.如条目44至46中任一项所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。

[1056] 48.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示(i)选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶的5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CHF_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-环丙基、-环丙基、-O-环丙基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-O$CF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;特别是在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-$C_{1-6}$-烷基、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)-O-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-O$C_{1-6}$-烷基、-O$CF_3$、-O-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$-烷基、-氮杂环丁烷、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-四氢吡喃或被-$C_{1-6}$-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示(ii)未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基。

[1057] 49.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC(=O)R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[1058] 50.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC(=O)R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

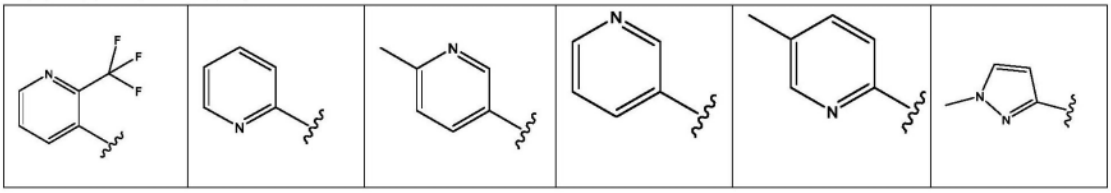
[1059] 51.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC(=O)R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[1060] 52.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V表示$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、$CF_3$、-$CF_2H$、$C_1$-$C_6$烷基、-

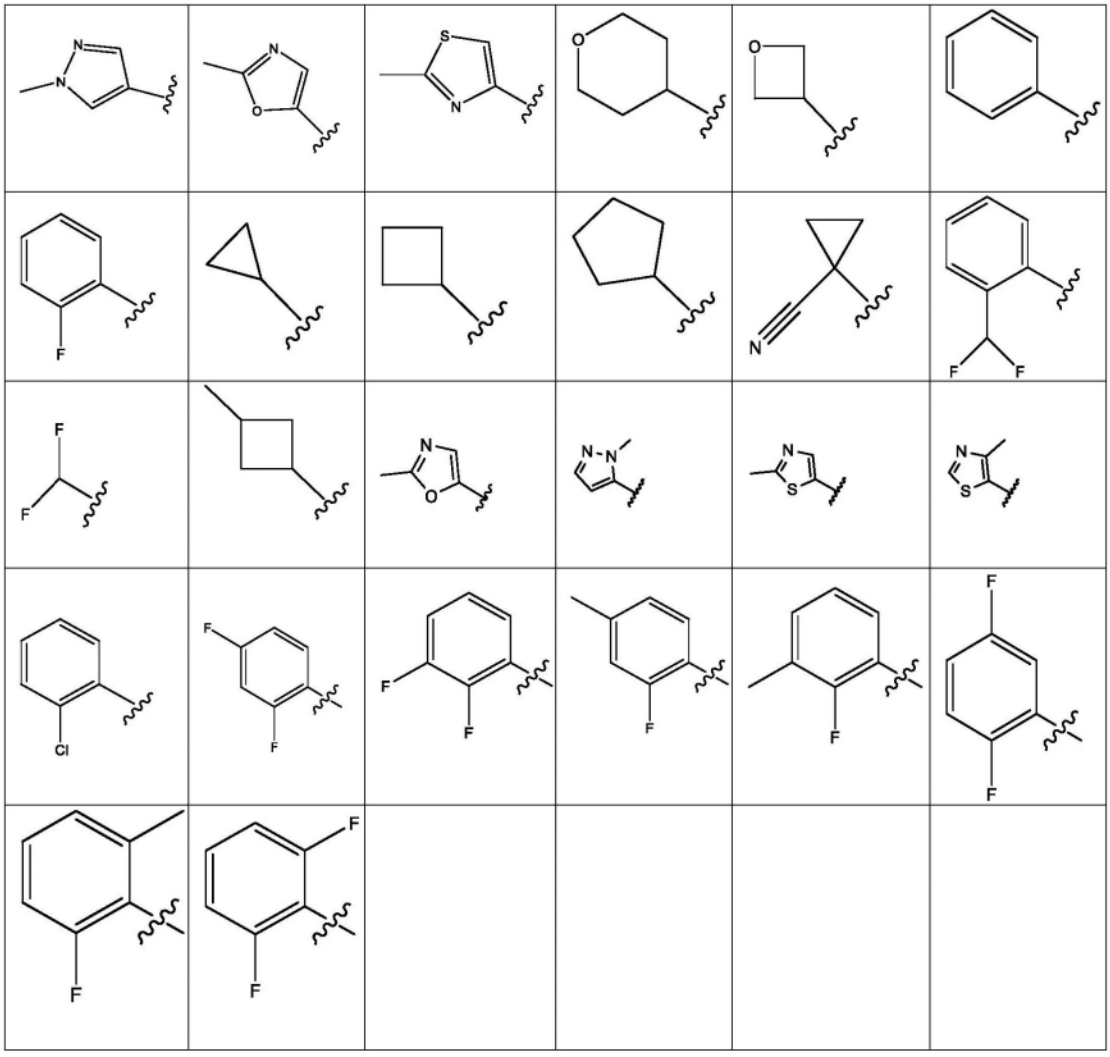
CN、-NO、-$NO_2$、=O、=S、-$SF_5$、-$R^Y$、-$OR^Y$、-OC(=O)$R^Y$、-$NR^YR^Z$、-$NR^YC(=O)R^Z$、-$SR^Y$、-S(=O)$R^Y$、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)$R^Y$、-C(=O)$OR^Y$或-C(=O)$NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代。

[1061] 53.如条目1至47中任一项所述的化合物,其中V是选自由以下项组成的组的残基:

[1062]



[1063]



[1064] 54.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^1$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-C(=O)$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)O$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)-$C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-$C_{1-6}$-烷基、-O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[1065] 55.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^3$表示-H、-OH、-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-OH、-$C_{1-6}$-亚烷基-O-$C_{1-6}$-烷基、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH($C_{1-6}$-烷基)、-

$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_2H$、-$C_{1-6}$-亚烷基-$CFH_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-NH-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$或-$C_{1-6}$-亚烷基-N($C_{1-6}$-烷基)-$C_{1-6}$-亚烷基-$CF_3$。

[1066] 56.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^4$表示

[1067] -H;

[1068] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

[1069] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[1070] 饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_{1-6}$-烷基;

[1071] 各自未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元环烷基);

[1072] 未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(3-14元杂环烷基);

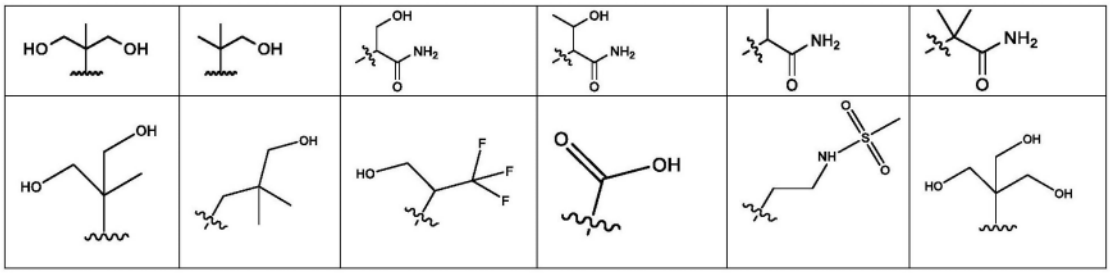
[1073] 各自未取代的、单取代或多取代的-苯基或-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基;或

[1074] 各自未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基或-$C_{1-6}$-亚烷基-(5-14元杂芳基)。

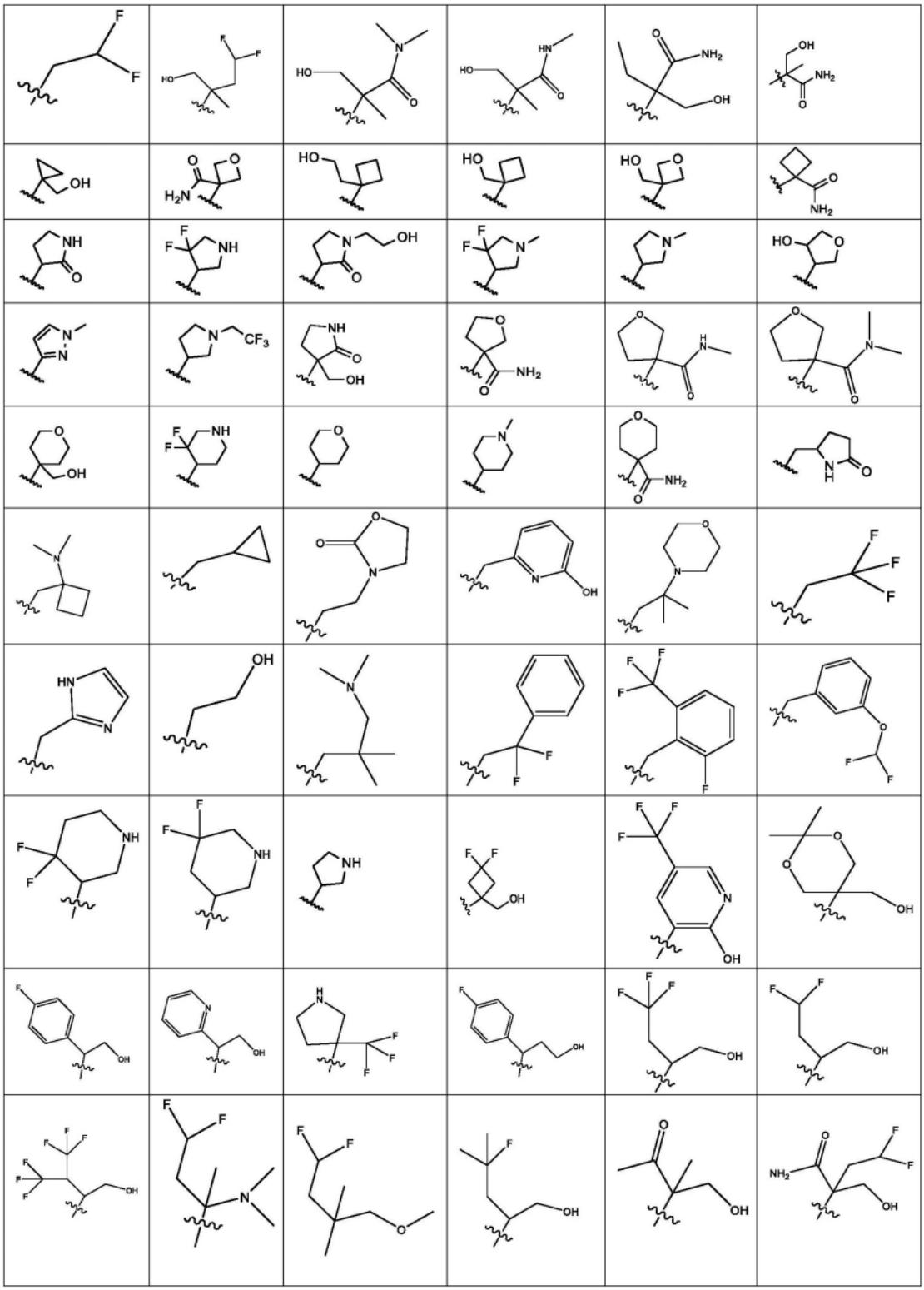
[1075] 57.如权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中$R^4$表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基);其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基);其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基);其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-连接。

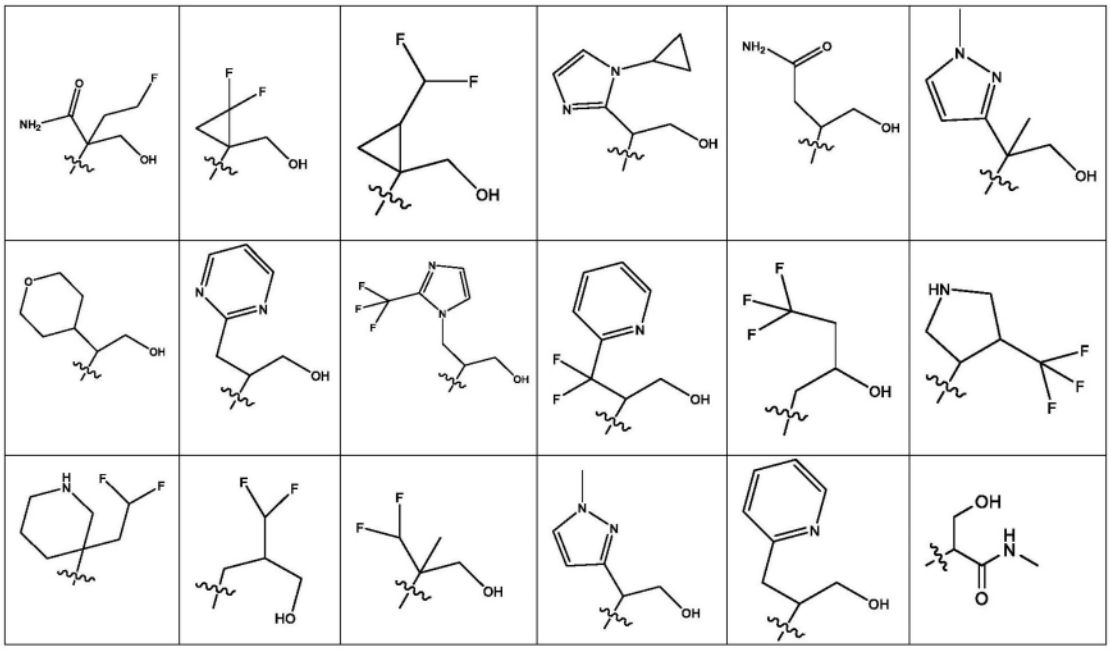
[1076] 58.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^3$是H,并且$R^4$是选自由以下项组成的组的残基:

[1077]



[1078]



[1079] 

[1080] 59.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^3$和$R^4$一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-$C_{1-6}$-烷基、-$NH_2$、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-$C_{1-6}$-烷基、-C(=O)N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、-C(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-$C_{1-6}$-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

[1081] 60.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^5$和$R^{5'}$彼此独立地表示

[1082] -H;

[1083] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-烷基;

[1084] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-杂烷基;

[1085] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$C_1$-$C_6$-亚烷基-或-$C_1$-$C_6$-亚杂烷基-连接。

[1086] 61.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中$R^6$、$R^7$和$R^8$彼此独立地表示

[1087] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-$SF_5$、-CN、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$、

[1088] -$C_{1-6}$-烷基、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、

[1089] -O-$C_{1-6}$-烷基、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、

[1090] -NH$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[1091] -N($C_{1-6}$-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

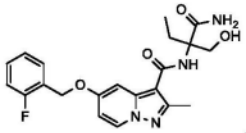
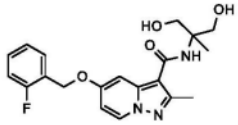
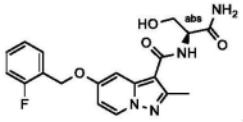
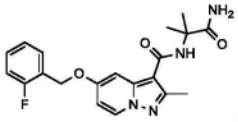
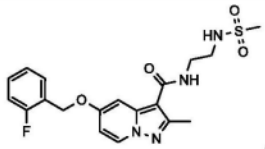
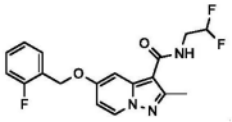
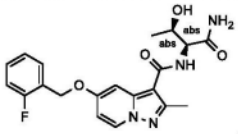
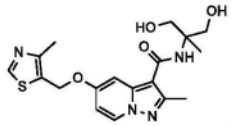
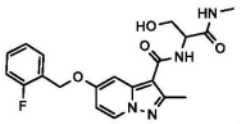
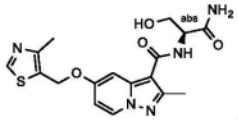
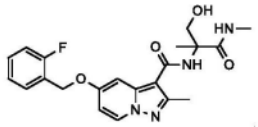
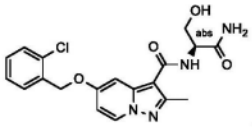
[1092] -C(=O)O$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;

[1093] -OC(=O)$C_{1-6}$-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代;或

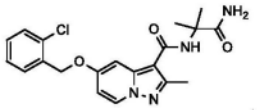
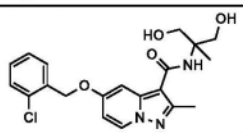
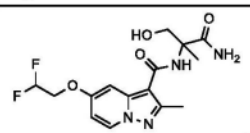
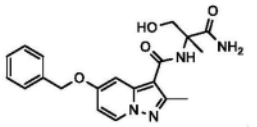
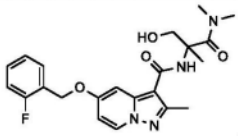
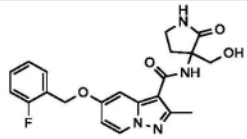
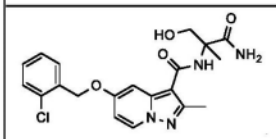
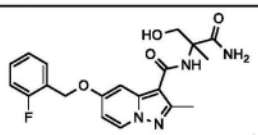
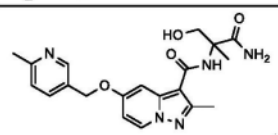
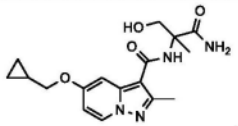
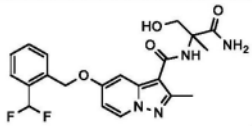
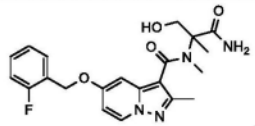
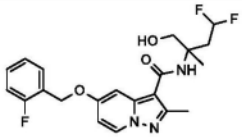
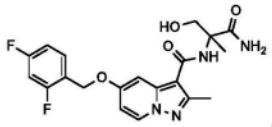
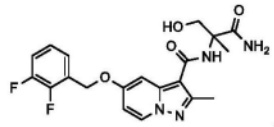
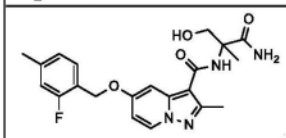
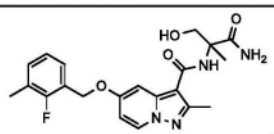
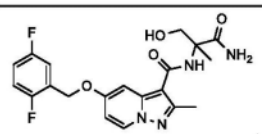
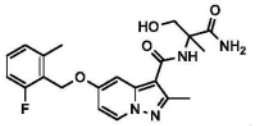
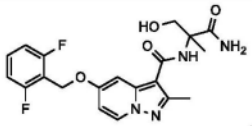
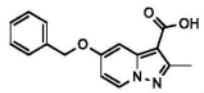
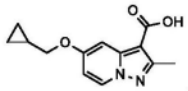
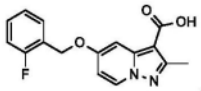
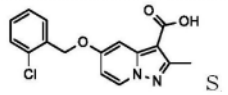
[1094] -$C_{1-6}$-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$OCF_3$、-$OCHF_2$、-$OCH_2F$、$SF_5$、-$NO_2$、-C(=O)OH、-$NH_2$和-C(=O)$NH_2$的取代基取代。

[1095] 62.根据前述条目中任一项所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物001-036组成的组:

[1096]

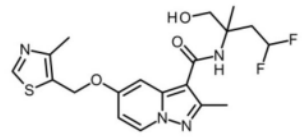
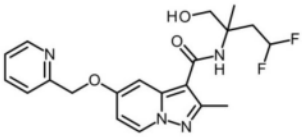
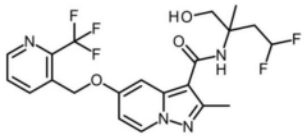
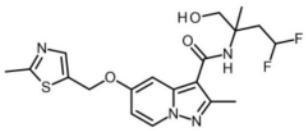
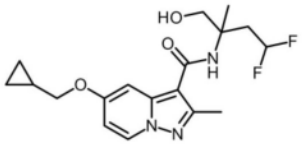
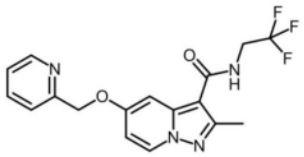
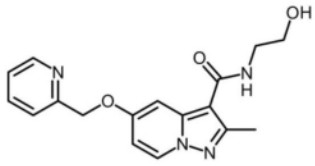
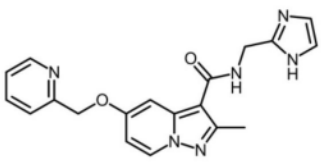
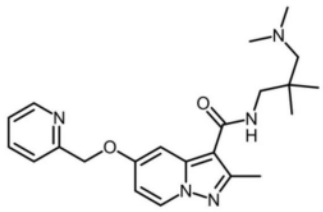
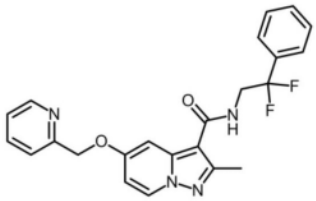
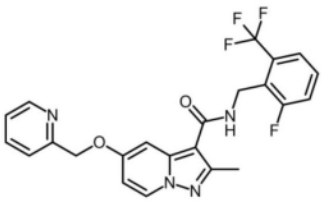
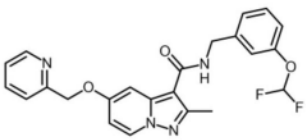
| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  **Cpd 001** |  **Cpd 002** |  **Cpd 003** |
|  **Cpd 004** |  **Cpd 005** |  **Cpd 006** |
|  **Cpd 007** |  **Cpd 008** |  **Cpd 009** |
|  **Cpd 010** |  |  |

[1097]

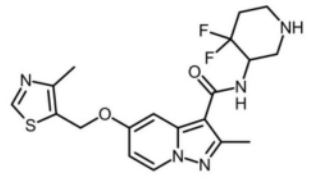
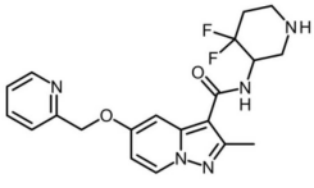
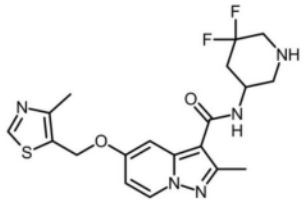
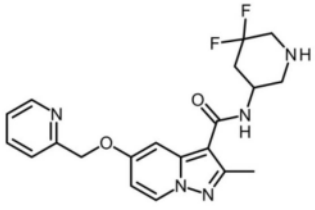
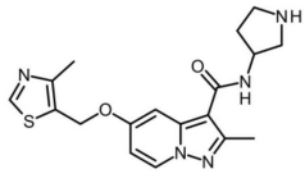
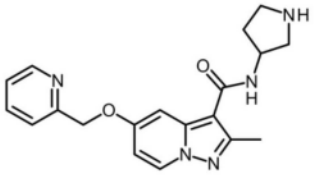
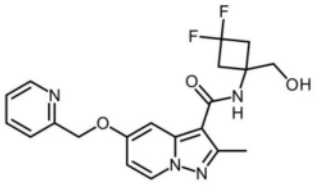
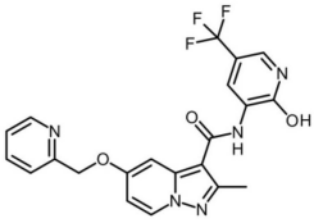
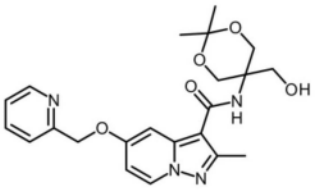
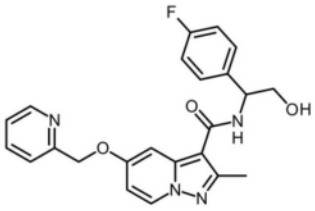
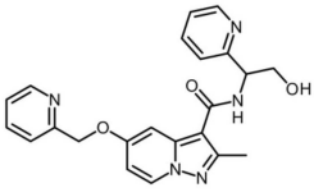
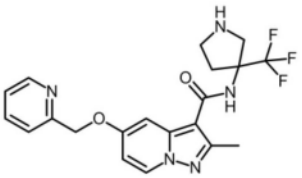
| | | |
|---|---|---|
| | Cpd 011 | Cpd 012 |
|  Cpd 013 |  Cpd 014 |  Cpd 015 |
|  Cpd 016 |  Cpd 017 |  Cpd 018 |
|  Cpd 019 |  Cpd 020 |  Cpd 021 |
|  Cpd 022 |  Cpd 023 |  Cpd 024 |
|  Cpd 025 |  Cpd 026 |  Cpd 027 |
|  Cpd 028 |  Cpd 029 |  Cpd 030 |
|  Cpd 031 |  Cpd 032 |  Cpd 033 |
|  Cpd 034 |  Cpd 035 |  Cpd 036 |

[1098] 63.根据前述条目中任一项所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物037-091组成的组:

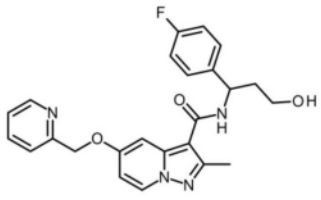
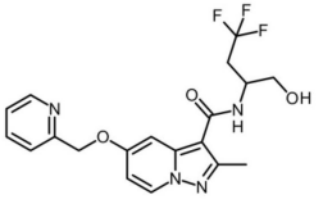
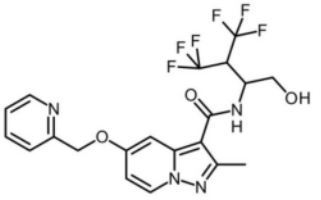
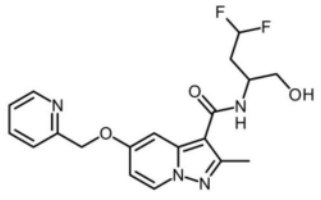
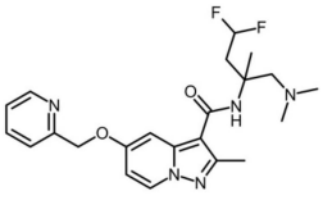
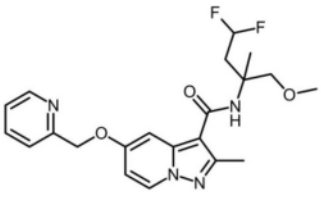
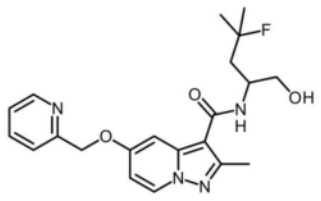
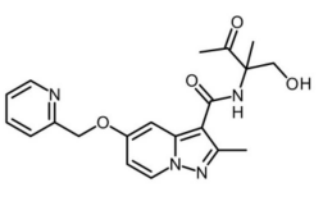
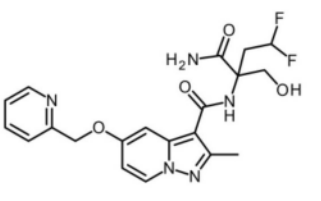
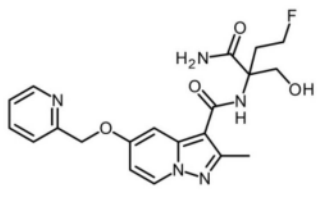
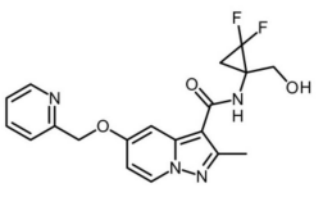
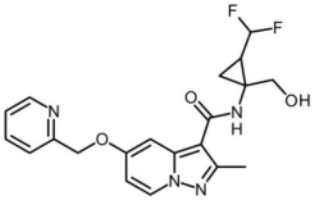
[1099]

| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  **Cpd 037** |  **Cpd 038** |  **Cpd 039** |
|  **Cpd 040** |  **Cpd 041** |  **Cpd 042** |
|  **Cpd 043** |  **Cpd 044** |  **Cpd 045** |
|  **Cpd 046** |  **Cpd 047** |  **Cpd 048** |

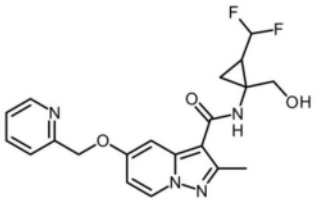
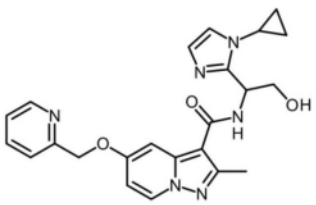
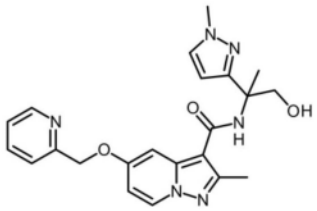
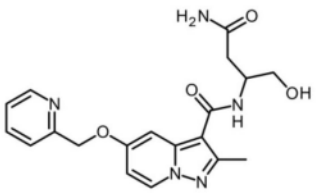
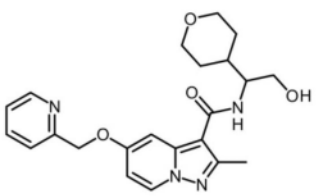
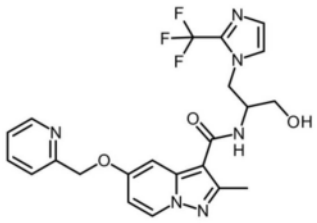
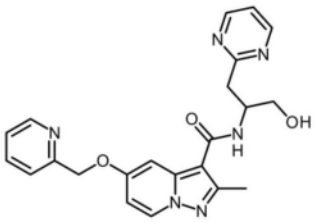
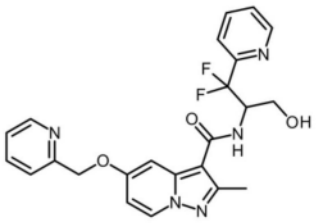
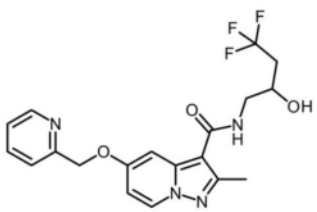
[1100]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 049 |  Cpd 050 |  Cpd 051 |
|  Cpd 052 |  Cpd 053 |  Cpd 054 |
|  Cpd 055 |  Cpd 056 |  Cpd 057 |
|  Cpd 058 |  Cpd 059 |  Cpd 060 |

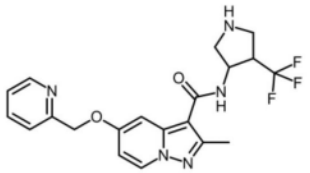
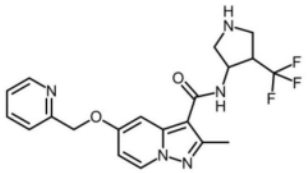
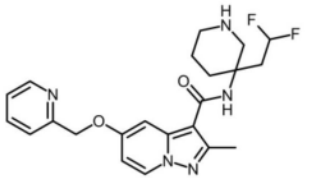
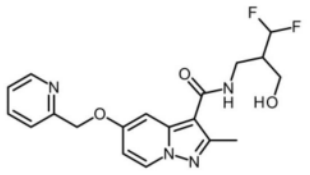
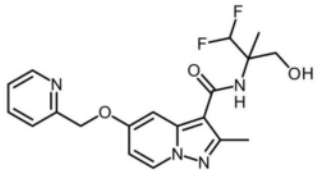
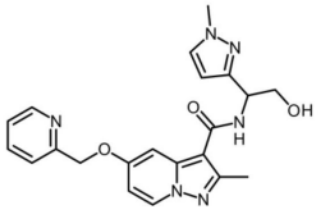
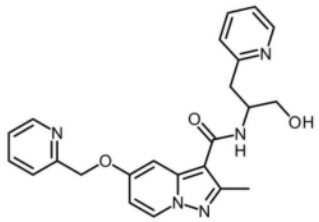
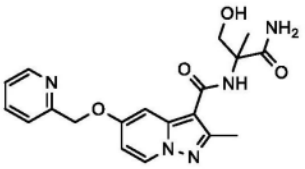
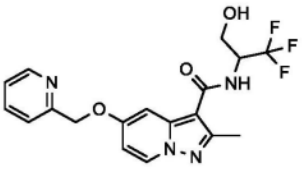
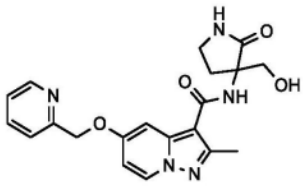
[1101]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 061 |  Cpd 062 |  Cpd 063 |
|  Cpd 064 |  Cpd 065 |  Cpd 066 |
|  Cpd 067 |  Cpd 068 |  Cpd 069 |
|  Cpd 070 |  Cpd 071 |  Cpd 072 |

[1102]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 073 |  Cpd 074 |  Cpd 075 |
|  Cpd 076 |  Cpd 077 |  Cpd 078 |
|  Cpd 079 |  Cpd 080 |  Cpd 081 |
| | | |

[1103]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 082 |  Cpd 083 |  Cpd 084 |
|  Cpd 085 |  Cpd 086 |  Cpd 087 |
|  Cpd 088 |  Cpd 089 |  Cpd 090 |
|  Cpd 091 | | |

[1104] 64.一种药物组合物,其包含根据前述条目中任一项所述的化合物。

[1105] 65.根据条目1至63中任一项所述的化合物或根据条目64所述的药物组合物,其在治疗疼痛中使用。

[1106] 66.根据条目65所述的在治疗疼痛中使用的化合物或药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

[1107] 67.一种治疗疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用如条目1至63中任一项所述的化合物或如条目64至66中任一项所述的药物组合物。

[1108] 68.根据条目67所述的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

[1109] 69.根据条目1至63中任一项所述的化合物或如权利要求64所述的药物组合物,其在治疗癫痫中使用。

[1110] 70.一种治疗癫痫的方法,其包括向有需要的受试者施用根据条目1至63中任一项所述的化合物或根据条目64或69中任一项所述的药物组合物。

[1111] 实施例

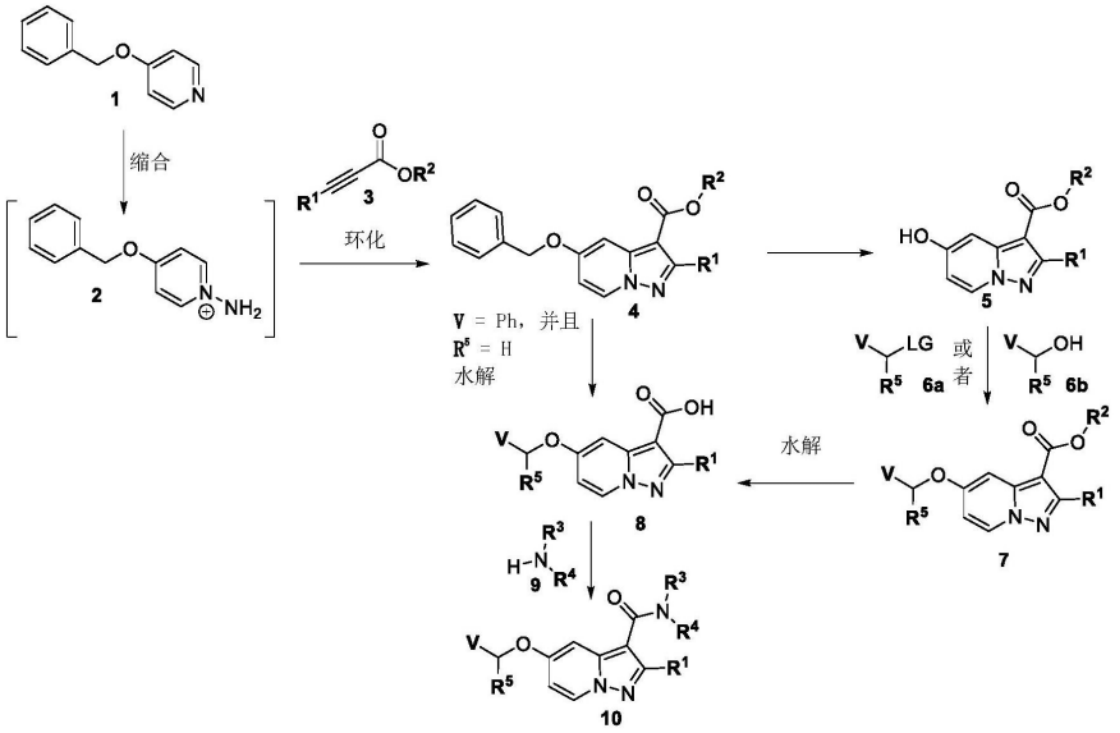
[1112] 以下实施例是为了说明本发明的目的而提供的,决不应解释为限制本发明的范围。

[1113] 本发明的代表性化合物可以根据下文所述并在以下方案中说明的一般合成方法来合成。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实施例中描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是市售的,或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。变量如本文所定义,在本领域技术人员的技术范围内。

[1114] 在本说明书中,特别是在方案和实施例中使用的缩写如下:ABC-碳酸氢铵水溶液,ACN-乙腈,AcOH-乙酸,ADDP-1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,aq.-水溶液,AIBN-偶氮二异丁腈,CAN-硝酸铈铵,COMU-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐,DABCO-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,DAST-二乙基氨基三氟化硫,DBU-1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,DCC-N,N'-二环已基碳二亚胺,DCM-二氯甲烷,DEAD-偶氮二甲酸二乙酯,DIA-非对映体,DIAD-偶氮二甲酸二异丙酯,DEA-二乙胺,DIPEA-二异丙基乙胺,DME-1,2-二甲氧基乙烷,DMF-N,N-二甲基甲酰胺,DMSO-二甲基亚砜,DPPA-二苯基磷酰基叠氮化物,2,4-DNPH-2,4-二硝基苯肼,DTBAD-偶氮二甲酸叔丁酯,EDCI或EDC-1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺,En-对映体,Et2O-乙醚,EtOH-乙醇,EtOAc-乙酸乙酯,Eq.-当量,FA-甲酸,FCC-快速柱色谱法,h-小时,HATU-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐,HPLC-高效液相色谱法,IPA-异丙醇,LAH-氢化锂铝,LG-离去基团,MeOH-甲醇,MgSO4-硫酸镁,min.-分钟,Ms-甲磺酰基,$Na_2SO_4$-硫酸钠,NBS-N-溴代丁二酰亚胺,nBuLi-正丁基锂,NMP-1-甲基-2-吡咯烷酮,Pd(PPh3)4-四-(三苯基膦)-钯(0),Pd2(dba)3-三(二亚苄基丙酮)二钯,Pet醚-石油醚,PPh3-三苯基膦,PS-DIEA-聚苯乙烯负载的二异丙基乙胺,PS-PPh3-聚苯乙烯负载的三苯基膦,PyBop-苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐,PTSA-对甲苯磺酸,RF:边界比,RM-反应混合物,RP-反相,RT-室温,sat.-饱和,SEM-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基缩醛,SFC-超临界流体色谱法,SPE-固相萃取,TBDMS-叔丁基二甲基甲硅烷基醚,TBAF-四丁基氟化铵水合物,TBAI-四丁基碘化铵,TEA-三乙胺,THF-四氢呋喃,TFA-三氟乙酸,TLC-薄层色谱法,TPP-三苯基膦,IPA-异丙醇,TMS-三甲基甲硅烷基,T3P-丙基膦酸酐。

[1115] 具有根据通式(A)和本文及其实施方案所述的所有其他式的结构的感兴趣的化合物可以如一般化学方案1中概述的那样制备。

[1116]

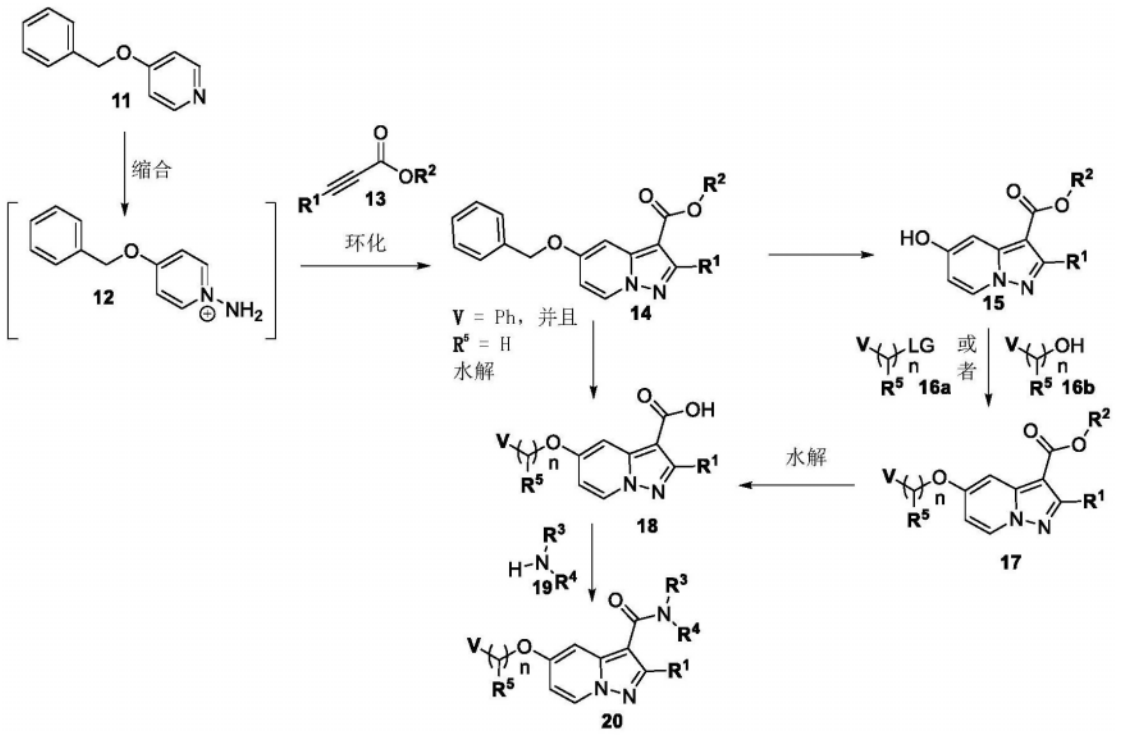



[1117] 方案1:所有的V、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$和$R^5$如本发明的化合物所述。在$R^5$每次出现时,考虑至多两个独立的取代基(即$R^5$和$R^{5'}$)。

[1118] 式1的4-(苄氧基)吡啶可以与带有亲电子胺的试剂(例如2,4-DNPH、O-(均三甲苯磺酰基)羟胺等等)在合适的溶剂(例如,MeCN、DMF、NMP等等)中反应,得到式2的N-氨基吡啶鎓盐。式2的中间体可以与炔烃酯衍生物3(商购获得或通过本领域的技术人员已知的程序合成)(其中R2是酯保护基团(例如甲基、乙基、叔丁基等等)),在存在碱(例如,碳酸钾、DBU等等)的情况下,在极性溶剂(例如,DMF、DCM、MeCN等等)中,在0至100℃的范围内温度处缩合,得到式4的吡唑并[1,5-a]吡啶。然后酯衍生物4可以在溶剂(例如,THF、EtOH等)中使用催化剂(更优选Pd或Pt)经由与还原剂(例如,氢气、甲酸铵、环已二烯等)的氢化反应转化成式5的中间体化合物。然后式5的中间体可以在范围介于0℃至100℃的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-反式-顺式-二环已烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,MeCN、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、$Cs_2CO_3$等)的存在下,使用式6a的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成所需的式7的化合物,其中LG是离去基团。另选地,式5的中间体可改为在范围介于0℃至100℃的温度下,在溶剂(例如,THF、甲苯等)中,在偶氮二羧酸试剂(例如,DEAD、DIAD、ADDP等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的存在下,与式6b的中间体(市售的或合成的)反应,得到所需的式7的化合物。然后,酯衍生物7可以经由标准皂化反应转化成所需的式8的化合物。另选地,然后苄基衍生物4可以经由标准皂化反应转化成所需的式8的化合物。在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中,在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下,通过与式9的胺衍生物(市售的或通过本领域已知的程序合成或如以下实施例中所述)反应,可从式8的酸衍生物获得所需的式10的化合物。另选地,式8的甲酸衍生物可以通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序转化成酰氯衍生物,然后通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序与式9的胺反应,获得所需的式10的吡唑并[1,5-a]吡啶。

[1119] 具有根据通式(A)和本文及其实施方案所述的所有其他式的结构的感兴趣的化合物可以如一般化学方案2中概述的那样制备。

[1120]



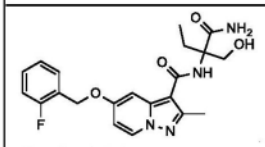
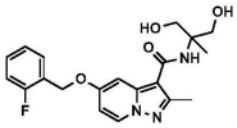
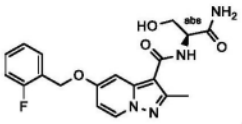
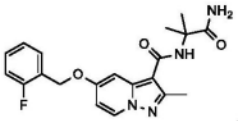
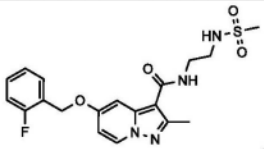
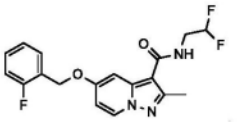
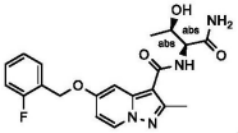
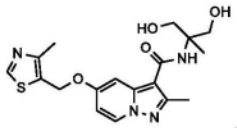
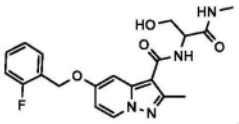
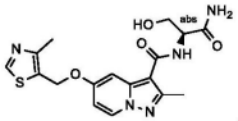
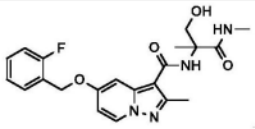
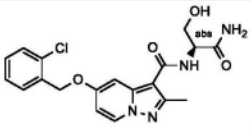
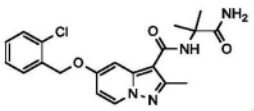
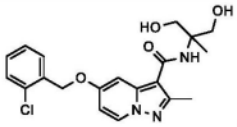
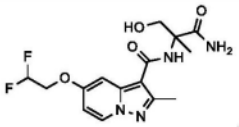
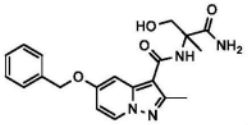
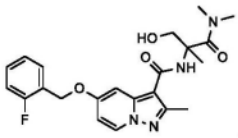
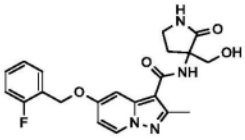

[1121] 方案2:所有的V、n、$R^1$、$R^2$ $R^3$、$R^4$和$R^5$如本发明的化合物所述。在$R^5$每次出现时,考虑至多两个独立的取代基(即$R^5$和$R^{5'}$)。在一些实施方案中,整数n可以在1至10的范围内。

[1122] 式11的4-(苄氧基)吡啶可以与带有亲电子胺的试剂(例如2,4-DNPH、O-(均三甲苯磺酰基)羟胺等等)在合适的溶剂(例如,MeCN、DMF、NMP等等)中反应,得到式12的N-氨基吡啶鎓盐。式12的中间体可以与炔烃酯衍生物13(商购获得或通过本领域的技术人员已知的程序合成)(其中R2是酯保护基团(例如甲基、乙基、叔丁基等等)),在存在碱(例如,碳酸钾、DBU等等)的情况下,在极性溶剂(例如,DMF、DCM、MeCN等等)中,在0至100℃的范围内温度处缩合,得到式14的吡唑并[1,5-a]吡啶。然后酯衍生物14可以在溶剂(例如,THF、EtOH等)中使用催化剂(更优选Pd或Pt)经由与还原剂(例如,氢气、甲酸铵、环己二烯等)的氢化反应转化成式15的中间体化合物。然后式15的中间体可以在范围介于0℃至100℃的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-反式-顺式-二环己烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,MeCN、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、$Cs_2CO_3$等)的存在下,使用式16a的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成所需的式17的化合物,其中LG是离去基团。另选地,式15的中间体可改为在范围介于0℃至100℃的温度下,在溶剂(例如,THF、甲苯等)中,在偶氮二羧酸试剂(例如,DEAD、DIAD、ADDP等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的存在下,与式16b的中间体(市售的或合成的)反应,得到所需的式17的化合物。然后,酯衍生物17可以经由标准皂化反应转化成所需的式18的化合物。另选地,然后苄基衍生物14可以经由标准皂化反应转化成所需的式18的化合物。在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中,在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下,通过与式19的胺衍生物(市售的或通过本领域已知的程序合成或如以下实施例中所述)反应,可从式18的酸衍生物获得所需的式20的化合物。另选地,式18的甲酸衍生物可以通过本领域技术人员已知或如

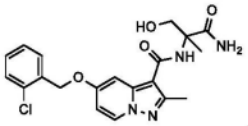
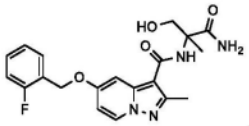
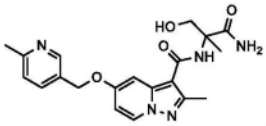
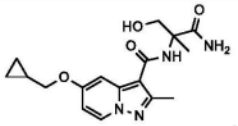
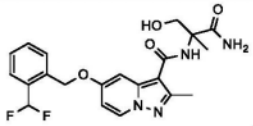
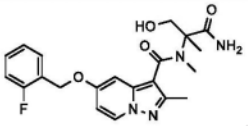
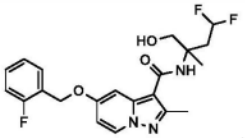
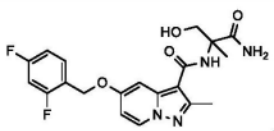
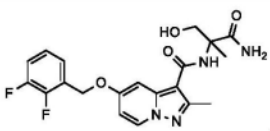
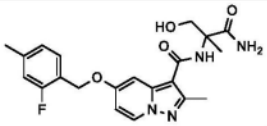
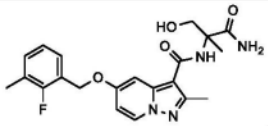
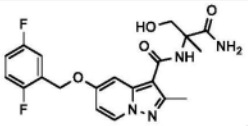
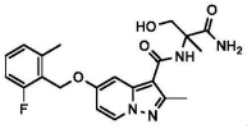
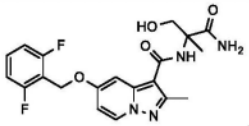
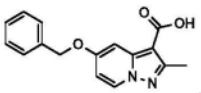
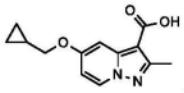
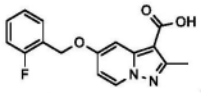
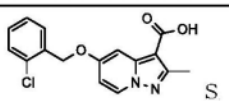
以下实施例中所阐述的程序转化成酰氯衍生物,然后通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序与式9的胺反应,获得所需的式20的吡唑并[1,5-a]吡啶。

[1123] 表3:示例性化合物

[1124]

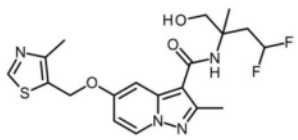
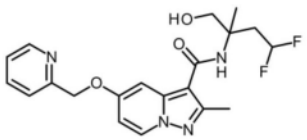
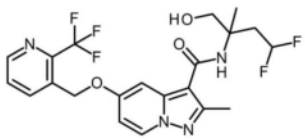
| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  **Cpd 001** |  **Cpd 002** |  **Cpd 003** |
|  **Cpd 004** |  **Cpd 005** |  **Cpd 006** |
|  **Cpd 007** |  **Cpd 008** |  **Cpd 009** |
|  **Cpd 010** |  **Cpd 011** |  **Cpd 012** |
|  **Cpd 013** |  **Cpd 014** |  **Cpd 015** |
|  **Cpd 016** |  **Cpd 017** |  **Cpd 018** |

[1125]

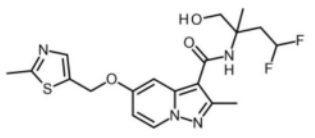
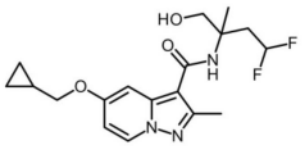
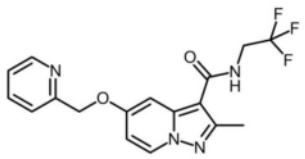
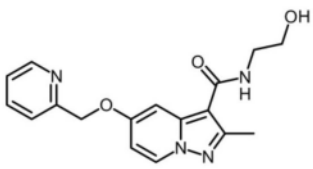
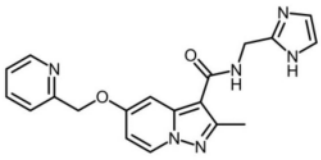
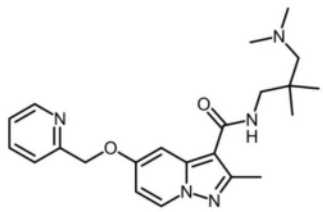
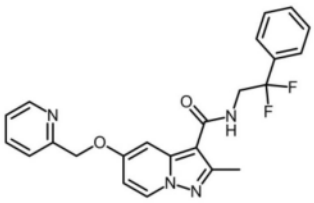
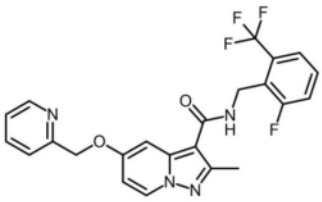
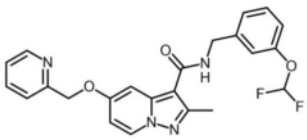
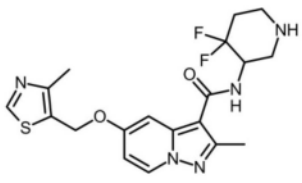
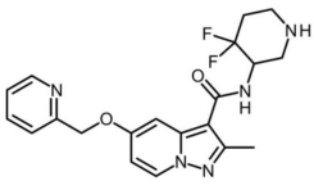
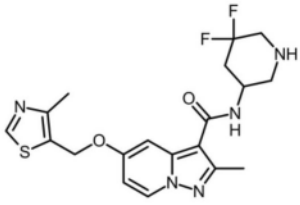
| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 019 |  Cpd 020 |  Cpd 021 |
|  Cpd 022 |  Cpd 023 |  Cpd 024 |
|  Cpd 025 |  Cpd 026 |  Cpd 027 |
|  Cpd 028 |  Cpd 029 |  Cpd 030 |
|  Cpd 031 |  Cpd 032 |  Cpd 033 |
|  Cpd 034 |  Cpd 035 |  Cpd 036 |

[1126] 表4:示例性化合物

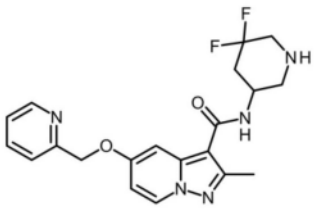
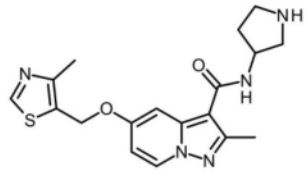
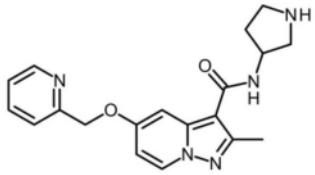
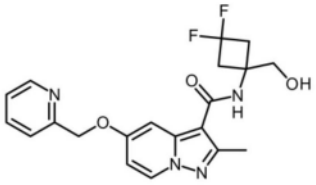
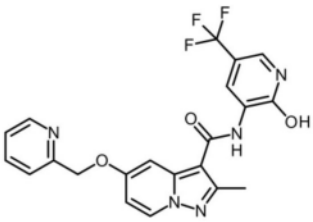
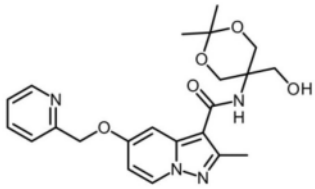
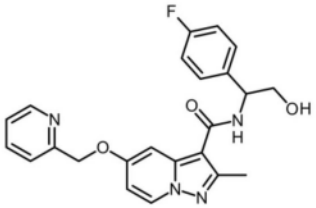
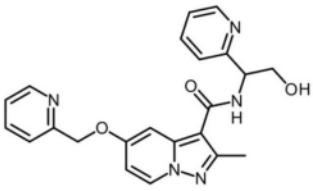
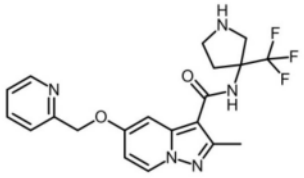
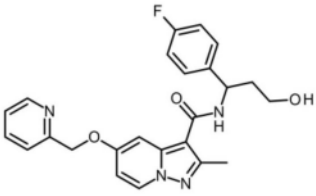
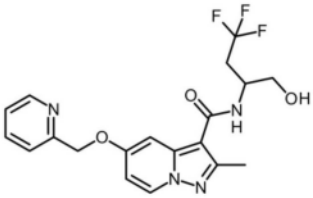
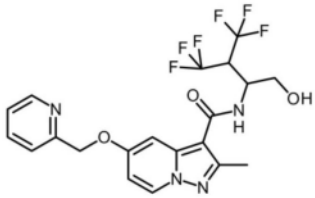
[1127]

| 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** | 结构和**化合物代码** |
|---|---|---|
|  Cpd 037 |  Cpd 038 |  Cpd 039 |

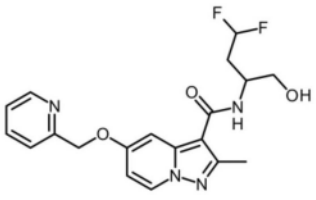
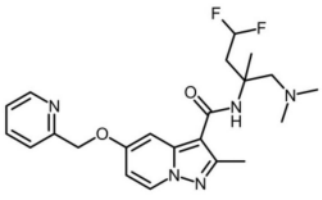
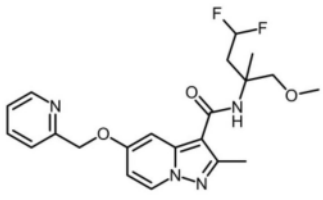
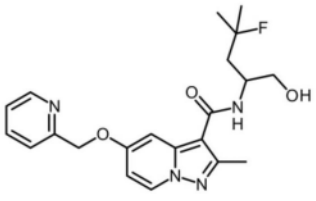
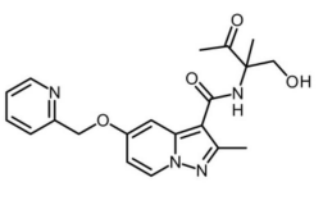
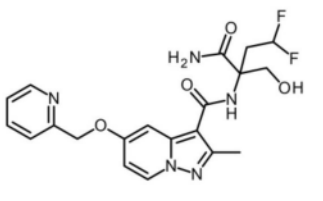
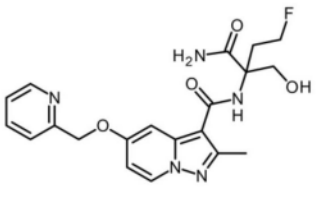
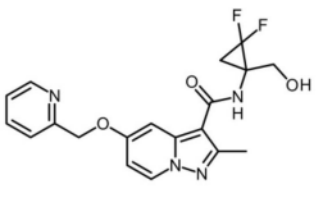
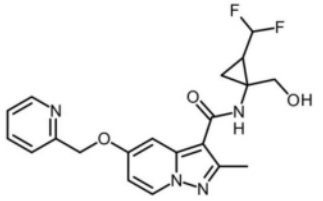
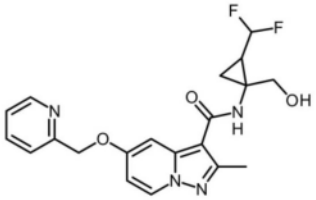
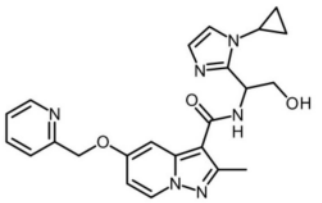
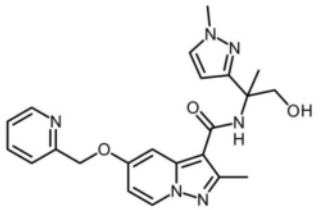
[1128]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 040 |  Cpd 041 |  Cpd 042 |
|  Cpd 043 |  Cpd 044 |  Cpd 045 |
|  Cpd 046 |  Cpd 047 |  Cpd 048 |
|  Cpd 049 |  Cpd 050 |  Cpd 051 |

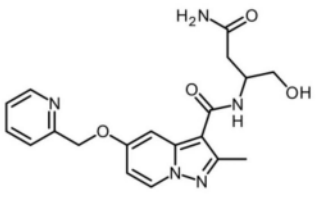
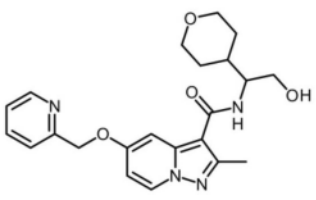
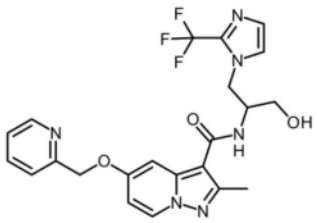
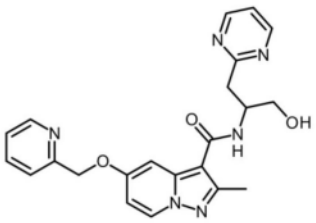
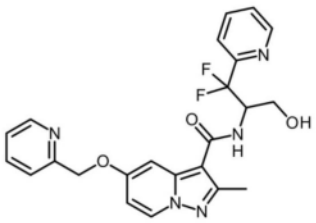
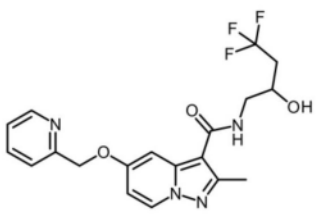
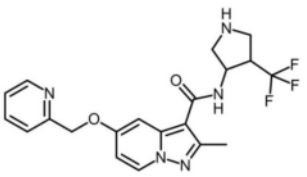
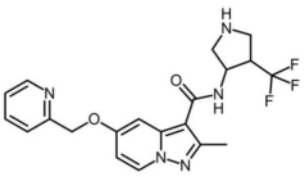
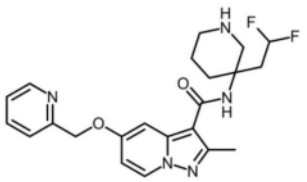
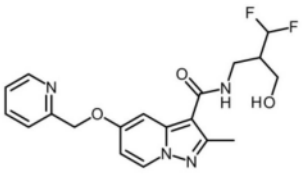
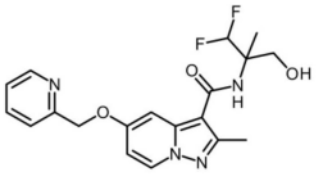
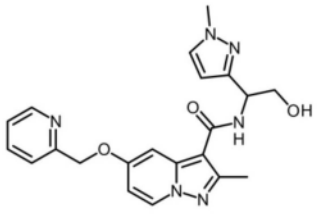
[1129]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 052 |  Cpd 053 |  Cpd 054 |
|  Cpd 055 |  Cpd 056 |  Cpd 057 |
|  Cpd 058 |  Cpd 059 |  Cpd 060 |
|  Cpd 061 |  Cpd 062 |  Cpd 063 |

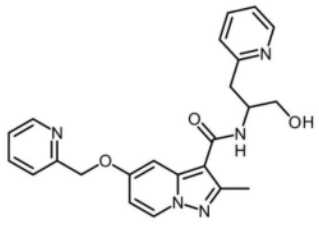
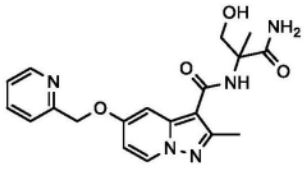
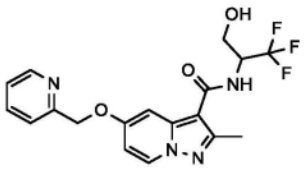
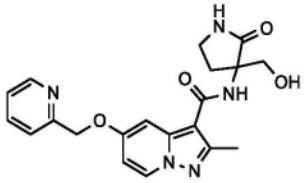
[1130]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 064 |  Cpd 065 |  Cpd 066 |
|  Cpd 067 |  Cpd 068 |  Cpd 069 |
|  Cpd 070 |  Cpd 071 |  Cpd 072 |
|  Cpd 073 |  Cpd 074 |  Cpd 075 |
| | | |

[1131]

| | | |
|---|---|---|
|  Cpd 076 |  Cpd 077 |  Cpd 078 |
|  Cpd 079 |  Cpd 080 |  Cpd 081 |
|  Cpd 082 |  Cpd 083 |  Cpd 084 |
|  |  |  |

[1132]

| Cpd 085 | Cpd 086 | Cpd 087 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| Cpd 088 | Cpd 089 | Cpd 090 |
|  | | |
| Cpd 091 | | |

[1133] 以下实施例是为了说明本发明的目的而提供的,决不应解释为限制本发明的范围。

[1134] A部分表示化合物的制备,而B部分表示药理学实施例。

[1135] A部分

[1136] 所有未明确描述的起始材料均为市售的(供应商的详细信息,例如ABCR、Apollo Scientific Combi-Blocks、Enamine、FluoroChem、MatrixScientific、Maybridge、Merck、TCI等可以在例如SciFinder®数据库中找到)或者其合成已经在专业文献中精确描述(例如,实验指南可以分别在Reaxys®数据库或SciFinder®数据库中找到)或者可以使用本领域技术人员已知的常规方法制备。

[1137] 必要时,反应在惰性气氛(主要是氩气和$N_2$)下进行。在通过类似方法进行的不同反应之间,试剂的当量数和所用溶剂的量以及反应温度和时间可能略有不同。后处理和纯化方法根据每种化合物的特征性质进行调整并且对于类似的方法可能略有不同。所制备的化合物的收率没有优化。

[1138] 表示“当量”(“eq.”或“eq”或“equiv.”)意指摩尔当量,“RT”或“rt”意指室温T(23±7℃),“M”表示以mol/l为单位的浓度,“sol.”意指溶液,“conc.”意指浓缩的。溶剂的混合比通常以体积/体积比表示。

[1139] 通过$^1$H-NMR光谱和/或质谱(MS,$[M+H]^+$和/或$[M-H]^-$的m/z)对所有示例性化合物和选择的中间产物进行关键的分析表征。在某些情况下,例如在反应期间可能形成区域异构体和/或非对映体,在一些情况下进行另外的分析,例如$^{13}$C NMR和NOE(核奥弗豪泽效应)NMR实验。

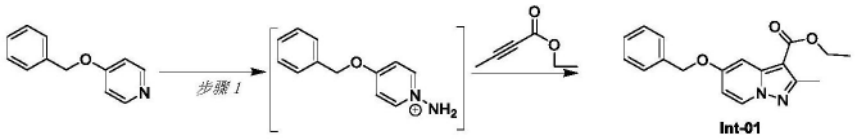
[1140] 使用的分析仪器是例如用于NMR分析的BRUKER 400MHz或BRUKER 500MHz机器(软件Topspin),另选地使用BRUKER AVANCE 300MHz和400Mhz。对于LC/MS分析,例如使用

Agilent 1290infinity,Mass:6150SQD(ESI/APCI)或Agilent 1200SERIES,Mass:6130SQD(ESI/APCI)(软件Chemistation)。分析型HPLC例如在Waters(软件Empower)、Agilent-1200-ELSD(软件Chemistation)或Agilent-1260(软件OpenLAB)上进行测量。分析型SFC例如在PIC solution(软件:SFC PICLAB ONLINE)、WATERS-X5(软件MASSLYNX)或WATERS-UPC2(Empower)上进行。

[1141] 制备型HPLC例如在Waters 2998(软件Empower)或YMC(软件K-Prep)上进行。制备型SFC例如在Waters,SFC-200(软件Chromscope或Super chrome)、Waters,SFC-80(Super chrome)或PIC,PIC-175(软件S10-100)上进行。

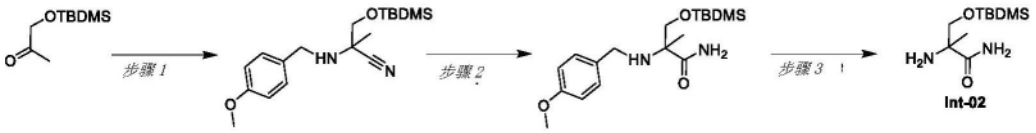
[1142] 如果已知,用绝对立体化学绘制并命名含有立体中心的示例性化合物的结构。在未知绝对立体化学的情况下,化合物可以是外消旋的、非对映体的混合物、未知立体化学的纯非对映体或未知立体化学的纯对映体。Dia 1和Dia 2意味着非对映体被分离,但立体化学未知。En 1和En 2意味着两种对映体被分离,但绝对构型未知。除非化合物的化学名指定了确切的立体化学,否则化合物代码后没有给出后缀意味着含有立体中心的化合物分别以外消旋混合物或非对映体混合物的形式获得。

[1143] 5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01)的合成。

[1144] 


[1145] 步骤1:在室温处,向4-苄氧基-吡啶(60g,324.3.961mmol)的MeCN(600mL)的搅拌溶液中添加2,4-DNPH(64.5g,324.3mmol)。将反应混合物加热至40℃,并在40℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,保持水浴温度低于40℃,得到1-氨基-4-苄氧基-吡啶鎓。在室温处,向1-氨基-4-苄氧基-吡啶鎓的DMF(600mL)溶液中添加碳酸钾(447.5g,3243.2mmol),然后添加丁-2-炔酸甲酯(56.6mL,486.4mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃取:MTBE(1:3,3L)。将合并的有机层用盐水(900mL×2)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩。将粗品通过硅胶(100-200目)柱色谱法,使用20%至25% EtOAc的Pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01)(20g,两步19.8%),为灰白色固体。$^1$H-NMR(400MHz,CDCl3)d[ppm]:8.21-8.23(m,1H),7.26-7.47(m,7H),6.60-6.62(m,1H),5.15(s,2H),4.36(q,3H),2.62(s,3H),1.40(t,3H).

[1146] 2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int-02)的合成。

[1147] 


[1148] 步骤1:在室温下,向1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-丙-2-酮(25g,132.7mmol)在EtOH(250ml)的搅拌溶液中添加4-甲氧基苄胺(19.08ml,146mmol)。在室温下,将三甲基甲硅烷基氰化物(19.93ml,159.286mmol),随后氯化铵(2.13g,39.8mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩。将粗品在EtOAc和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品在FCC(使用100-200硅胶,用10% EtOAc-己烷洗脱)上纯化,得到3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-(4-甲氧

基-苄基氨基)-2-甲基-丙腈(25g,57%),为黄色液体。$^1$H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.25-7.23(d,2H),6.68-6.86(d,2H),3.72-3.68(m,6H),3.51-3.48(m,1H),1.36(s,3H),0.87(s,9H),0.06(s,6H).

[1149] 步骤2:在室温下,向3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙腈(10g,29.9mmol)在DMSO(100ml)的搅拌溶液中添加碳酸钾(28.92g,209.243mmol)。在0℃下将过氧化氢(14.03ml,298.92mmol)滴加到反应物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭并用MTBE萃取。将有机部分经$Na_2SO_4$干燥并浓缩。将所得粗材料在FCC(使用100-200硅胶,用50% EtOAc-己烷洗脱)上纯化,得到3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙酰胺(3.4g,33%),为油状液体。$^1$H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.26-7.24(d,3H),7.06(s,1H),6.87-6.85(d,2H),3.72(s,3H),3.70-3.68(m,1H),3.58-3.56(m,1H),3.51-3.50(d,2H),2.04(m,1H),1.15(s,3H),0.85(s,9H),0.03(s,6H).

[1150] 步骤3:在室温下,向-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙酰胺(3g,8.509mmol)在MeOH(60ml)的搅拌溶液中添加氢氧化钯(1.5g)。将反应混合物在室温下在$H_2$气球压力下搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用10% MeOH-DCM洗涤。将合并的滤液浓缩,得到2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int-02)(1.5g,76%),为灰白色固体。$^1$H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.25(s,1H),6.95(s,1H),3.77-3.74(d,1H),3.70-3.68(m,1H),3.27-3.24(d,1H),1.82(s,2H),1.04(s,3H),0.85(s,9H),0.02(s,6H)。

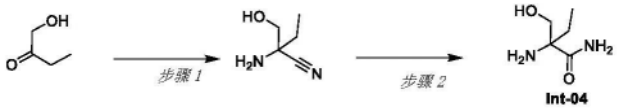
[1151] 5-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)的合成。

[1152] 

Int-01 Int-03

[1153] 步骤1在室温处,向5-苄氧基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(int-01)(10.0g)的MeOH(650mL)的搅拌溶液中添加10% Pd/C(2.5g)。将反应混合物在气球压力下的$H_2$气体中搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将硅藻土床用在二氯甲烷中的10% MeOH(50mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩。将粗品与MTBE和正戊烷(1:9,100mL)一起研磨,得到5-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)(5.0g,70%),为灰白色固体。$^1$H-NMR(400MHz,DMSO-d6)d[ppm]:10.89(s,1H),8.49-8.51(m,1H),7.20(s,1H),6.59-6.62(m,1H),4.24(q,2H),2.47(s,3H),1.32(t,3H).

[1154] 2-氨基-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-04)的合成。

[1155] 

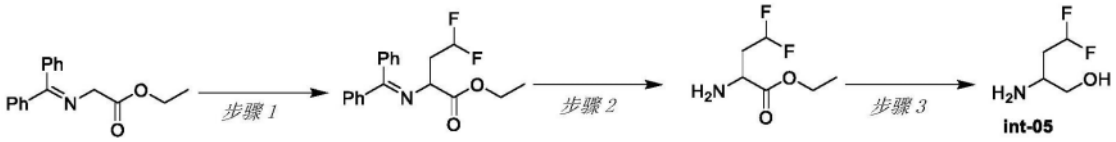
Int-04

[1156] 步骤1:将氰化钠(4.45g,90.90mmol)、氯化铵(4.9g,90.90mmol)和氨溶液(7M的甲醇溶液,120mL)在甲醇(65ml)中的混合物在室温下搅拌并搅拌10min,然后添加1-羟基丁-2-酮(4.0g,45.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h并通过硅藻土床过滤,将硅藻土床用甲醇(50mL)洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩。向残余物中添加乙酸乙酯(80mL),并且将混合物过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物与二氯甲烷(2x 50mL)共蒸馏,得到2-氨基-2-

(羟甲基)丁腈(4.2g),为浅黄色残余物。TLC系统:100%乙酸乙酯;RF:0.3。

[1157] 步骤2:向2-氨基-2-(羟甲基)丁腈(2.0g,17.54mmol)在冷却至0℃的乙醇(20mL)的搅拌溶液中添加KOH(1.47g,26.31mmol),随后在0℃下滴加30% $H_2O_2$(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC监测反应进程,并且将反应混合物在真空下浓缩。将粗品用10%甲醇的二氯甲烷溶液(2x 50ml)稀释,搅拌20分钟并过滤。将滤液减压浓缩,得到2-氨基-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-04)(1.8g),为粘稠的残余物。TLC系统:10%甲醇/二氯甲烷;RF:0.1。

[1158] 2-氨基-4,4-二氟丁-1-醇(Int-05)的合成。

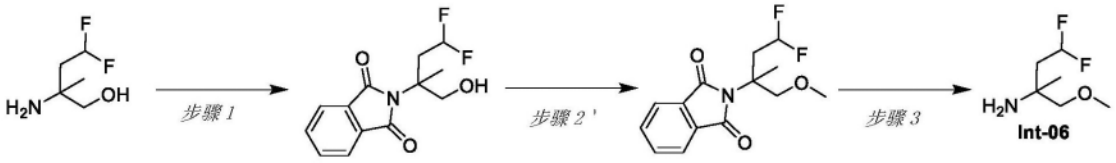
[1159] 


[1160] 步骤1:在0℃下,向t-BuOK(13.2g,117.836mmol)的DMF(150mL)溶液中添加2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(30g,112.225mmol)。在30min后,在10min内添加1,1-二氟-2-碘乙烷(24.9g,130.181mmol),维持在-5℃至5℃的温度处。将反应混合物在5℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物用饱和$NH_4Cl$溶液(100mL)稀释,用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用5% EtOAc的pet醚作为洗脱剂纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4-二氟丁酸乙酯,为浅黄色液体(30g,80.67%)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.64(d,2H),7.42-7.48(m,4H),7.31-7.39(m,2H),7.18-7.25(m,2H),5.75-5.91(tt,1H),4.27-4.30(m,1H),4.12-4.21(m,2H),2.45-2.53(m,2H),1.25(t,3H)

[1161] 步骤2:在室温处,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4-二氟丁酸乙酯(8.0g,24.143mmol)的己烷(40ml)溶液中添加1N HCL(80ml)。将反应混合物在室温下搅拌4h。完成后,将反应混合物用己烷(2×40mL)洗涤。将水溶液用$NaHCO_3$(pH~8)碱化并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到所需产物,为棕色液体(2.5g)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.91-6.22(m,1H),4.20(q,2H),3.61-3.65(m,1H),2.24-2.36(m,1H),1.98-2.00(m,1H),1.27(t,3H).

[1162] 步骤3:在0℃下,向2-氨基-4,4-二氟丁酸乙酯(2.5g,14.956mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加硼氢化钠(1.697g,44.868mmol)。将反应混合物在室温处搅拌6h。将反应混合物用饱和$NH_4Cl$(20.0mL)稀释,用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到2-氨基-4,4-二氟丁-1-醇(Int-05),为黄色液体(1.2g,64.13%)。

[1163] 4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺盐酸盐(Int-06)的合成的合成。

[1164] 

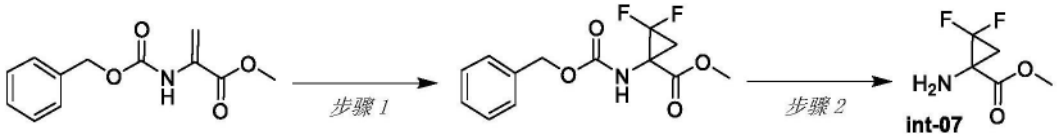

[1165] 步骤1:向2-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(2.5g,17.96mmol)在甲苯(25mL)的溶液中添加邻苯二甲酸酐(2.66g,17.96mmol)。将反应混合物在密封管中在120℃下搅拌24h。消耗后,将反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用25% EtOAc的pet醚溶液作为

洗脱剂来纯化,得到2-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮,为浅黄色胶状物(2.0 $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.79-7.84(m,2H),7.71-7.75(m,2H),6.06-6.37(dt,1H),4.03-4.12(m,2H),3.62(t,1H),2.87-3.00(m,1H),2.29-2.43(m,1H),1.66(s,3H).g,收率:41.34%)。

[1166] 步骤2:在0℃下,向2-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.6g,9.657mmol)在DMF(26mL)的溶液中添加NaH(60%的矿物油溶液)(463.51mg,19.313mmol)、碘甲烷(1.194mL,19.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。消耗后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭并用EtOAc(2x 40mL)萃取。将有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用25% EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮,为淡黄色胶状物(1.1g,收率:40.21%)。$^1$HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.76-7.81(m,2H),7.67-7.72(m,2H),5.87-6.17(dt,1H),3.99(d,1H),3.79(d,2H),3.36(d,3H),2.77-2.90(m,1H),2.40-2.53(m,1H),1.82(s,3H).

[1167] 步骤3:在0℃下,向2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.1g,3.883mmol)在IPA(22mL)和水(2.2mL)的溶液中添加$NaBH_4$(733.9mg,19.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物浓缩,并且将所得残余物用冷水(30mL)淬灭,用EtOAc(2X 30mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用6N HCl(22mL)处理并加热至80℃并持续2h。将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x 30mL)研磨。将固体过滤并在真空下干燥,得到4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺盐酸盐(Int-06),为灰白色固体(650mg,收率:88.27%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:8.40(s,3H),6.20-6.50(dt,1H),3.43(s,2H),3.33(s,3H),2.19-2.30(m,2H),1.29(s,3H).

[1168] 1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(Int-07)的合成。

[1169] 


[1170] 步骤1:在室温下,向2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙烯酸甲酯(2.5g,10.627mmol)在甲苯(50mL)的溶液中添加NaF(44.61mg,1.063mmol)并加热至110℃。10min后,将2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸三甲基甲硅烷酯(5.236mL,26.56mmol)在甲苯(50mL)中的溶液在4h内滴加到RM中。将反应混合物在110℃下搅拌18h。完成后,将反应混合物冷却至0℃并用饱和$Na_2CO_3$溶液(70mL)淬灭,用EtOAc(2×70mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用15% EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到1-(((苄氧基)羰基)氨基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯,为浅黄色液体(1.4g,收率:46.18%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.32-7.38(m,5H),5.57(s,1H),5.14(s,2H),3.77(s,3H),2.66-2.71(m,1H),1.75-1.95(m,1H).

[1171] 步骤2:将1-(((苄氧基)羰基)氨基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯(1.4g,4.908mmol)和HBr的乙酸(33%)溶液(7.5mL)在室温下搅拌2h。消耗后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x 30mL)研磨。将获得的固体过滤并在真空下干燥,得到1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(Int-07),为浅棕色固体(1.0g,收率:

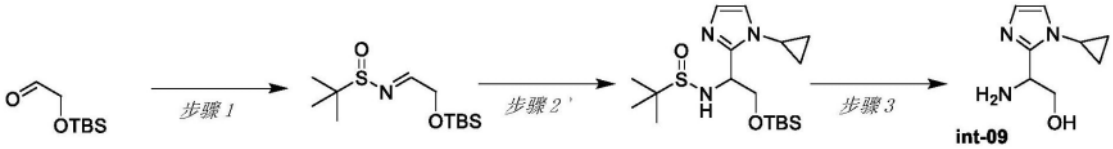
87.81%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:9.15(s,2H),3.82(s,3H),2.69-2.78(m,1H),2.43-2.51(m,1H).

[1172] (顺式-1-氨基-2-(二氟甲基)环丙基)甲醇盐酸盐(Int-08)的合成。

[1173] 


[1174] 步骤1:在室温下,向(顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(880mg,3.318mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加4M HCl的二噁烷(5.0mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。消耗后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x 20mL)研磨。将残余物在真空下干燥,得到顺式-1-氨基-2-(二氟甲基)环丙基)甲醇盐酸盐(Int-08),为浅黄色胶状物(700mg)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:9.19(s,2H),6.00-5.70(dt,1H),3.70(s,3H),2.80-2.70(m,1H),2.23-2.18(m,1H),1.90-1.86(m,1H).

[1175] 2-氨基-2-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇盐酸盐(Int-09)的合成。

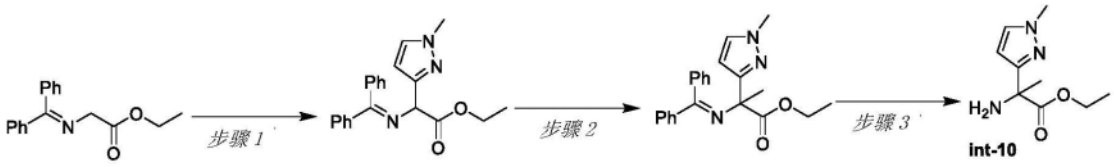
[1176] 


[1177] 步骤1:在$N_2$气氛下,在室温下,向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(2g,11.47mmol)在DCM(30mL)的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.53g,12.62mmol)和硫酸铜(II)(3.66g,22.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。完成后,将反应混合物过滤并用DCM(50mL)冲洗。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10%EtOAc的Pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到(E/Z)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为浅黄色胶状物(1.5g,收率:47.11%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.96(s,1H),4.44(s,2H),1.10(s,9H).0.82(s,9H).

[1178] 步骤2:在-78℃下,向1-环丙基-1H-咪唑(500mg,4.62mmol)在THF(22mL)的溶液中用nBuLi(5mL,2.5M)逐滴处理。将反应混合物在-78℃下搅拌2h。2h后,将(E)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.54g,5.54mmol)在THF(2mL)中的溶液滴加到反应混合物中。将反应混合物搅拌1.5h。完成后,将反应混合物在0℃下用饱和$NH_4Cl$(25mL)淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并浓缩,得到化合物(1.5g,84%)。

[1179] 步骤3:在0℃下,向N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.3g,3.37mmol)在1,4-二噁烷(10mL)的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。消耗后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用DCM(2x 5mL)研磨并在真空下干燥,得到2-氨基-2-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇盐酸盐(Int-09),为棕色胶状物(800mg,88%)。

[1180] 2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(Int-10)的合成。

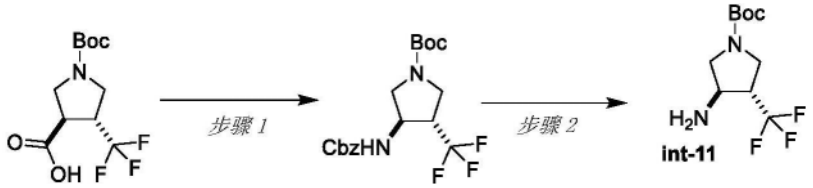
[1181] 


[1182] 步骤1:向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(5.0g,18.704mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2.850mL,28.056mmol)在甲苯(50mL,置于100mL密封管中)的溶液中添加$K_3PO_4$(11.907g,56.113mmol)。将反应混合物用氩气脱气20min。在室温下添加Pd(t-Bu3P)2(955.87mg,1.870mmol)。将所得的反应混合物在100℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(100mL)稀释,用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用12% EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯,为浅黄色胶状物(2.5g,收率:38.47%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.68-7.71(q,2H),7.42-7.44(m,3H),7.36-7.38(m,1H),7.30-7.33(m,3H),7.17-7.20(m,2H),6.45(d,1H),5.34(s,1H),4.15-4.19(m,2H),3.84(s,3H),1.22(t,3H).

[1183] 步骤2:在0℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(1.8g,5.181mmol)在DMF(20mL,置于在密封管中)的溶液中分批添加NaH(60%)(621mg,15.543mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。30min后,添加碘甲烷(1.613mL,25.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(50mL)淬灭,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用20%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯,为浅棕色胶状物(1.0g,收率:53.40%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.48-7.52(m,3H),7.34-7.42(m,6H),6.34(d,2H),5.75(s,1H),3.63-3.75(m,5H),1.62(s,3H),1.00(t,3H).

[1184] 步骤3:在室温下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(1.6g,4.427mmol)在己烷(15mL)的溶液中添加1NHCl(水溶液)(30mL)。将反应混合物搅拌16h。完成后,将反应混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。将水层用饱和$NaHCO_3$溶液(pH~0.8)碱化,用10% MeOH的DCM(3x 30mL)溶液萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(Int-10),为棕色液体(630mg,72.24%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.54(s,1H),6.18(s,1H),4.00-4.07(m,2H),3.99(s,3H),2.21(s,2H),1.50(s,3H),1.12(t,3H).

[1185] 反式-3-氨基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(Int-11)的合成。

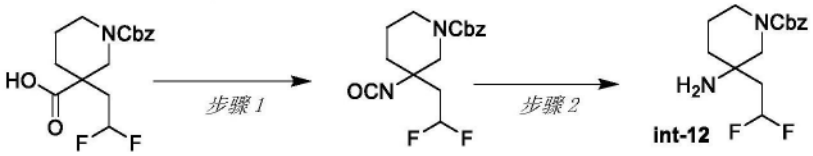
[1186] 


[1187] 步骤1:在室温下,向反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酸(3g,10.591mmol)在二甲苯(25mL)的溶液中滴加TEA(1.771mL,12.710mmol)和DPPA(2.505mL,11.651mmol)。将反应混合物加热至130℃并搅拌1h。1h后,将苯甲醇(1.211mL,11.651mmol)添加到反应混合物中并在130℃下搅拌3h。冷却至室温后,将反应混合物用1N NaOH溶液

(80.0mL)淬灭,用EtOAc(2x 50mL)洗涤。将水层用柠檬酸水溶液(pH～5)洗涤酸化,用DCM(2x 80mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用15% EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到反式-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为黄色固体(2.2g,53.48%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.32-7.38(m,7H),5.10(s,3H),4.69(d,1H),4.35-4.40(m,1H),3.77-3.82(m,1H),3.49(s,2H),2.94(s,2H),1.45(s,9H).

[1188] 步骤2:向反式-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.4g,6.179mmol)在EtOAc(20mL)的溶液中添加10%Pd/C(1.315g,12.359mmol)。将反应混合物在室温下在氢气球压力下搅拌16h。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(2x100mL)洗涤,并且将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用45%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到反式-3-氨基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(Int-11),为无色液体(1.3g,82.74%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:3.49-3.62(m,3H),3.26-3.31(m,2H),2.96(s,1H),2.85(s,1H),1.82-1.98(m,2H),1.39(s,9H).

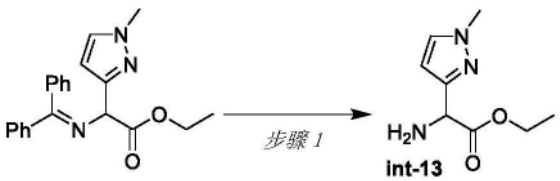
[1189] 3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(Int-12)的合成。

[1190] 


[1191] 步骤1:在室温下,向1-((苄氧基)羰基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-甲酸(2.0g,6.114mmol)在甲苯(20mL)的溶液中滴加TEA(1.704mL,12.228mmol)和DPPA(1.446mL,6.725mmol)。将反应混合物在100℃下加热2h。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯,为浅黄色液体(1.8g,90.78%)。

[1192] 步骤2:向3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(1.8g,5.550mmol)在1,4-二噁环(18mL)的溶液中添加6M HCl水溶液(18mL)。将反应混合物加热至45℃并持续16h。完成后,将反应混合物浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,用EtOAc(100mL)洗涤。将水层用1N NaOH溶液(50mL)碱化,用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(Int-12),为浅黄色液体(900mg,54.36%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO $d_6$)δppm:7.37-7.30(m,5H),6.37-6.07(m,1H),5.06(s,2H),3.56(s,4H),3.38-3.16(m,3H),1.90-1.79(m,2H),1.65-1.55(m,4H),1.43-1.38(m,2H).

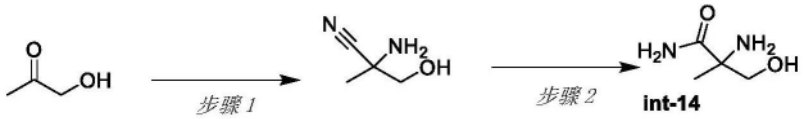
[1193] 2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(Int-13)的合成。

[1194] 


[1195] 步骤1:在室温下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(2.4g,6.908mmol,1.0当量)在己烷(10mL)的溶液中添加1N HCl(水溶液)(25mL)。将反应

混合物搅拌16h。完成后,将反应混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取。将水层用饱和$NaHCO_3$溶液(pH～0.8)碱化,用10% MeOH的DCM(3x 50mL)溶液萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.57(d,1H),6.15(d,1H),4.43(s,1H),4.11-4.01(m,2H),3.70(s,3H),2.07(s,2H),1.14(t,3H).酸乙酯(Int-13)(900mg,71.11%)。

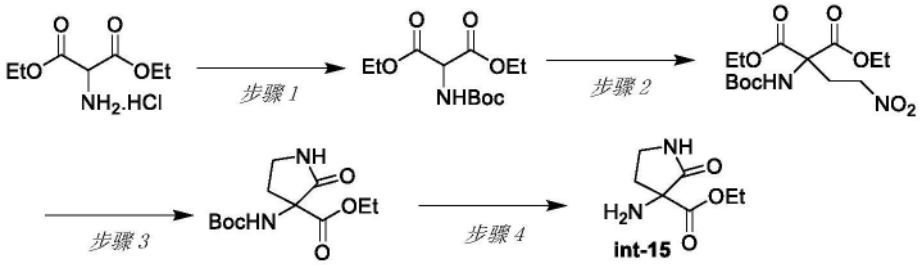
[1196] 2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Int-14)的合成。

[1197] 


[1198] 步骤1:10分钟后,向氰化钠(3.97g,81.08mmol)、氯化铵(4.29g,81.08mmol)和氨溶液(7M的甲醇溶液,30mL)的混合物中添加1-羟基丙酮(3.0g,40.54mmol)。将反应混合物在氮气下在室温处搅拌23小时,然后真空浓缩。向残余物中添加EtOAc(200mL),并且将固体过滤。将滤液真空浓缩,并且向残余物中添加DCM(1×50mL)。将溶液冷却至-20℃,并在室温处静置60h。将沉淀通过过滤收集,用冷DCM洗涤并真空干燥,得到2-氨基-3-羟基-2-甲基丙腈(2.0g,50%)。

[1199] 步骤2:在0℃下,向氨基-3-羟基-2-甲基丙腈(2.0g,20mmol)的乙醇(30mL)的搅拌溶液中添加KOH(1.62g,30mmol,1.5eq),然后在0℃下滴加$H_2O_2$(2mL)。将反应混合物在室温处搅拌18h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用10% MeOH的DCM(2×100ml)溶液稀释,搅拌20分钟,然后过滤,并将滤液减压浓缩,得到2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Int-14)(0.6g,26%)。

[1200] 3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯盐酸盐(Int-15)的合成。

[1201] 


[1202] 步骤1:在0℃下,将Boc酸酐(35.8mL,155.9mmol)添加至2-氨基丙二酸二乙酯盐酸盐(30g,141.7mmol)和TEA(60.18mL,425.25mmol)的DCM(400mL)溶液中。将反应混合物在室温处搅拌16h。用冰水(500mL)稀释RM并分离有机层,将用有机层盐水(200mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到无色的2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙二酸二乙酯(35.8g)。

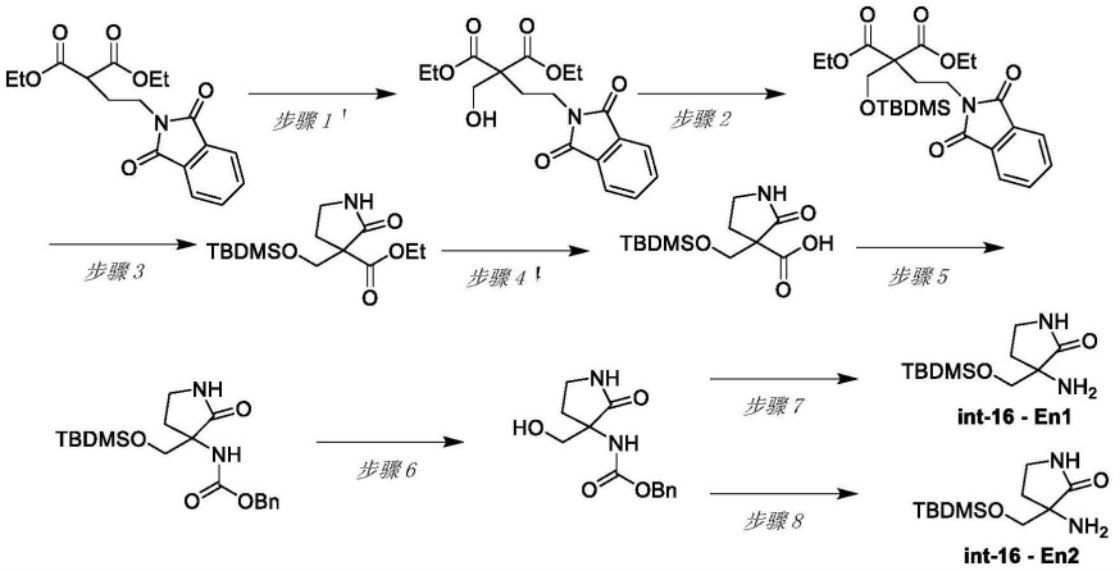
[1203] 步骤2:向2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙二酸二乙酯(10g,36.36mmol)和乙醇钠(1.97g,29.08mmol)在冷却至0℃的乙醇(300mL)的溶液中添加硝基乙烯(6.64g,90.90mmol)溶解在乙醚(15mL)中的溶液。使反应混合物慢慢达到室温。将RM搅拌2h。用冰水(500mL)稀释RM,并且将有机层分离,用盐水(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残留物通过反相GRACE快速色谱法,使用0.1% FA的水和ACN溶液作为洗脱剂纯化。收集级分并将级分真空浓缩,得到2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-硝基乙基)丙二酸二乙酯(4.1g)。

[1204] 步骤3:在惰性气氛下,在Parr氢化容器中,将阮内镍(5.3g)添加到2-((叔丁氧基

羰基)氨基)-2-(2-硝基乙基)丙二酸二乙酯(4.0g,11.49mmol)在乙醇(50mL)的溶液。将反应混合物在70psi和室温处进行氢化16h。将RM通过硅藻土垫过滤,并且用乙醇洗涤硅藻土垫。将合并的滤液减压浓缩,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(1.6g),为无色油。

[1205] 步骤4:在0℃下,将HCl(4M在二噁烷中,3.6mL)添加到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(1.6g,5.9mmol)在DCM(30mL)的搅拌溶液中。将RM在室温下搅拌2h。将RM真空浓缩。将残余物用乙醚(10mL)研磨,过滤并真空干燥,得到3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯盐酸盐(1.03g),为灰白色固体。

[1206] 3-氨基-3-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(Int-16-En1)和(Int-16-En2)的合成。

[1207] 


[1208] 步骤1:在0℃下,向2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(60g,179.99mmol)在1,4-二噁烷(600mL)的搅拌溶液中添加TEA(49.90mL,359.99mmol)。在15分钟后,在0℃下添加甲醛(29.18g,359.99mmol)。将RM温热至室温并在80℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用0-40% EtOAc的pet醚的梯度纯化,得到2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-2-(羟甲基)丙二酸二乙酯(59g,90%),为浅黄色胶状物。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.86-7.82(m,2H),7.74-7.69(m,2H),4.25-4.18(m,4H),4.07(d,2H),3.83-3.79(m,2H),2.79(t,1H),2.33-2.30(m,2H),1.28(t,6H).

[1209] 步骤2:在0℃下,向2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-2-(羟甲基)丙二酸二乙酯(68g,187.13mmol)的DCM(700mL)的搅拌溶液中添加咪唑(25.48g,374.27mmol)并搅拌15分钟。然后在0℃下添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(33.84g,224.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(300mL)稀释,并用DCM(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10% EtOAc的pet醚的梯度纯化,得到2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68g,77%),为灰白色固体。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.84-7.82(m,2H),7.71-7.69(m,2H),4.18-4.11(m,6H),3.76-3.72(m,2H),2.41-2.37(m,2H),1.26(t,6H),0.89(s,9H),0.08(s,6H).

[1210] 步骤3:在0℃下,向2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68g,142.37mmol)的乙醇(700mL)的搅拌溶液中添加水合肼(10.69g,213.55mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(300mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(200mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用0-30% EtOAc的Pet.醚的梯度纯化,得到3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(30.7g,71%),为灰白色固体。$^1$HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.76(s,1H),4.22-4.17(m,2H),4.06(d,1H),3.94(d,1H),3.46-3.42(m,1H),3.36-3.35(m,1H),2.59-2.55(m,1H),2.49-2.43(m,1H),1.27(t,3H),0.87(d,9H),0.06(d,6H).

[1211] 步骤4:在0℃下,向3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(29g,96.19mmol)在EtOH(120mL)、THF(60mL)和$H_2O$(30mL)的溶液中分批添加LiOH.H2O(20.18g,480.99mmol)。将RM在室温下搅拌16h。完成后,将挥发物减压除去。将残余物用冷水(20mL)稀释,然后用饱和柠檬酸水溶液(pH~4)酸化。将固体过滤,用水(10mL)洗涤,然后用水(10mL)洗涤,真空干燥,得到3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(16.7g,63%),为白色固体。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.82(s,1H),3.88(d,1H),3.70(d,1H),3.27-3.21(m,1H),3.17-3.12(m,1H),2.34-2.32(m,1H),2.24-2.22(m,1H),0.84(s,9H),0.01(d,6H).

[1212] 步骤5:在室温处,向3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(9.5g,34.74mmol)的THF(40mL)和苯(120mL)的搅拌溶液中添加TEA(14.65mL,104.24mmol),然后添加叠氮磷酸二苯酯(19.12g,69.49mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(100mL)淬灭,并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,然后经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物溶解于THF(40mL)和苯(120mL)中。然后,在室温下添加苯甲醇(7.51g,69.49mmol)。将反应混合物在55℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(100mL)稀释,并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用0-40% EtOAc的Pet.醚的梯度纯化,得到(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯(9g,68%)。$^1$HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.37-7.29(m,5H),5.84(brs,1H),5.42(brs,1H),5.07(s,2H),3.85(d,1H),3.67(d,1H),3.39-3.33(m,2H),2.63-2.62(m,1H),2.53-2.51(m,1H),0.88(s,9H),0.05(d,6H).

[1213] 步骤6:在0℃下,在2h内,向(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯(11g,29.05mmol)在MeOH(150mL)的搅拌溶液中添加PTSA一水合物(2.21g,11.62mmol)在MeOH(50mL)的溶液。将RM在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩,并将残余物用冰水(50mL)淬灭,并用10% MeOH的DCM(3×50mL)溶液萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用正戊烷(3×15mL)研磨,然后用乙醚(15mL)研磨,过滤并真空干燥,得到(3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯(7g,91%),为灰白色固体。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.66(s,1H),7.38-7.29(m,5H),7.08(s,1H),4.98-4.95(m,3H),3.46-3.38(m,2H),3.18-3.15(m,1H),3.13-3.07(m,1H),2.28-2.25(m,2H)。通过手性SFC制备纯化3.5g的(3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄

酯[制备型SFC条件:柱:手性峰IF(250×30×5μm),CO2%:65%,共溶剂%:35%(100%甲醇),总流速:90g/min,背压:100.0bar,温度:30℃,波长:215nm,堆叠时间:7.2min,溶解度:100ml的MeOH。]将收集的纯级分减压浓缩,得到两种异构体En1(第一次洗脱)和En2(第二次洗脱)。

[1214] 步骤7:在室温下,向(3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯En1(1.4g,5.297mmol)在乙醇(30mL)的搅拌溶液中添加Pd/C(450mg)。将反应混合物在氢气压力(70psi,Parr振荡器)下在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物通过小硅藻土垫过滤,并用MeOH(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物用乙醚(2×5mL)研磨并高真空干燥,得到3-氨基-3-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(Int-16-En1)(610mg,88%),为灰白色固体。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm:7.54(s,1H),4.73(t,1H),3.36-3.34(m,1H),3.18-3.12(m,2H),3.10-3.04(m,1H),2.22-2.15(m,1H),1.76-1.72(m,1H),1.56(s,2H).UPLC:Rt=2.29min(98%).

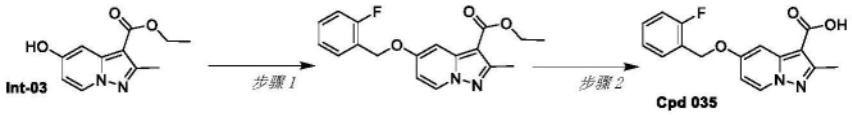
[1215] 步骤8:在室温下,向(3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯En2(1.2g,4.54mmol)在乙醇(30mL)的搅拌溶液中添加Pd/C(350mg)。将反应混合物在氢气压力(70psi,Parr振荡器)下在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物通过小硅藻土垫过滤,并用MeOH(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物用乙醚(2×5mL)研磨并高真空干燥,得到3-氨基-3-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(Int-16-En2)(550mg,收率:93%),为灰白色固体。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:7.54(s,1H),4.73(brs,1H),3.36-3.32(m,1H),3.18-3.12(m,2H),3.10-3.04(m,1H),2.22-2.15(m,1H),1.76-1.71(m,1H),1.57(s,2H).

[1216] 5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 033)的合成。

[1217] 


[1218] 步骤1:将5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01)(0.14g,0.45mmol,1eq)和EtOH/MeOH/THF/H2O(1/1/0.5/1,5mL)的混合物添加至密封管中。然后添加氢氧化钾(0.126g;2.26mmol;5eq)。将管密封,在微波炉中在160℃下照射30min。将混合物冷却至环境温度,然后使溶剂蒸发。将残余物用水稀释并用2N盐酸酸化。将沉淀通过过滤收集,用水、丙酮和热乙酸乙酯洗涤并干燥,得到0.117g(92%)5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd033),为白色固体。

[1219] 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)的合成。

[1220] 

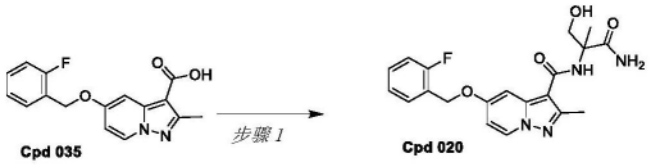

[1221] 步骤1:向5-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)(2.0g,9.09mmol)的MeCN(25mL)的搅拌溶液中添加$Cs_2CO_3$(5.9g,18.18mmol),然后在室温处添加2-氟苄基甲磺酸酯(2.78g,13.6mmol)。将反应混合物加热至80℃,在80℃下搅拌6h。将反应混合物经硅藻土床过滤,并且将硅藻土床用乙酸乙酯(2×30mL)洗涤。将滤液减压浓缩得到粗品。将粗品通过硅胶(100-200目)柱色谱法,使用15%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂纯化,得到5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(2.5g,83%),为灰

白色固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.6。

[1222] 步骤2:在室温处,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(2.0g,6.09mmol)在EtOH:THF:H2O(1:1:1,30mL)的搅拌溶液中添加NaOH(1.46g,36.5mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌6h。将反应混合物浓缩,用水(50mL)稀释,用1N。HCl水溶液酸化至pH~2,并搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤,用水(10mL)洗涤并真空干燥,得到5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)(1.5g,82%),为灰白色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.2。

[1223] 以与Cpd 035所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 034.

[1224] 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 020)的合成。

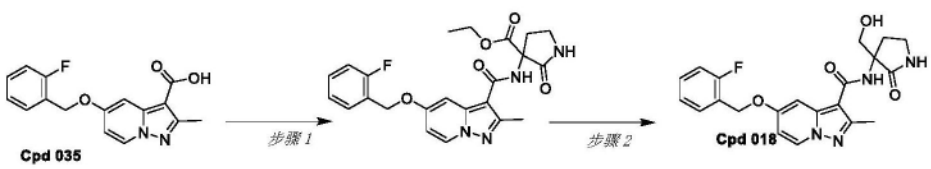
[1225] 


[1226] 步骤1:在0℃下,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)(500mg,1.6mmol)的DMF(10mL)的搅拌溶液中添加HATU(1.26g,3.3mmol)、DIPEA(0.6mL,3.3mmol),然后添加2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰胺(600mg,粗品)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层物用(2×25mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗品通过grace柱色谱法,使用0.1%甲酸水溶液和乙腈作为洗脱剂纯化,得到2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 020)(90mg,14%),为灰白色固体。TLC系统:70%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.1。

[1227] 对Cpd 020的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 020-En1和Cpd 020-En2。

[1228] 以与Cpd 020-En1和Cpd 020-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 001,Cpd 002,Cpd 003,Cpd 004,Cpd 005,Cpd 006,Cpd 007,Cpd 008,Cpd 010,Cpd 012,Cpd 013,Cpd 014,Cpd 025-En1,Cpd 025-En2,Cpd 031-En1,Cpd 031-En2,Cpd 055,Cpd 056,Cpd 057,Cpd 058-En1,Cpd 058-En2,Cpd 059-En1,Cpd 059-En2,Cpd 061-En1,Cpd 061-En2,Cpd 062-En1,Cpd 062-En2,Cpd 063-En1,Cpd 063-En2,Cpd 064-En1,Cpd 064-En2,Cpd 066-En1,Cpd 066-En2,Cpd 068-En1,Cpd 068-En2,Cpd 074-En1,Cpd 074-En2,Cpd 081-En1,Cpd 081-En2,Cpd 090-En1,Cpd 090-En2,Cpd 091-En1,Cpd 091-En2.

[1229] 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 018)的合成。

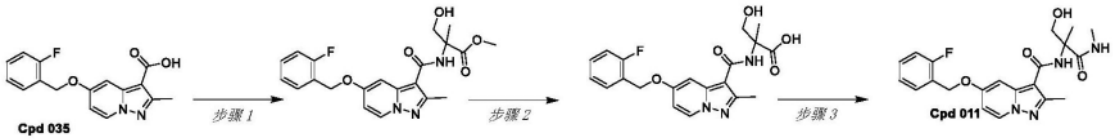
[1230] 

[1231] 步骤1:在0℃下,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)(500mg,1.60mmol)的DMF(10mL)的搅拌溶液中添加HATU(1.26g,3.3mmol)、DIPEA(0.6mL,3.3mmol),然后添加3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(429mg,2.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取。将合并的有机层物用(2×25mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗品通过grace柱色谱法,使用0.1%甲酸水溶液和乙腈作为洗脱剂纯化,得到3-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(300mg,40%),为白色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.15。

[1232] 步骤2:在0℃下,向3-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(300mg,0.66mmol)的甲醇(20mL)的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(100mg,2.64mmol)。将反应混合物在室温处搅拌1h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用冰水(20mL)稀释,并搅拌15分钟。将沉淀的固体过滤并真空干燥,得到5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 018)(210mg,77%),为白色固体。TLC系统:70%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.15。

[1233] 对Cpd 018的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 018-En1和Cpd 018-En2。

[1234] 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺(Cpd 011)的合成。

[1235] 


[1236] 步骤1:在氩气气氛下,在0℃下,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)(1.2g,4.00mmol)、HATU(3.0g,8.00mmol)和DIPEA(2.6mL,16.00mmol)的DMF(20mL)溶液中添加2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(798mg,6.00mmol)。将所得反应混合物在室温处搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用冰水(50mL)稀释,并通过过滤收集沉淀的固体。将粗品通过GRACE快速色谱法,使用0.1%甲酸水溶液和乙腈作为洗脱剂纯化,得到2-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(1.0g,62%),为灰白色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.2。

[1237] 步骤2:在室温处,将NaOH(192.7mg,4.81mmol)的水(15mL)溶液添加至2-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(1.0g,2.40mmol)在MeOH(20mL)和THF(20mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,用水(20mL)稀释,用1N HCl水溶液将pH调节至约3并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到2-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸(700mg,72%),为灰白色固体。其不经纯化即可进行下一步。TLC系统:10% MeOH/二氯甲烷;RF:0.2。

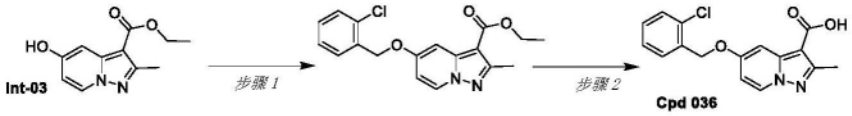
[1238] 步骤3:在氩气气氛下,在0℃下,向2-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸(300mg,074mmol)、HATU(568mg,1.49mmol)和DIPEA(0.49mL,2.99mmol)的DMF(10mL)溶液中添加盐酸乌洛托品(151mg,2.24mmol)。将所

得反应混合物在室温处搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用冰水(50mL)稀释,并通过过滤收集沉淀的固体得到粗品。将粗品通过GRACE快速色谱法,使用0.1%甲酸水溶液和乙腈作为洗脱剂纯化,得到2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺(Cpd 011)(200mg;64%),为灰白色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.3。

[1239] 对Cpd 011的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 011-En1和Cpd 011-En2。

[1240] 以与Cpd 011-En1和Cpd 011-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 009-En1、Cpd 009-En2、Cpd017-En1、Cpd 017-En2,

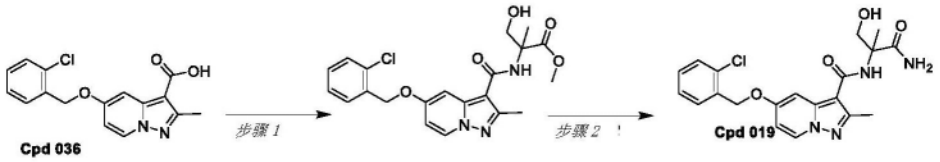
[1241] 5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 036)的合成。

[1242] 


[1243] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)(500mg,2.272mmol)和(2-氯苯基)甲醇(645.4mg,4.545mmol)的THF(30mL)的预搅拌溶液中添加ADDP(1.1g,4.545mmol)和n-Bu3P(0.918g,4.545mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗品通过柱色谱法,使用5%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂纯化,得到5-((2-氯苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(550mg,70%),为灰白色固体。TLC系统:30%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.5。

[1244] 步骤2:在室温处,向5-((2-氯苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(500mg,1.92mmol)的乙醇(15mL)的预搅拌溶液中添加2N NaOH溶液(10mL),并将所得反应混合物在80℃下搅拌16h。并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物减压浓缩并用水(40mL)稀释,用1N HCl水溶液将pH调节至约3。将沉淀的固体通过过滤收集,真空干燥,得到5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 036)(450mg,97%),为淡黄色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.2

[1245] 2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 019)的合成。

[1246] 


[1247] 步骤1:在0℃下,将2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(420mg,3.164mmol)添加至5-(苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd036)(500mg,1.582mmol)、HATU(1.2g,3.164mmol)和DIPEA(1.4mL,7.911mmol)的DMF(5mL)的搅拌溶液中,并且将所得反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物用水(60mL)稀释并用10%甲醇/二氯甲烷(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到2-(5-((2-氯苄基)氧基)-2-甲基吡唑

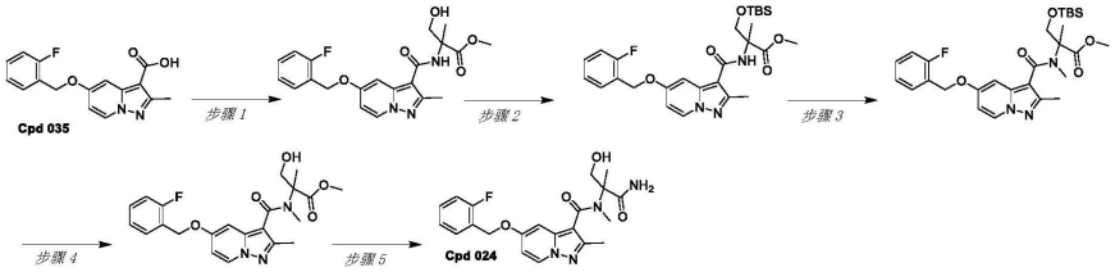
并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(450mg,粗品),为白色固体。TLC系统:5%甲醇/二氯甲烷;RF:0.01。

[1248] 步骤2:将氨(7M)的甲醇溶液(25mL)添加至密封管中的(5-((2-氯苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基)丝氨酸甲酯(450mg,粗品)溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌16h。通过TLC监测反应。将反应混合物冷却并减压浓缩得到粗品。将粗品通过GRACE快速色谱法,使用45%至50%乙腈水溶液和0.1%甲酸水溶液作为洗脱剂纯化,得到2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 019)(120mg,23%),为灰白色固体。TLC系统:10%甲醇/二氯甲烷;RF:0.01

[1249] 对Cpd 019的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 019-En1和Cpd 019-En2。

[1250] 以与Cpd 019-En1和Cpd 019-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 015-En1,Cpd 015-En2,Cpd016-En1,Cpd 016-En2,Cpd 021-En1,Cpd 021-En2,Cpd022-En1,Cpd 022-En2,Cpd 023-En1,Cpd 023-En2,Cpd026-En1,Cpd 026-En2,Cpd 027-En1,Cpd 027-En2,Cpd028-En1,Cpd 028-En2,Cpd 029-En1,Cpd 029-En2,Cpd030-En1,Cpd 030-En2,Cpd 032-En1,Cpd 032-En2.

[1251] 2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-N-甲基甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 024)的合成。

[1252] 


[1253] 步骤1:在氩气气氛下,在0℃下,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)(1.2g,4.00mmol)、HATU(3.0g,8.00mmol)和DIPEA(2.6mL,16.00mmol)的DMF(20mL)溶液中添加2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(798mg,6.00mmol)。将所得反应混合物在室温处搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用冰水(50mL)稀释,并通过过滤收集沉淀的固体。将粗品通过GRACE快速色谱法,使用0.1%甲酸水溶液和乙腈作为洗脱剂纯化,得到2-(5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(1.0g,62%),为灰白色固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.2。

[1254] 步骤2:在室温处,向2-(5-(2-氟苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(1.0g,2.409mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加咪唑(0.490g,7.228mmol)和TBSCl(0.542g,3.614mmol)。将所得反应混合物在室温处搅拌3h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物倾入冰水(150mL)中并用二氯甲烷(2×150mL)萃取。将合并的有机层用水(2×150mL)、盐水(150mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(5-(2-氟苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5g,粗品),为淡棕色胶状固体。TLC系统:50%乙酸乙酯/正己烷,

RF:0.6。

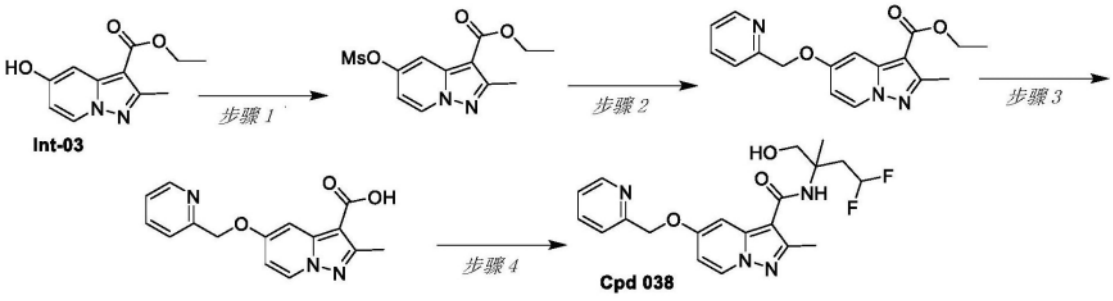
[1255] 步骤3:在0℃下,向3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(5-(2-氟苄氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5g,2.835mmol)的THF(100mL)溶液中添加NaH(216mg,5.671mmol)和碘甲烷(805mg,5.671mmol)。将反应混合物在室温处搅拌3h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物倾入冰水(150mL)中并用乙酸乙酯(2×150mL)萃取。将合并的有机层用水(2×150mL)、盐水(150mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(5-(2-氟苄氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5g,粗品),为淡棕色胶状固体。TLC系统:30%乙酸乙酯/正己烷,RF:0.2。

[1256] 步骤4:在0℃下,向3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(5-(2-氟苄氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5g,2.762mmol)的THF(50mL)溶液中添加TBAF的THF(1M,8.2mL,8.287mmol)溶液。将所得反应混合物在室温处搅拌1h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物倾入冰水(150mL)中并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗产物通过GRACE快速色谱法,使用30%至50%乙腈水溶液和0.1%甲酸水溶液纯化,得到2-(5-(2-氟苄氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯,为灰白色固体(500mg,39%)。TLC系统:70%乙酸乙酯/正己烷,RF:0.2。

[1257] 步骤5:将氨的甲醇溶液(7M,25mL)添加至密封管中的2-(5-(2-氟苄氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯(450mg)溶液中。将反应混合物加热至100℃并在100℃下搅拌16h。通过TLC监测反应。将反应混合物冷却并减压浓缩得到粗品。将粗品通过GRACE快速色谱法,使用20%至30%乙腈的0.1%甲酸-水溶液作为洗脱剂纯化,得到2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-N-甲基甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 024)(125mg,18%),为灰白色固体。TLC系统:10%MeOH/二氯甲烷;RF:0.01

[1258] 对Cpd 024的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 024-En1和Cpd 024-En2。

[1259] N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁烷-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 038)的合成。

[1260] 


[1261] 步骤1:在室温处,向5-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)(10.0g,45.40mmol)的DCM(100mL)溶液中添加TEA(13.9mL,99.89mmol)。将反应混合物冷却至0℃,添加MsCl(3.86mL,49.94mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。将反应混合物在室温处搅拌4h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(50mL)淬灭,用DCM(2×100mL)萃取。将合并的

有机层用盐水(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到2-甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯,为淡棕色固体(12.4g,91.54%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.43(d,1H),7.97(d,1H),6.88(dd,1H),4.38(q,2H),3.26(s,3H),2.67(s,3H),1.43(t,3H)。步骤2:在室温处,向2-甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(6g,20.113mmol)的DMF(60.0ml)溶液中添加吡啶-2-基甲醇(2.195g,20.113mmol)、$Cs_2CO_3$(9.830g,30.170mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应混合物用水(100mL)淬灭,用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用30% EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂纯化,得到2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯,为白色固体(4.5g,94%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.64(d,1H),8.25(d,1H),7.73-7.77(m,1H),7.50(d,1H),7.45(d,1H),7.25-7.29(m,1H),6.66(dd,1H),5.29(s,2H),4.35(q,2H),2.62(s,3H),1.39(t,3H).

[1262] 步骤3:在室温处,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(4.5g,14.454mmol)的MeOH:THF:$H_2O$(1:1:0.5)(50.0mL)溶液中添加NaOH(5.781g,144.536mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h。完成后,将挥发物减压除去。将残余物用AcOH(pH约4)酸化,将沉淀的固体过滤,用水(50.0mL)洗涤并干燥,得到2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸,为灰白色固体(3.2g)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:12.16(br,s,1H),8.59(d,2H),7.86(dt,1H),7.56(d,1H),7.36-7.39(m,2H),6.83(dd,1H),5.29(s,2H),2.50(s,3H).

[1263] 步骤4:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(600mg,2.119mmol)和HATU(1.208g,3.179mmol)的DMF(10.0mL)溶液中添加DIPEA(1.10mL,6.358mmol)和2-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(442mg,3.179mmol)。将反应混合物在室温处搅拌2h。完成后,将反应混合物用冷水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$的饱和溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC TRIART C18(25×150mm)5μm,流速:19ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):

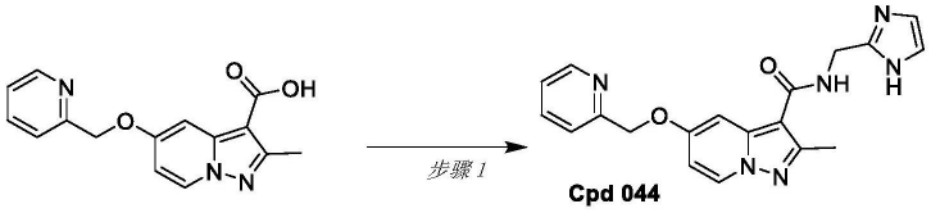
[1264] 0/25,2/25,10/40,15.50/40,15.51/98,18/98,18.10/25,21/25,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]

[1265] 吡啶-3-甲酰胺(Cpd 038),为灰白色固体(400mg,46.67%)。

[1266] 对Cpd 038的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 038-En1和Cpd 038-En2。

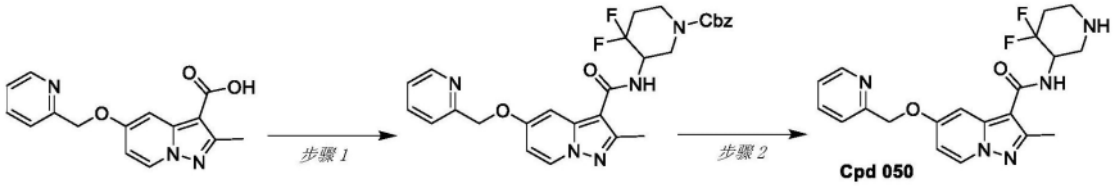
[1267] 以与Cpd 038-En1和Cpd 038-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 037-En1,Cpd 037-En2,Cpd042,Cpd 043,Cpd 045,Cpd 046,Cpd 047,Cpd 048,

[1268] N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 044)的合成。

[1269] 


[1270] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(200mg,0.706mmol)、EDCI(202mg,1.059mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(143mg,1.059mmol)的DMF(5.0mL)溶液中添加DIPEA(0.65mL,3.53mmol)和(1H-咪唑-2-基)甲胺二盐酸盐(238mg,1.412mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(30mL)稀释,用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:XB,C18(250×19)mm,5μm,流速:13ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/20,2/20,12/45,溶解度:ACN+水+DMSO,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 044),为灰白色固体(58mg,22%)。

[1271] N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 050)的合成。

[1272] 

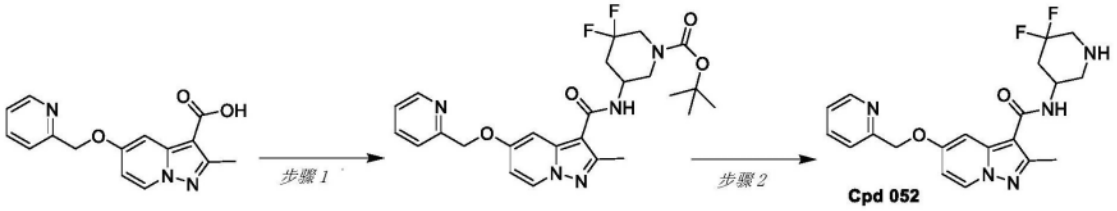

[1273] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(250mg,0.882mmol)的DMF(10mL)溶液中添加HATU(500mg,1.32mmol)、DIPEA(0.5mL,2.65mmol)和3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(310mg,1.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(30mL)稀释,用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢盐溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为灰白色固体(325mg,73%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:8.60-8.55(m,2H),7.88-7.83(m,1H),7.57-7.53(m,2H),7.39-7.36(m,1H),7.23(s,1H),6.79-6.76(m,1H),5.26(s,2H),4.50-4.32(m,1H),3.95-3.72(m,2H),3.15(t,2H),2.4-2.21(m,1H),2.15-1.95(m,1H),1.46(s,9H)(CH3质子合并于DMSO峰中)。

[1274] 步骤2:在0℃下,向4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.598mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加4N HCl的二噁烷(0.8mL)溶液。将反应混合物在室温处搅拌2h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物与正戊烷(20mL)一起研磨并干燥,得到粗化合物,为灰白色固体(盐酸盐)。将固体溶解于水(25mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液(pH约10)碱化,用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,减压浓缩,得到N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(cpd 050),为灰白色固体(170mg,71%)。

[1275] 对Cpd 050的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 050-En1和Cpd 050-En2。

[1276] 以与Cpd 050-En1和Cpd 050-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 049-En1、Cpd 049-En2,Cpd084-En1、Cpd 084-En2。

[1277] N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 052)的合成。

[1278] 

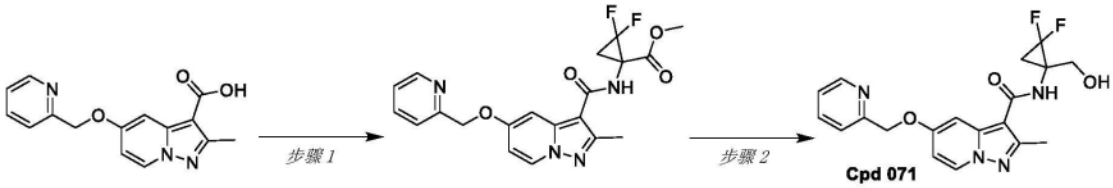

[1279] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(300mg,1.059mmol)的DMF(20mL)溶液中添加HATU(805.3mg,2.118mmol)、DIPEA(0.92mL,5.295mmol)和5-氨基-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(300.2mg,1.271mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(30mL)处理,用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用2% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂纯化,得到3,3-二氟-5-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为淡黄色液体(500mg)。

[1280] 步骤2:在0℃下,向N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(500mg,0.998mmol)的DCM(30mL)溶液中添加4N HCl的1,4-二噁烷(2.0mL)溶液。将反应混合物在室温处搅拌3h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用$NaHCO_3$的饱和溶液(20mL)碱化,用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:X-SELECT CSH C18(250×19mm)5μm,流速:17ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/15,2/15,10/35,15/35,15.1/100,20/100,20.10/15,23/15,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(cpd 052)(110mg,27.49%)。

[1281] 对Cpd 052的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 052-En1和Cpd 052-En2。

[1282] 以与Cpd 052-En1和Cpd 052-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 051-En1、Cpd 051-En2、Cpd053-En1、Cpd 053-En2、Cpd 054-En1、Cpd 054-En2、Cpd082-En1、Cpd 082-En2

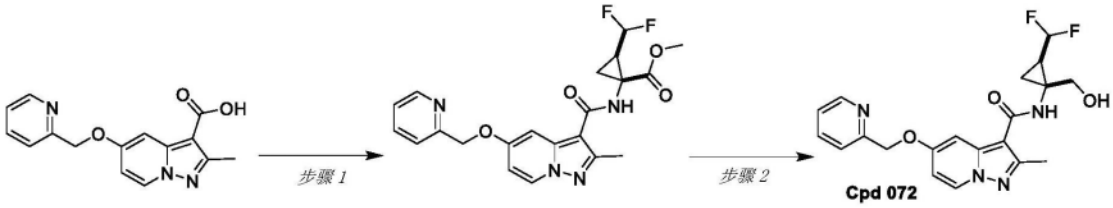
[1283] N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 071)的合成。

[1284] 


[1285] 步骤1:在室温处,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(400mg,1.412mmol)的THF(10mL)溶液中添加PyBroP(987.36mg,2.118mmol)、DIPEA(1.231mL,7.060mmol)。将反应混合物搅拌10min。10min后,添加1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(655.23mg,2.824mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)稀释,用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$的饱和溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用5% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂纯化,得到2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯,为灰白色固体(190mg,32.32%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:8.57-8.60(m,2H),8.40(d,1H),7.84-7.88(dt,1H),7.50(d,1H),7.36-7.39(dt,1H),7.31(d,1H),6.78-6.81(dd,1H),5.28(s,2H),3.70(s,3H),2.60-2.67(m,1H),2.10-2.13(m,1H).

[1286] 步骤2:在0℃下,向2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯(180mg,0.432mmol)在乙醇(5.0mL)的溶液中分批添加$NaBH_4$(49.06mg,1.297mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用水(30mL)稀释并用DCM(2x 30mL)萃取。将有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:0.1% FA水溶液,流动相B:ACN,柱:LUNA C 18(21.2×250)5μm,流速:16ml/minn,方法:(以min为单位的T/B的%):0/10,2/10,10/30,14/30,14.1/98,17/98,17.1/10,20/10.,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 071),为灰白色固体(13mg,7.74%)。

[1287] N-[顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 072)的合成。

[1288] 


[1289] 步骤1:在室温处,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(300mg,1.059mmol)的DMF(5.0mL)溶液中添加HATU(603.99mg,1.588mmol)、DIPEA(0.923mL,5.295mmol)并搅拌10min。10min后,添加1-氨基-2-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(320.23mg,1.588mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌48h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)稀释,用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(20mL)、盐水(20mL)洗涤、经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到2-(二氟甲基)-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯,为淡黄色固体(240mg,收率

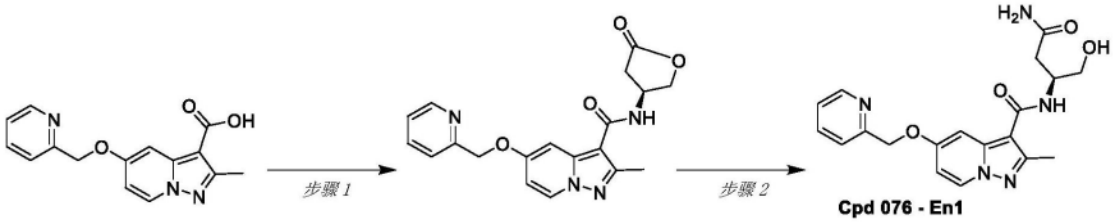
52.65%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:8.60(d,1H),8.55(d,1H),8.27(s,1H),7.84-7.88(dt,1H),7.56(d,1H),7.36-7.39(dt,1H),7.28(d,1H),6.75-6.78(dd,1H),5.82-6.12(dt,1H),5.30(s,2H),3.65(s,3H),2.49(s,3H),2.20-2.23(m,1H),1.87(t,1H),1.52-1.56(m,1H).

[1290] 步骤2:在0℃下,向2-(二氟甲基)-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯(240mg,0.558mmol)在乙醇(10mL)的溶液中分批添加$NaBH_4$(105.38mg,2.788mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC C18(25×150)mm,5μm,流速:22ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/25,2/25,10/55,13/55,13.2/100,17/100,17.1/25,20/25,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到N-[顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(Cpd 072),为灰白色固体(130mg,57.94%)。

[1291] 对Cpd 072的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 072-En1和Cpd 072-En2。

[1292] 以与Cpd 072-En1和Cpd 072-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 075-En1、Cpd 075-En2、Cpd077-En1、Cpd 077-En2、Cpd 079-En1、Cpd 079-En2、Cpd087-En1、Cpd 087-En2、Cpd 088-En1、Cpd 088-En2

[1293] (S)-4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丁酰胺(Cpd 076-En1)的合成。

[1294] 

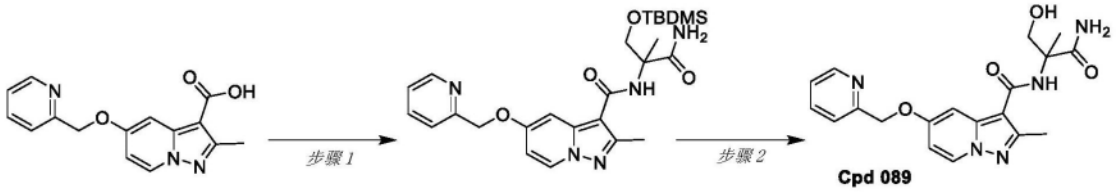

[1295] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(200mg,0.706mmol)的DMF(10mL)溶液中添加HATU(805mg,2.11mmol)、DIPEA(2.1mL,3.53mmol)和(S)-3-氨基-g-丁内酯盐酸盐(155mg,1.13mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(100mL)稀释,用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠溶液(2×20mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂纯化,得到(S)-2-甲基-N-(5-氧代四氢呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,为灰白色固体(160mg,90%)。

[1296] 步骤2:将(S)-2-甲基-N-(5-氧代四氢呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(250mg,0.682mmol)的氨水(15mL)溶液在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:0.1% FA水溶液,流动相B:ACN,柱:Sunfire(19×250)5μm,流速:18ml/minn,方法:(以min为单位

的T/B的%):0/10,2/10,10/50,12/50,12.4/100,19.02/100,19.1/10,20/4.10,溶解度:ACN+THF,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到(S)-4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丁酰胺(Cpd 076-En1),为灰白色固体(21.6mg,8%)。

[1297] 以与Cpd 076-En1所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 076-En2.

[1298] 3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 089)的合成。

[1299] 


[1300] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(400mg,1.413mmol)的DMF(5.0mL)溶液中添加HATU(805mg,2.119mmol)、DIPEA(0.739mL,4.239mmol)和2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(393.359mg,1.696mmol)。将反应混合物在室温处搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤、经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺,为灰白色固体(650mg,92.44%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δppm:8.62(d,1H),8.59(d,1H),7.88(t,1H),7.58(d,1H),7.50(m,2H),7.40-7.36(m,2H),7.34(s,1H),7.28(s,1H),7.09(d,1H),6.81(m,2H),5.77(s,1H),5.27(s,2H),4.20(d,1H),4.06(d,1H),3.96(d,1H),3.72(s,1H),3.40-3.19(m,2H),2.91(s,1H),2.75(s,1H),2.71(s,3H),2.57(s,3H),2.24(s,1H),1.55(s,3H),1.25-1.03(m,6H),0.90-0.784(m,15H).步骤2:在室温处,向N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(750mg,1.509mmol)的THF(40mL)溶液中添加TBAF(1M,THF溶液)(4.527mL,4.527mmol)。将反应混合物搅拌3h。完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机相用饱和$NH_4Cl$溶液(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:LUNA C18(21.2x 250)5μm,流速:18ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):

[1301] 00/10,2/10,10/40,11/40,11.10/98,16/98,16.10/10,20/10,溶解度:ACN+水+DMSO,温度:室温。]将所需级分蒸发并冻干,得到3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 089)(100mg,17.28%)。

[1302] 对Cpd 089的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 089-En1和Cpd 089-En2。

[1303] 分析数据

[1304]

| Cpd 代码 | [M+H]+ (m/z) : | $^1$H NMR (δ ppm) |
|---|---|---|
| Cpd 001 | 415.4 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43(m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 0.72 (t, 3H). |
| Cpd 002 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.515 (dd, 1H), 7.638 - 7.579 (m, 1H), 7.500 - 7.422 (m, 2H), 7.313 - 7.232 (m, 2H), 6.696 (ddd, 1H), 6.657 (s, 1H), 5.220 (s, 2H), 5.055 (td, 2H), 3.632 (dd, 2H), 3.515 (dd, 2H), 1.314 (d, 3H). |
| Cpd 003 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.536 (d, 1H), 7.614 (td, 1H), 7.544 (d, 1H), 7.496 - 7.421 (m, 2H), 7.311 - 7.232 (m, 2H), 7.155 - 7.085 (m, 2H), 6.719 (dd, 1H), 5.236 (s, 2H), 5.027 - 4.969 (m, 1H), 4.447 (dt, 1H), 3.776 (ddd, 1H), 3.719 (dt, 1H), 2.555 (s, 3H). |
| Cpd 004 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.522 (d, 1H), 7.609 (td, 1H), 7.494 (d, 1H), 7.489 - 7.433 (m, 1H), 7.328 (s, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.304 - 7.233 (m, 2H), 7.063 (s, 1H), 6.707 (dd, 1H), 5.246 (s, 2H), 2.551 (s, 3H), 1.558 (s, 6H). |
| Cpd 008 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.011 (s, 1H), 8.504 (d, 1H), 7.435 (d, 1H), 6.670 (dd, 1H), 6.637 (s, 1H), 5.389 (s, 2H), 5.101 - 5.041 (m, 2H), 3.630 (dd, 2H), 3.509 (dd, 2H), 2.496 (s, 3H), 2.456 (s, 3H), 1.313 (s, 3H). |
| Cpd 009 - En1 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.541 (d, 1H), 7.886 (q, 1H), 7.613 (td, 1H), 7.524 (d, 1H), 7.460 (tdd, 1H), 7.311 - 7.231 (m, 2H), 7.103 (d, 1H), 6.726 (dd, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.042 - 4.984 (m, 1H), 4.454 (dt, 1H), 3.755 (dt, 1H), 3.692 (dt, 1H), 2.630 (d, 3H), 2.560 (s, 3H). |

[1305]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 009 - En2 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.541 (d, 1H), 7.886 (d, 1H), 7.613 (td, 1H), 7.524 (d, 1H), 7.460 (tdd, 1H), 7.312 - 7.231 (m, 2H), 7.103 (d, 1H), 6.726 (dd, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.014 (tt, 1H), 4.454 (dt, 1H), 3.754 (dt, 1H), 3.692 (dt, 1H), 2.630 (d, 3H), 2.560 (s, 3H). |
| Cpd 010 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.015 (s, 1H), 8.535 (d, 1H), 7.535 (d, 1H), 7.436 (s, 1H), 7.138 (s, 1H), 7.082 (d, 1H), 6.700 (dd, 1H), 5.409 (s, 2H), 4.998 (td, 1H), 4.446 (dt, 1H), 3.776 (dt, 1H), 3.716 (dt, 1H), 2.559 (s, 3H), 2.459 (s, 3H). |
| Cpd 011 - En1 | 415.2 | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.527 (dd, 1H), 7.751 (q, 1H), 7.608 (td, 1H), 7.554 - 7.517 (m, 1H), 7.505 - 7.392 (m, 1H), 7.305 - 7.230 (m, 2H), 7.198 (s, 1H), 6.716 (dd, 1H), 5.232 (s, 2H), 5.166 (t, 1H), 3.830 (dd, 1H), 3.722 (dd, 1H), 2.637 (d, 3H), 2.566 (s, 3H), 1.509 (s, 3H). |
| Cpd 011 - En2 | 415.2 | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.526 (d, 1H), 7.751 (q, 1H), 7.607 (td, 1H), 7.535 (d, 1H), 7.457 (tdd, 1H), 7.303 - 7.230 (m, 2H), 7.197 (s, 1H), 6.716 (dd, 1H), 5.231 (s, 2H), 3.829 (dd, 1H), 3.721 (dd, 1H), 2.637 (d, 3H), 2.565 (s, 3H), 1.509 (s, 3H). |
| Cpd 012 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.550 (d, 1H), 7.663 (dd, 1H), 7.568 - 7.517 (m, 2H), 7.466 - 7.382 (m, 3H), 7.135 (s, 1H), 7.101 (d, 1H), 6.745 (dd, 1H), 5.257 (s, 2H), 4.991 (ddd, 1H), 4.441 (dt, 1H), 3.774 (ddd, 1H), 3.717 (dt, 1H), 2.562 (s, 3H). |
| Cpd 013 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.536 (d, 1H), 7.685 - 7.636 (m, 1H), 7.543 (dd, 1H), 7.489 (d, 1H), 7.466 - 7.383 (m, 2H), 7.320 (d, 2H), 7.060 (s, 1H), 6.759 - 6.709 (m, 1H), 5.265 (s, 2H), 2.557 (s, 3H), 1.555 (s, 6H). |

[1306]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 014 | | (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.528 (d, 1H), 7.660 (dd, 1H), 7.567 - 7.519 (m, 1H), 7.467 - 7.384 (m, 3H), 6.723 (dd, 1H), 6.654 (s, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.044 (t, 2H), 3.630 (dd, 2H), 3.514 (dd, 2H), 2.504 (s, 3H), 1.312 (s, 3H). |
| Cpd 015 - En1 | 357.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H) |
| Cpd 015 - En2 | 357.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.11 (t, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). |
| Cpd 016 - En1 | 383.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). |
| Cpd 016 - En2 | 383.2 | *(400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).* |
| Cpd 017 - En1 | 429.2 | 400 MHz, DMSO-d6): δ 8.53 (d, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.93 (bs, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). |
| Cpd 017 - En2 | 429.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.96 (brs, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.93 (brs, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). |

[1307]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 018 - En1 | 413.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H |
| Cpd 018 - En2 | 413.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H). |
| Cpd 019 - En1 | 417.2 | *(400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)* |
| Cpd 019 - En2 | 417.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). |
| Cpd 020 - En1 | 401.2 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.21 (brs, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 020 - En2 | 401.2 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.54 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.21 (brs, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |

[1308]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 021 En1 | 398.2 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.19 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 021 En2 | 398.2 | 400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.57 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 022 En1 | 347.2 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.50 (d, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.91 - 3.90 (m, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 0.63 - 0.57 (m, 2H), 0.41 - 0.36 (m, 2H), |
| Cpd 022 En2 | 347.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.50 (d, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.36 (m, 2H). |
| Cpd 023 En1 | 433.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.42 - 7.14 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 023 En2 | 433.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.42 - 7.14 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 024 En1 | 415.2 | 400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.60 (d, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H ), 7.16 ( s, 1H ), 6.78 (dd, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, |

[1309]

| | | |
|---|---|---|
| | | 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (s, 4H), 1.25 (s, 3H). |
| Cpd 024 - En2 | 415.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.60 (d, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H ), 7.16 ( s, 1H ), 6.77 (dd, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (s, 4H), 1.25 (s, 3H). |
| Cpd 025 - En1 | 422.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.52 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.37- 6.07 (tt, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 5H), 1.42 (s, 3H). |
| Cpd 025 - En2 | 422.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.52 (d, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.22 (tt, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). |
| Cpd 026 - En1 | 419.2 | (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 026 - En2 | 419.2 | (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 027 - En1 | 419.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, |

[1310]

| | | |
|---|---|---|
| | | 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 027 - En2 | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.73 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 028 - En1 | 415.2 | (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.12 -7.06 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 028 - En2 | 415.2 | (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.12 -7.06 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 029 - En1 | 415.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 029 - En2 | 415.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), |
| Cpd 030 - En1 | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 3H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 |

[1311]

| | | |
|---|---|---|
| | | (s, 3H). |
| Cpd 030 - En2 | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 031 - En1 | 415.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). |
| Cpd 031 - En2 | 415.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). |
| Cpd 032 - En1 | 419.2 | (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (bs, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 032 - En2 | 419.2 | 400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.54 (d, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). |
| Cpd 033 | 283 | (300 MHz, DMSO-$d_6$) d ppm 12.14 (br. s., 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.24 - 7.40 (m, 4 H), 6.73 (d, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 2.45 (s, 3H). |

[1312]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 034 | 247.2 | (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.15 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 3.93 (d, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 0.63 - 0.56 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H). |
| Cpd 035 | 301.1 | (300 MHz, DMSO-$d_6$) d ppm 12.20 (br. s., 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.61 (t, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.26 (q, 2H), 6.77 (d, 1H)5.27 (s, 2H). |
| Cpd 036 | 317.1 | (300 MHz, DMSO-$d_6$) d ppm : 8.58 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.53 (s, 3H) |
| Cpd 037 - En1 | 425.19 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.07 - 6.38 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.25 (t, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 2.50 - 2.67 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H). |
| Cpd 037 - En2 | 425.19 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.07 - 6.38 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.25 (t, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 2.50 - 2.67 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H). |
| Cpd 038 - En1 | 405.25 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.05 - 6.35 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.21 - 5.25 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H). |
| Cpd 038 - En2 | 405.25 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.05 - 6.35 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.21 - 5.25 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H). |

[1313]

| | | |
|---|---|---|
| Cpd 042 | 365.15 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.57 - 8.60 (m, 2 H), 7.93 (t, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H), 7.55 - 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.30 - 7.31 (d, 1 H), 6.79 - 6.81 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.02 - 4.11 (m, 2 H), 2.49 - 2.50 (m, 3 H). |
| Cpd 043 | 327.25 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.74 (t, 1 H), 3.54 (q, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H). |
| Cpd 044 | 363.22 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 11.74 (s, 1 H), 8.60 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.01 (brs, 1 H), 6.83 (brs, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 2.53 (s, 3 H). |
| Cpd 045 | 396.42 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.19 (d, 2 H), 2.49 - 2.51 (m, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 2.19 (s, 2 H), 0.89 (s, 6 H). |
| Cpd 046 | 423.34 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60-8.62 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (dt, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.56 (t, 3 H), 7.49 (t, 3 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.00 - 4.08 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H). |
| Cpd 047 | 459.15 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 4 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.64 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H) |
| Cpd 048 | 439.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.58 - 8.59 (dt, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 7.95 (t, 1 H), 7.83-7.87 (td, 1 H), 7.55 - 7.56 (dd, 1 H), 7.02 - 7.40 (m, 7 H), 6.75 - 6.78 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 |

[1314]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | H), 4.50 (d, 2 H), 2.49 - 2.51 (m, 3 H). |
| Cpd 049 En1 | - | 422.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 2 H), 6.70 - 6.68 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.37 - 4.32 (m, 1 H), 2.96 - 2.82 (m, 2 H), 2.74 - 2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.94 - 1.92 (m, 1 H), 1.90 - 1.83 (m, 1 H); |
| Cpd 049 En2 | - | 422.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (S, 1 H), 8.55-8.49 (m, 1 H), 7.35 - 7.30 (m, 2 H), 6.70 - 6.67 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.38 - 4.32 (m, 1 H), 2.99 - 2.81 (m, 2 H), 2.70 - 2.59 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.18 - 2.03 (m, 1 H), 1.93 - 1.85 (m, 1 H); |
| Cpd 050 En1 | - | 402.4 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H),7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.78 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.36 - 4.29 (m, 1 H), 2.91 (t, 2 H), 2.69 - 2.65 (m, 2 H), 2.49 (s, 4 H), 2.12 - 2.03 (m, 1 H), 1.95 - 1.84 (m, 1 H). |
| Cpd 050 En2 | - | 402.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.78 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.35 - 4.29 (m, 1 H), 2.91 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.49 (s, 4 H), 2.12 - 2.03 (m, 1 H), 1.92 - 1.84 (m, 1 H). |
| Cpd 051 En1 | - | 422.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.12 - 4.13 (m, 1 H), 3.16 - 3.17 (m, 2 H), 2.62 - 2.98 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H) |
| Cpd 051 En2 | - | 422.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.02 (s, 1H), 8.52 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.11 - 4.12 (m, 1 H), 2.95 - 2.98 (m, 2 H), 2.67 - 2.84 (m, 2 H), 2.49 (s, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| [1315] | Cpd 052 En1 | 402.3 | 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H)<br>(400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.10 (bs, 1 H), 2.93 - 2.99 (m, 2 H), 2.50 - 2.73 (m, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.30 - 2.33 (m, 1 H), 2.08 - 2.12 (m, 1 H), |
| | Cpd 052 En2 | 402.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85-7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.74-6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.10 (bs, 1 H), 2.93-2.99 (m, 2 H), 2.50-2.73 (m, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.30-2.33 (m, 1 H), 2.0-2.1 (m, 1 H). |
| | Cpd 053 En 1 | 372.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (S, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.27-7.31 (M, 2H), 6.65 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.65-1.66 (m, 1H); |
| | Cpd 053 En 2 | 327.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 9.02 (S, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.29-7.31 (M, 2H), 6.65 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30-4.32 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H) |
| | Cpd 054 En1 | 352.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.22 - 7.23 (m, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.28 (s, 2H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 2.88 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H) |
| | Cpd 054 En2 | 352.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.22 - 7.23 (m, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.28 (s, 2H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 2.88 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.76 |

[1316]

| | | |
|---|---|---|
| | | (m, 2 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H). |
| Cpd 055 | 403.23 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.58 (t, 2 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 2.84 (s, 4 H), 2.50 (s, 3 H). |
| Cpd 056 | 444.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 12.71 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.87 (dt, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H). |
| Cpd 057 | 427.37 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 6.75 - 6.77 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.10 (t, 1 H), 4.21 (d, 2 H), 3.85 (d, 2 H), 3.76 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H). |
| Cpd 058 - En1 | 421.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.54 - 8.59 (dd, 2 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1H), 5.25 (s, 2 H), 5.01 - 5.06 (m, 2 H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (m, 3 H). |
| Cpd 058 - En2 | 421.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.54 - 8.59 (dd, 2 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 -6.76 (dd, 1H), 5.25 (s, 2 H), 5.01 - 5.06 (m, 2 H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (m, 3 H). |
| Cpd 059 - En1 | 404.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60- 8.55 (m, 3 H), 7.88- 7.83 (m, 1 H), 7.79- 7.76 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46- 7.44 (m, 2 H), 7.39- 7.36 (m, 1 H), 7.30- 7.27 (m, 1 H), 6.78- 6.76 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.16- 5.11 (q, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H). |

[1317]

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cpd 059 En2 | - | 404.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60- 8.55 (m, 3 H), 7.88- 7.83 (m, 1 H), 7.79- 7.76 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46- 7.44 (m, 2 H), 7.39- 7.36 (m, 1 H), 7.30- 7.27 (m, 1 H), 6.78- 6.76 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.16- 5.11 (q, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H). |
| Cpd 061 En1 | - | 435.36 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.45 (brs, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.87 - 2.03 (m, 2 H). |
| Cpd 061 En2 | - | 435.32 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.45 (brs, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.87-2.03 (m, 2 H). |
| Cpd 062 En1 | - | 409.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H). |
| Cpd 062 En2 | - | 409.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H). |
| Cpd 063 En1 | - | 477.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.20 - 5.27 (m, 3 H), 4.91 - 4.93 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H). |
| | Cpd 063 En2 | - | 477.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1H), 5.20 - 5.27 (m, 3 H), 4.91 - 4.93 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H) |
| | Cpd 064 En1 | - | 391.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.00 - 6.30 (tt, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.97 (brs, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 - 3.44 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H). |
| [1318] | Cpd 064 En2 | - | 391.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.00 - 6.30 (tt, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.97 (brs, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 - 3.44 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H). LCMS: Rt= 1.72 min (99.85%), |
| | Cpd 066 En1 | - | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 - 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 6.92 (S, 1 H), 6.73 - 6.76 (dd, 1 H), 6.03 - 6.34 (dt, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.52 - 3.58 (q, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H) |
| | Cpd 066 En2 | - | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 - 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 6.91 (S, 1 H), 6.73 - 6.76 (dd, 1 H), 6.03 - 6.34 (dt, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.52 - 3.58 (q, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, |

[1319]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H) |
| Cpd 068 En1 | - | 383.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 - 8.55 (m, 2 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H),7.57 (d, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H); |
| Cpd 068 En2 | - | 383.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 - 8.55 (m, 2 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H),7.57 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.12 (s, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H); |
| Cpd 071 | | 389.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.54 - 8.61 (m, 2 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.57 (d,1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.76 - 6.78 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.04 (t, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.66 - 1.88 (m, 1 H). |
| Cpd 072 En1 | - | 403.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (dt, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.73 - 6.75 (dd, 1H), 5.83 - 6.13 (dt, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.81 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.20 (d, 2 H). |
| Cpd 072 En2 | - | 403.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (dt, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.73 - 6.75 (dd, 1H), 5.83 - 6.13 (dt, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.81 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.20 (d, 2 H). |
| Cpd 074 En1 | - | 433.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| [1320] | Cpd 074 En2 | - | 433.3 | 5.49 (q, 1 H), 5.28 (q, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 3.84 - 3.79 (m, 2 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.02 - 0.95 (m, 4 H)<br>(400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.49 (q, 1 H), 5.28 (q, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 2 H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.02 - 0.96 (m, 4 H). |
| | Cpd 075 En1 | - | 421.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.55 - 8.59 (m, 2 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (q, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (d, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H). |
| | Cpd 075 En2 | - | 421.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.55 - 8.59 (m, 2 H), 7.84 - 7.85 (m, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.37 (q, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (d, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H). LCMS: Rt= 1.70 min (99.73%) |
| | Cpd 076 En1 | - | 384.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (br s, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.85 - 4.83 (m, 1 H), 4.27 - 4.22 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.43 (t, 2 H) |
| | Cpd 076 En2 | - | 384.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (br s, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.85 - 4.83 (m, 1 H), 4.27 - 4.22 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.43 (t, 2 H). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| [1321] | Cpd 077 En1 | - | 411.4 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (dt, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (t, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 3 H), 3.49 - 3.59 (m, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.61 (d, 2 H), 1.26 - 1.37 (m, 2 H). |
| | Cpd 077 En2 | - | 411.4 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (dt, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (t, 1 H), 3.83 - 3.87 (m, 3 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H) ), 1.60 (d, 2 H), 1.29 - 1.37 (m, 2 H). |
| | Cpd 079 En 1 | - | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.72 (d, 2 H), 8.60 - 8.62 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.72 -6.74 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.56 - 3.60 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H). |
| | Cpd 079 En 2 | - | 419.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.72 (d, 2 H), 8.60 - 8.62 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.72 - 6.74 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.57 - 3.60 (m, 1 H), 3.45 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H). |
| | Cpd 081 En1 | - | 409.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 3 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.31 - 5.32 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.29 - 3.35 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H). |
| | Cpd 081 | - | 409.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 |

[1322]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | En2 | | - 7.40 (m, 3 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.31 - 5.32 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.29 - 3.35 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H). |
| | Cpd 082 En1 | - 420.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.84 - 2.88 (m, 1 H), 2.67 - 2.71 (M, 2 H), 2.50 (s, 3 H) |
| | Cpd 082 En2 | - 420.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.84 - 2.88 (m, 1 H), 2.67 - 2.71 (M, 2 H), 2.50 (s, 3 H) |
| | Cpd 084 En1 | - 430.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.54 -8.60 (m, 2 H), 7.83 - 8.87 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1 H), 6.00 - 6.24 (m, 1 H), 5.23 - 5.30 (m, 2 H), 3.04 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 -2.54 (m, 4 H), 2.36 (d, 1 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.35 - 1.52 (m, 3 H), 123 (s, 1 H), |
| | Cpd 084 En2 | - 430.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.54 -8.60 (m, 2 H), 7.82 - 8.87 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.44 (d, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1 H), 6.00 - 6.23 (m, 1 H), 5.21 - 5.30 (m, 2 H), 3.04 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 -2.54 (m, 4 H), 2.36 (d, 1 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.35 - 1.51 (m, 3 H), 1.23 (s, 1 H), |
| | Cpd 087 En1 | - 407.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.40- 7.36 (m, 3 H), 6.76 - 6.74 (dd, 1 H), 6.20 - 6.19 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | H), 5.15 - 5.10 (q, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 2.52 (s, 3 H). |
| | Cpd 087 En2 | - | 407.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61- 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.40 - 7.36 (m, 3 H), 6.76 - 6.74 (dd, 1 H), 6.20 - 6.19 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.15 - 5.10 (q, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 2.52 (s, 3 H). |
| | Cpd 088 En1 | - | 418.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 2 H), 7.87 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 3 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 5.25 (t, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H). |
| [1323] | Cpd 088 En2 | - | 418.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 2 H), 7.87 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 3 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 5.25 (t, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H). |
| | Cpd 089 En1 | - | 384.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.11 (t, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H). |
| | Cpd 089 En2 | - | 384.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.11 (t, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H). |
| | Cpd 090 | - | 395.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.60 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 |

[1324]

| | | |
|---|---|---|
| En1 | | H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 -7.39 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.77 - 4.81 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H). |
| Cpd 090 - En2 | 395.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.59 - 8.60 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.77 - 4.81 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H) |
| Cpd 091 - En1 | 396.3 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H) 7.88 - 7.86 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 3 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 317 (m, 2 H), 2.63 - 2.43 (m, 3 H), 2.38 - 2.36 (m, 2 H); |
| Cpd 091 - En2 | 396.2 | (400 MHz, DMSO-$D_6$) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H) 7.88 - 7.86 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 - 5.23 (m, 3 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 317 (m, 2 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 2.49 - 2.43 (m, 2 H) |

[1325] 手性分析数据

[1326] 手性SFC

[1327]

| **Cpd 代码** | 柱名称 | 共溶剂 | 共溶剂% | 流速 [g/min] | RT [min] | *纯度 [%]* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cpd 011 - En1 | (1) | MeOH | 30 | 3 | 1.52 | 99.9 |
| Cpd 011 - En2 | (1) | MeOH | 30 | 3 | 2.26 | 99.9 |
| Cpd 017 - En1 | (7) | MeOH | 40 | 3 | 2.48 | 99.9 |
| Cpd 017 - En2 | (7) | MeOH | 40 | 3 | 3.23 | 98.8 |
| Cpd 018 - En1 | (7) | 0.5%DEA 的 EtOH 溶液 | 40 | 4 | 3.49 | 99.9 |
| Cpd 018 | (7) | 0.5%DEA 的 | 40 | 4 | 10.02 | 99.9 |

[1328]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| - En2 | | EtOH 溶液 | | | | |
| Cpd 024 - En1 | (3) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 3 | 4.51 | 99.9 |
| Cpd 024 - En2 | (3) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 3 | 6.51 | 99.9 |
| Cpd 025 - En1 | (5) | MeOH | 30 | 3 | 1.52 | 99.8 |
| Cpd 025 - En2 | (5) | MeOH | 30 | 3 | 1.88 | 99.1 |
| Cpd 026 - En1 | (2) | 30 nM MeOHNH3 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 7.13 | 99.7 |
| Cpd 026 - En2 | (2) | 30 nM MeOHNH3 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 9.06 | 96.4 |
| Cpd 028 - En1 | (1) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 4.66 | 98.7 |
| Cpd 028 - En2 | (1) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 5.66 | 96.3 |
| Cpd 029 - En1 | (1) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 4.56 | 99.4 |
| Cpd 029 - En2 | (1) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 20 | 3 | 5.55 | 96.8 |
| Cpd 031 - En1 | (1) | IPA | 20 | 3 | 3.45 | 98.7 |
| Cpd 031 - En2 | (1) | IPA | 20 | 3 | 4.54 | 92.5 |
| Cpd 032 - En1 | (1) | IPA | 25 | 3 | 2.17 | 99 |
| Cpd 032 - En2 | (1) | IPA | 25 | 3 | 2.89 | 97.4 |
| Cpd 037 - En1 | (6) | MeOH | 30 | 3 | 3.43 | 99.7 |
| Cpd 037 - En2 | (6) | MeOH | 30 | 3 | 4.03 | 95.9 |
| Cpd 038 - En1 | (2) | MeOH | 20 | 3 | 4.34 | 99.8 |

[1329]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cpd 038 - En2 | (2) | MeOH | 20 | 3 | 5.11 | 99.7 |
| Cpd 050 - En1 | (15) | MeOH | 40 | 4 | 3.28 | 99.6 |
| Cpd 050 - En2 | (15) | MeOH | 40 | 4 | 6.45 | 99.3 |
| Cpd 051 - En1 | (16) | MeOH | 40 | 3 | 4.01 | 99.3 |
| Cpd 051 - En2 | (16) | MeOH | 40 | 3 | 7.92 | 99.6 |
| Cpd 052 - En1 | (2) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 3 | 2.56 | 99.4 |
| Cpd 052 - En2 | (2) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 3 | 3.94 | 99.1 |
| Cpd 053 - En 1 | (3) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 30 | 3 | 5.07 | 99.2 |
| Cpd 053 - En 2 | (3) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 30 | 3 | 6.67 | 98.5 |
| Cpd 054 - En1 | (15) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 4 | 4.02 | 99.9 |
| Cpd 054 - En2 | (15) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 4 | 9.91 | 99.8 |
| Cpd 058 - En1 | (14) | MeOH | 30 | 3 | 8.86 | 99.96 |
| Cpd 058 - En2 | (14) | MeOH | 30 | 3 | 11.91 | 99.92 |
| Cpd 059 - En1 | (3) | MeOH | 40 | 3 | 9.82 | 99.97 |
| Cpd 059 - En2 | (3) | MeOH | 40 | 3 | 12.23 | 99.5 |
| Cpd 061 - En1 | (7) | MeOH | 40 | 3 | 8.18 | 99.9 |
| Cpd 061 - En2 | (7) | MeOH | 40 | 3 | 10.67 | 99.9 |
| Cpd 062 - En1 | (7) | MeOH | 30 | 3 | 3.82 | 99.8 |
| Cpd 062 | (7) | MeOH | 30 | 3 | 6.21 | 99.5 |

[1330]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| - En2 | | | | | | |
| Cpd 063 - En1 | (16) | MeOH | 30 | 3 | 2.04 | 99.9 |
| Cpd 063 - En2 | (16) | MeOH | 30 | 3 | 7.06 | 99.9 |
| Cpd 064 - En1 | (6) | MeOH | 40 | 4 | 2.09 | 99.9 |
| Cpd 064 - En2 | (6) | MeOH | 40 | 4 | 5.07 | 99.9 |
| Cpd 066 - En1 | (16) | MeOH | 40 | 3 | 2.77 | 99.9 |
| Cpd 066 - En2 | (16) | MeOH | 40 | 3 | 3.59 | 99.7 |
| Cpd 068 - En1 | (15) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 30 | 3 | 5.31 | 99.6 |
| Cpd 068 - En2 | (15) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 30 | 3 | 7.87 | 99.6 |
| Cpd 072 - En1 | (16) | MeOH | 30 | 3 | 3.64 | 99.7 |
| Cpd 072 - En2 | (16) | MeOH | 30 | 3 | 4.64 | 99.1 |
| Cpd 074 - En1 | (2) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 25 | 3 | 5.99 | 99.2 |
| Cpd 074 - En2 | (2) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 25 | 3 | 3.28 | 99.9 |
| Cpd 075 - En1 | (15) | MeOH | 35 | 3 | 5.85 | 99.8 |
| Cpd 075 - En2 | (15) | MeOH | 35 | 3 | 6.72 | 98.8 |
| Cpd 076 - En1 | (12) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 40 | 4 | 1.37 | 99.7 |
| Cpd 076 - En2 | (12) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 30 | 3 | 5.06 | 98.8 |
| Cpd 077 - En1 | (2) | MeOH | 30 | 3 | 2.47 | 98.2 |
| Cpd 077 - En2 | (2) | MeOH | 30 | 3 | 4.42 | 96.2 |

[1331]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cpd 079 - En 1 | (2) | MeOH | 50 | 3 | 4.57 | 99.9 |
| Cpd 079 - En 2 | (2) | MeOH | 50 | 3 | 7.38 | 99.8 |
| Cpd 081 - En1 | (16) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 30 | 3 | 8.71 | 99.9 |
| Cpd 081 - En2 | (16) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 30 | 3 | 10.37 | 97.8 |
| Cpd 082 - En1 | (15) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 35 | 3 | 1.91 | 99.2 |
| Cpd 082 - En2 | (15) | 0.5%DEA 的 MeOH 溶液 | 35 | 3 | 5.13 | 99.2 |
| Cpd 084 - En1 | (7) | 0.5%DEA 的 EtOH 溶液 | 30 | 3 | 5.88 | 97.9 |
| Cpd 084 - En2 | (7) | 0.5%DEA 的 EtOH 溶液 | 30 | 3 | 7.1 | 97.3 |
| Cpd 087 - En1 | (3) | MeOH | 40 | 3 | 7.14 | 99.8 |
| Cpd 087 - En2 | (3) | MeOH | 40 | 3 | 10.77 | 99.2 |
| Cpd 088 - En1 | (6) | MeOH | 50 | 4 | 4.05 | 99.7 |
| Cpd 088 - En2 | (6) | MeOH | 50 | 4 | 6.32 | 98.9 |
| Cpd 089 - En1 | (13) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 40 | 3 | 5.7 | 99.6 |
| Cpd 089 - En2 | (13) | 0.5% IPAmine 的 IPA 溶液 | 40 | 3 | 6.82 | 99.2 |
| Cpd 090 - En1 | (6) | MeOH | 25 | 3 | 1.25 | 99.9 |
| Cpd 090 - En2 | (6) | MeOH | 25 | 3 | 2.16 | 99.7 |
| Cpd 091 - En1 | (15) | MeOH | 40 | 3 | 4.59 | 99.8 |
| Cpd 091 - En2 | (15) | MeOH | 40 | 3 | 5.87 | 99.3 |

[1332] Chiralpak AD-3(4.6*150mm)3.5μm＝(1);Chiralpak AD-H(4.6*250mm)5μm＝(2);Chiralpak IC(4.6*250mm)5μm＝(3);Chiralpak IE-3(4.6*150mm)3μm＝(4);Chiralpak IF-3(4.6*150mm)3μm＝(5);Chiralpak IF(4.6*250mm)5μm＝(6);Chiralpak IG-3(4.6*150mm)3μm＝(7);ChiralCel OD-3(4.6*150mm)3μm＝(8);ChiralCelOH-3(4.6*150mm)3μm＝(9);ChiralCel OZ-3(4.6*150mm)3μm＝(10);C-AMYLOSE A＝(11);(R,R)

WHELK-01(4.6*150mm)3.5μm＝(12);Chiralpak IK(4.6*250mm)5μm＝(13),CHIRALART Amylose C-NeO(4.6*250mm)5μm＝(14);CHIRALCEL OX-3(4.6*150mm)3μm＝(15);LUX CELLULOSE-4(4.6*150mm)3μm＝(16)。

[1333]

| 手性 HPLC | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cpd 代码** | 柱 | A/B 相 | A/B 比率 | 流速 [mL/min] | RT [min] | *纯度 [%]* |
| Cpd 015 - En1 | (3) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 10.03 | 99.9 |
| Cpd 015 - En2 | (3) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 12.32 | 98.8 |
| Cpd 016 - En1 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 8.8 | 99.9 |
| Cpd 016 - En2 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 10.33 | 99.9 |
| Cpd 019 - En1 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 9.27 | 99.4 |
| Cpd 019 - En2 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 10.36 | 97.7 |
| Cpd 020 - En1 | (3) | nHex / EtOH | 60 / 40 | 1 | 13.6 | 99.7 |
| Cpd 020 - En2 | (3) | nHex / EtOH | 60 / 40 | 1 | 16.52 | 97.6 |
| Cpd 021 - En1 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 22.61 | 99.9 |
| Cpd 021 - En2 | (3) | nHex / EtOH | 50 / 50 | 1 | 34.91 | 99.7 |
| Cpd 022 - En1 | (1) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 14.15 | 99.8 |
| Cpd 022 - En2 | (1) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 15.32 | 98.4 |
| Cpd 023 | (1) | nHex/ IPA | 80 / 20 | 1 | 12.41 | 99.2 |

[1334]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| - En1 | | | | | | |
| Cpd 023 - En2 | (1) | nHex/ IPA | 80 / 20 | 1 | 15.93 | 95.6 |
| Cpd 027 - En1 | (5) | nHex / EtOH | 40 / 60 | 3 | 19.17 | 99.8 |
| Cpd 027 - En2 | (5) | nHex / EtOH | 40 / 60 | 3 | 23.29 | 98.4 |
| Cpd 030 - En1 | (1) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 7.13 | 99.7 |
| Cpd 030 - En2 | (1) | nHex / EtOH | 70 / 30 | 1 | 12.61 | 95.6 |
| Cpd 049 - En1 | (3) | DIPA / MeOH | 0.2 / 99.8 | 1 | 12.22 | 99.6 |
| Cpd 049 - En2 | (3) | DIPA / MeOH | 0.2 / 99.8 | 1 | 18.03 | 99.4 |

[1335] Chiralpak AD-H(250x4.6 mm)5μm＝(1);Chiralpak IA(4.6x250 mm) 5 μm ＝(2); Chiralpak IG (250x4.6 mm) 5 μm ＝ (3);Lux Amylose-2(250x4.6 mm)5μm＝(4);Lux Cellulose-2(250x4.6mm) 5 μm ＝ (5)。

[1336] B部分

[1337] 监测TRPM3离子通道驱动的Ca2+摄取。

[1338] 为了监测本发明的化合物对小鼠TRPM3α2(mTRPM3)离子通道的抑制,使用了利用mTRPM3α2或hTRPM3过表达细胞系(flip-in HEK293)的细胞系统。用导致$Ca^{2+}$内流的孕烯醇酮硫酸盐(PS)(50μM)刺激/打开TRPM3通道。

[1339] 对于mTRPM3,用钙响应染料Fluor-4 AM酯(Invitrogen)测量细胞内$Ca^{2+}$。将细胞培养至80%-90%汇合,用Versene(Invitrogen)洗涤并通过与0.05%胰蛋白酶(Invitrogen)短时间温育而从表面分离。通过添加完全细胞培养基(DMEM、glutamax、10%FCS、NEAA、Pen-Strep)终止胰蛋白酶化过程。将细胞收集并在室温下重悬于不含钙的Krebs缓冲液中。

[1340] 在细胞接种(±2000个细胞/孔到黑色384孔板(Greiner)中)之前,将稀释的化合物与溶解在含有钙的Krebs缓冲液中的PS一起添加到测定板中。这产生了2.4mM $Ca^{2+}$测定溶液。在细胞添加后,立即在Envision荧光读取器(Perkin Elmer)上通过485nM的激发波长和535nM的发射波长来读取板。

[1341] 将非PS刺激的对照与用PS(50μM)和媒介物刺激的条件进行比较,计算通道抑制。本发明的化合物抑制该活性的能力测定如下:抑制百分比＝[1-((针对存在测试化合物的样品测定的RFU-针对含有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU)除以(在媒介物的存在下测定的RFU-针对含有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU))]*100。

[1342] 下表描述了测试的实施例化合物cpd 001-091的活性。所有测试的化合物在Fluo-4 AM测定中都显示出活性。活性范围A、B和C是指Fluo-4 AM测定中的IC50值,如下所示:“A”:$IC_{50}$<1μM;“B”:1μM≤$IC_{50}$≤20μM以及“C”:$IC_{50}$>20μM。

[1343]

| Cpd 代码 | IC50 |
|---|---|
| Cpd 001 | A |
| Cpd 002 | B |
| Cpd 003 | A |
| Cpd 004 | B |
| Cpd 005 | B |
| Cpd 006 | B |
| Cpd 007 | A |
| Cpd 008 | B |
| Cpd 009 - En1 | B |
| Cpd 009 - En2 | C |
| Cpd 010 | B |
| Cpd 011 - En1 | A |
| Cpd 011 - En2 | B |
| Cpd 012 | A |

| Cpd 代码 | IC50 |
|---|---|
| Cpd 028 - En1 | A |
| Cpd 028 - En2 | B |
| Cpd 029 - En1 | A |
| Cpd 029 - En2 | A |
| Cpd 030 - En1 | A |
| Cpd 030 - En2 | B |
| Cpd 031 - En1 | A |
| Cpd 031 - En2 | A |
| Cpd 032 - En1 | A |
| Cpd 032 - En2 | B |
| Cpd 033 | C |
| Cpd 034 | C |
| Cpd 035 | C |
| Cpd 036 | C |

| Cpd 代码 | IC50 |
|---|---|
| Cpd 059 - En1 | C |
| Cpd 059 - En2 | B |
| Cpd 061 - En1 | C |
| Cpd 061 - En2 | C |
| Cpd 062 - En1 | B |
| Cpd 062 - En2 | C |
| Cpd 063 - En1 | C |
| Cpd 063 - En2 | A |
| Cpd 064 - En1 | B |
| Cpd 064 - En2 | C |
| Cpd 066 - En1 | C |
| Cpd 066 - En2 | C |
| Cpd 068 - En1 | B |
| Cpd 068 - En2 | B |

[1344]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cpd 013 | B | Cpd 037 - En1 | B | Cpd 071 | C |
| Cpd 014 | A | Cpd 037 - En2 | A | Cpd 072 - En1 | B |
| Cpd 015 - En1 | B | Cpd 038 - En1 | B | Cpd 072 - En2 | C |
| Cpd 015 - En2 | C | Cpd 038 - En2 | A | Cpd 074 - En1 | B |
| Cpd 016 - En1 | A | Cpd 042 | C | Cpd 074 - En2 | B |
| Cpd 016 - En2 | B | Cpd 043 | C | Cpd 075 - En1 | C |
| Cpd 017 - En1 | B | Cpd 044 | B | Cpd 075 - En2 | C |
| Cpd 017 - En2 | C | Cpd 045 | B | Cpd 076 - En1 | C |
| Cpd 018 - En1 | B | Cpd 046 | C | Cpd 076 - En2 | C |
| Cpd 018 - En2 | A | Cpd 047 | B | Cpd 077 - En1 | C |
| Cpd 019 - En1 | A | Cpd 048 | C | Cpd 077 - En2 | C |
| Cpd 019 - En2 | B | Cpd 049 - En1 | B | Cpd 079 - En 1 | C |
| Cpd 020 - En1 | A | Cpd 049 - En2 | C | Cpd 079 - En 2 | C |
| Cpd 020 - En2 | B | Cpd 050 - En1 | C | Cpd 081 - En1 | C |
| Cpd 021 - En1 | B | Cpd 050 - En2 | B | Cpd 081 - En2 | B |
| Cpd 021 - En2 | C | Cpd 051 - En1 | C | Cpd 082 - En1 | B |
| Cpd 022 - En1 | A | Cpd 051 - En2 | B | Cpd 082 - En2 | A |
| Cpd 022 - En2 | C | Cpd 052 - En1 | B | Cpd 087 - En1 | C |
| Cpd 023 | A | Cpd 052 | C | Cpd 087 | B |

[1345]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| - En1 | | - En2 | | - En2 | |
| Cpd 023 - En2 | B | Cpd 053 - En 1 | C | Cpd 088 - En1 | B |
| Cpd 024 - En1 | B | Cpd 053 - En 2 | B | Cpd 088 - En2 | C |
| Cpd 024 - En2 | B | Cpd 054 - En1 | C | Cpd 089 - En1 | C |
| Cpd 025 - En1 | B | Cpd 054 - En2 | B | Cpd 089 - En2 | A |
| Cpd 025 - En2 | A | Cpd 055 | B | Cpd 090 - En1 | B |
| Cpd 026 - En1 | A | Cpd 056 | C | Cpd 090 - En2 | B |
| Cpd 026 - En2 | B | Cpd 057 | C | Cpd 091 - En1 | A |
| Cpd 027 - En1 | B | Cpd 058 - En1 | C | Cpd 091 - En2 | C |
| Cpd 027 - En2 | B | Cpd 058 - En2 | C | | |