



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110709084 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201880017546.4

(22)申请日 2018.03.12

(30)优先权数据

62/470,830 2017.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/022049 2018.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/169880 EN 2018.09.20

(71)申请人 阿比德治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 谢丽尔·A·格莱斯

贾斯汀·S·奇萨

凯瑟琳·K·邓肯 冯宇

约翰·J·M·维纳

奥利维亚·D·韦伯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51)Int.Cl.

A61K 31/497(2006.01)

C07D 295/205(2006.01)

C07D 401/02(2006.01)

C07D 471/10(2006.01)

权利要求书11页 说明书107页

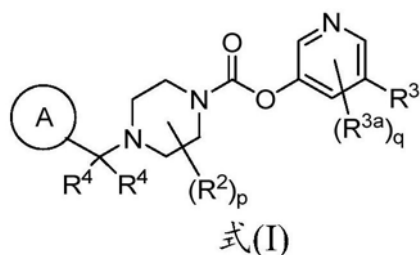
(54)发明名称

双重MAGL和FAAH抑制剂

(57)摘要

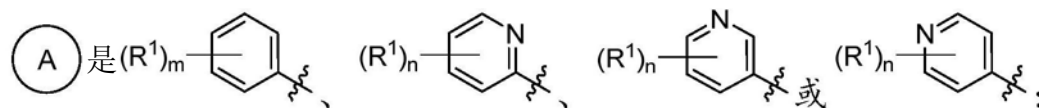
本文提供适用作MAGL和/或FAAH的调节剂的化合物和包含所述化合物的药物组合物。所述主题化合物和组合物适用于治疗疼痛和神经病症。

1. 一种具有式 (I) 的结构化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

其中:



各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ;或两个邻近的 $\text{R}^1$ 形成任选被一个或两个 $\text{R}^{11}$ 取代的杂环烷基环;

$\text{R}^2$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

$\text{R}^3$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ;

$\text{R}^{3a}$ 选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基;

各 $\text{R}^4$ 独立地选自H和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

各 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基;或 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $\text{R}^{10}$ 取代的杂环烷基;

各 $\text{R}^7$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基;

各 $\text{R}^8$ 和 $\text{R}^9$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

各 $\text{R}^{10}$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ;

各 $\text{R}^{11}$ 独立地选自卤素和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

各 $\text{R}^{12}$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基;

$m$ 是0、1、2、3、4或5;

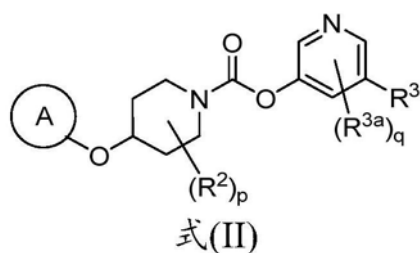
$n$ 是0、1、2或3;

$p$ 是0或1;并且

$q$ 是0或1。

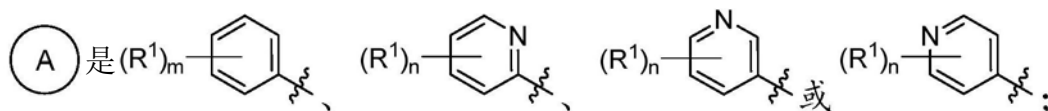
2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $\text{R}^4$ 是H。

3. 一种具有式 (II) 的结构化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体；

其中：



各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基，其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ；或两个邻近的 $\text{R}^1$ 形成任选被一个或两个 $\text{R}^{11}$ 取代的杂环烷基环；

$\text{R}^2$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^3$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

$\text{R}^{3a}$ 选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基；

各 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基；或 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $\text{R}^{10}$ 取代的杂环烷基；

各 $\text{R}^7$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基；

各 $\text{R}^8$ 和 $\text{R}^9$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基；

各 $\text{R}^{10}$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

各 $\text{R}^{11}$ 独立地选自卤素和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

各 $\text{R}^{12}$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基；

$m$ 是0、1、2、3、4或5；

$n$ 是0、1、2或3；

$p$ 是0或1；并且

$q$ 是0或1。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $p$ 是0。

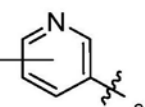
5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $p$ 是1。

6. 如权利要求5所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $\text{R}^2$ 是 $-\text{CH}_3$ 。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异

构体,其中(A)是 $(R^1)_n$ -

8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异

构体,其中(A)是 $(R^1)_n$ -

9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异

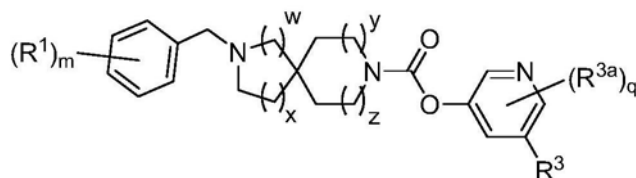
构体,其中(A)是 $(R^1)_n$ -

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1。

11. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体

异构体,其中(A)是 $(R^1)_m$ -

12. 一种具有式(III)的结构的化合物:



式(III)

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

其中:

各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基-OR<sup>7</sup>、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的 $R^1$ 形成任选被一个或两个 $R^{11}$ 取代的杂环烷基环;

$R^3$ 选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

$R^{3a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

各 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;或 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基;

各 $R^7$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

m是0、1、2、3、4或5；

q是0或1；

w是1或2；

x是0或1；

y是0或1；并且

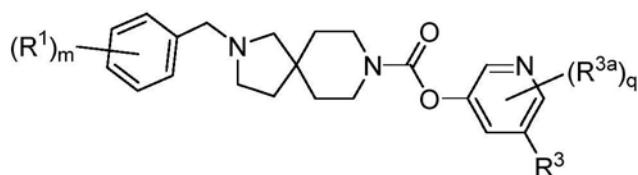
z是0或1；

其中当y和z是0时，那么x是1，并且w是2；

当y和z是1时，那么w是1；并且

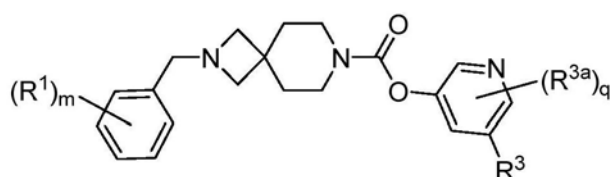
当y是1，并且z是0，或y是0，并且z是1时，那么x是1。

13. 如权利要求12所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其具有式(IIIa)的结构：



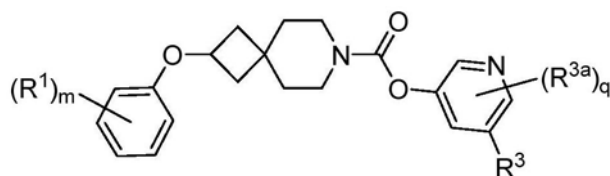
式(IIIa)。

14. 如权利要求12所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其具有式(IIIb)的结构：



式(IIIb)。

15. 一种具有式(IV)的结构化合物：



式(IV)

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体；

其中：

各R¹独立地选自卤素、-CN、C₁-₆烷基、C₂-₆炔基、C₁-₆烷基-OR⁷、C₁-₆卤代烷基、C₃-₈环烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基和杂芳基，其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、C₁-₆烷基、C₁-₆卤代烷基和-C(O)NR⁸R⁹；或两个邻近的R¹形成任选被一个或两个R¹¹取代的杂环烷基；

R³选自卤素、-CN、C₁-₆烷基、C₁-₆卤代烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹和-NR⁹SO₂R⁸；

R³ᵃ选自卤素、C₁-₆烷基和C₁-₆卤代烷基；

各R⁵和R⁶独立地选自H、C₁-₆烷基和C₃-₈环烷基；或R⁵和R⁶连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R¹⁰取代的杂环烷基；

各 $R^7$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

m是0、1、2、3、4或5;并且

q是0或1。

16. 如权利要求11-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1。

17. 如权利要求11-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是2。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

19. 如权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-CF<sub>3</sub>。

20. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是卤素。

21. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-C(O)NH<sub>2</sub>。

22. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-CN。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是0。

24. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>和杂芳基。

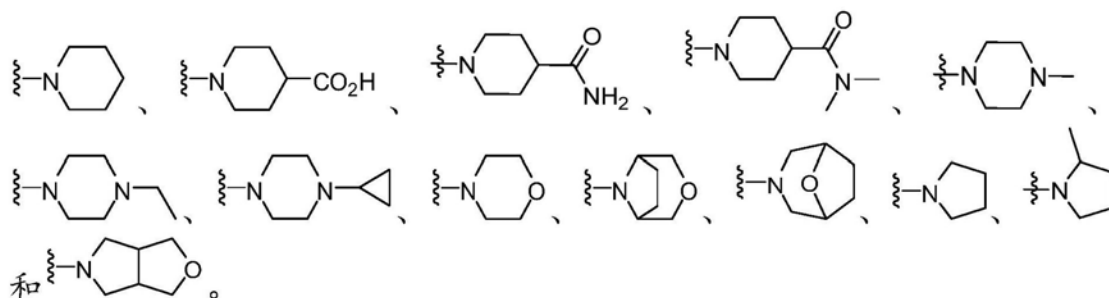
26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。

29. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。

30. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成选自以下的杂环烷基:



31. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-OR<sup>7</sup>。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基。

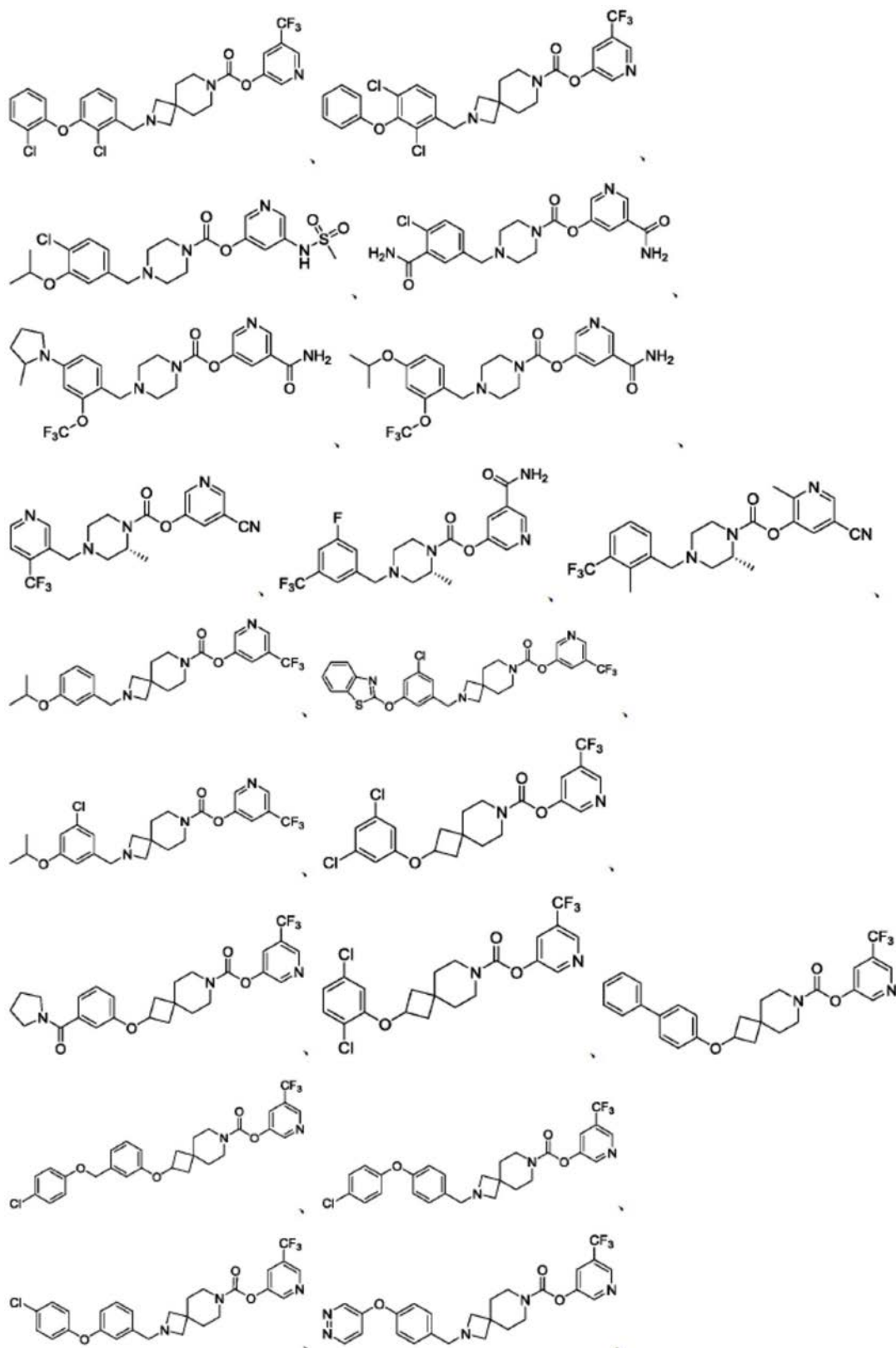
33. 如权利要求1-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和芳基。

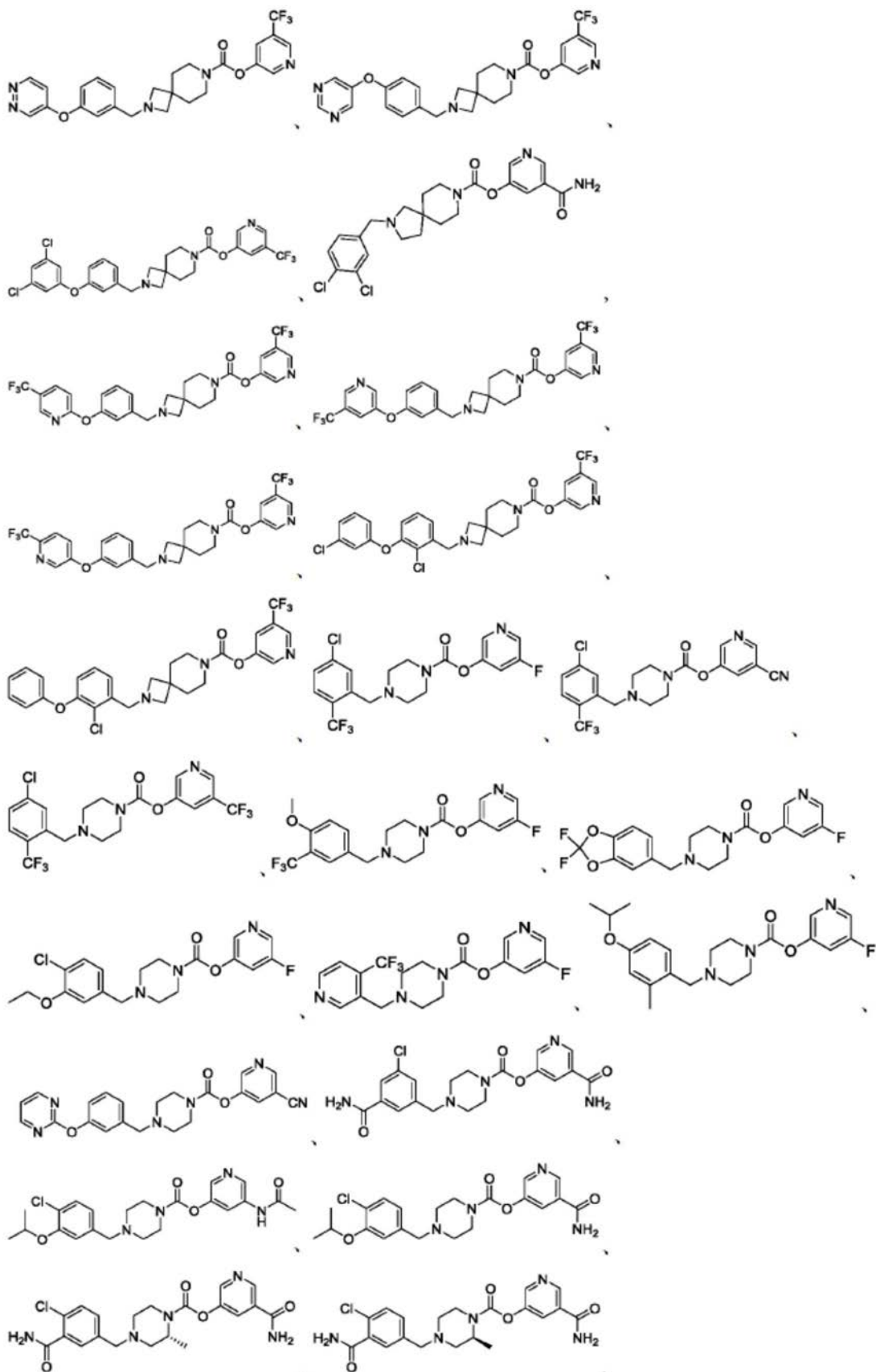
34. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环。

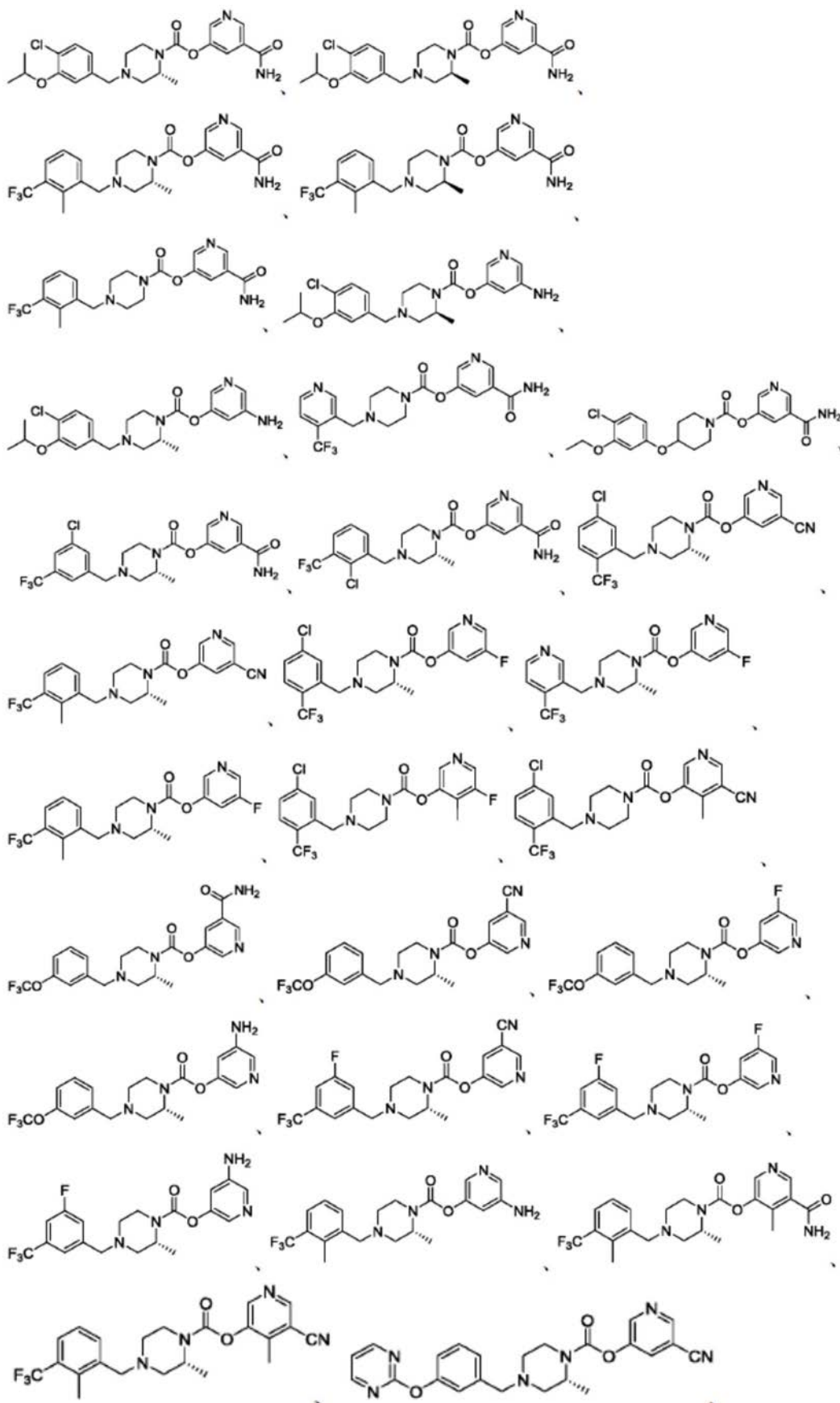
35. 如权利要求34所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>11</sup>是卤素。

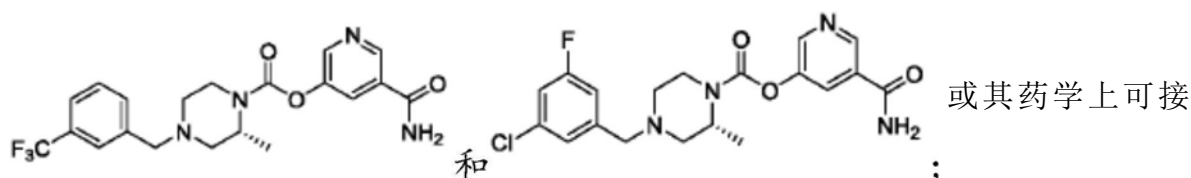
36. 一种化合物, 其选自:











受的盐、溶剂合物或立体异构体。

37. 一种药物组合物, 其包含作为活性成分的有效量的如权利要求1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体; 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

38. 一种治疗有需要的患者的疼痛的方法, 其包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

39. 一种治疗有需要的患者的神经病症的方法, 其包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

40. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体, 其用于治疗患者的疼痛的方法中。

41. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体, 其用于治疗患者的神经病症的方法中。

42. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体, 其用于通过疗法达成的治疗方法中。

## 双重MAGL和FAAH抑制剂

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月13日提交的美国临时申请号62/470,830的权益,所述美国临时申请以引用的方式整体并入本文。

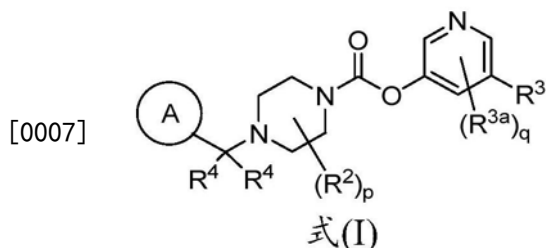
[0003] 发明背景

[0004] 单酰基甘油酯酶(MAGL)是一种负责使神经系统中的内源性大麻素诸如2-AG(2-花生四烯酰基甘油)(一种基于花生四烯酸的脂质)水解的酶。脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)是负责使内源性大麻素诸如花生四烯乙醇胺(anandamide)水解的另一种酶。

### 发明内容

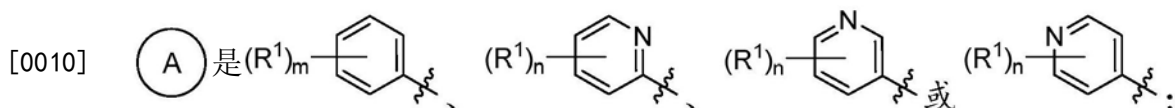
[0005] 本公开提供例如作为MAGL和/或FAAH的调节剂的化合物和组合物以及它们作为药用剂的用途、它们的制备方法和包括所公开化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本公开也提供所公开化合物作为药剂和/或在制造药剂方面的用途,所述药剂用于抑制温血动物诸如人中的MAGL和/或FAAH活性。

[0006] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0009] 其中:



[0011] 各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基-OR<sup>7</sup>、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的 $R^1$ 形成任选被一个或两个 $R^{11}$ 取代的杂环烷基环;

[0012]  $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;

[0013]  $R^3$ 选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0014]  $R^{3a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0015] 各 $R^4$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0016] 各 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;或 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基;

[0017] 各 $R^7$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环

烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0018] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0019] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0020] 各R<sup>11</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0021] 各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0022] m是0、1、2、3、4或5;

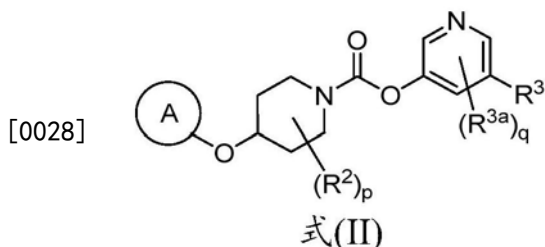
[0023] n是0、1、2或3;

[0024] p是0或1;并且

[0025] q是0或1。

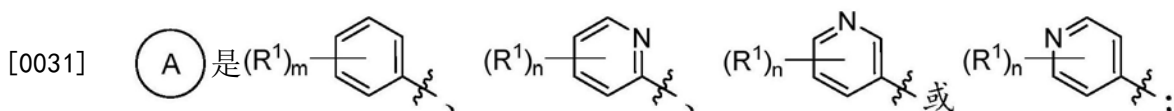
[0026] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>4</sup>是H。

[0027] 在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物:



[0029] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0030] 其中:



[0032] 各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环;

[0033] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

[0034] R<sup>3</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0035] R<sup>3a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0036] 各R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基;

[0037] 各R<sup>7</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0038] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0039] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C

(O)  $R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ;

[0040] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0041] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

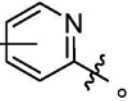
[0042]  $m$ 是0、1、2、3、4或5;

[0043]  $n$ 是0、1、2或3;

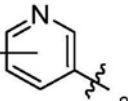
[0044]  $p$ 是0或1;并且

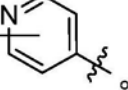
[0045]  $q$ 是0或1。

[0046] 在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $p$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $p$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^2$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的

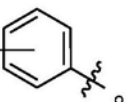
盐、溶剂合物或立体异构体,其中(A)是 $(R^1)_n$ - 在一些实施方案中的是一种式(I)

或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中(A)是

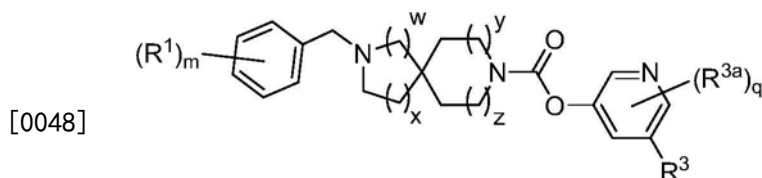
$(R^1)_n$ - 在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的

盐、溶剂合物或立体异构体,其中(A)是 $(R^1)_n$ - 在一些实施方案中的是一种式(I)

或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中

(A)是 $(R^1)_m$ -

[0047] 在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物:



式(III)

[0049] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0050] 其中:

[0051] 各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ ;或两个邻近的 $R^1$ 形成任选被一个或两个 $R^{11}$ 取代的杂环烷基环;

[0052]  $R^3$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ;

[0053]  $R^{3a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0054] 各 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;或 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基;

[0055] 各 $R^7$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0056] 各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

[0057] 各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ;

[0058] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0059] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0060]  $m$ 是0、1、2、3、4或5;

[0061]  $q$ 是0或1;

[0062]  $w$ 是1或2;

[0063]  $x$ 是0或1;

[0064]  $y$ 是0或1;并且

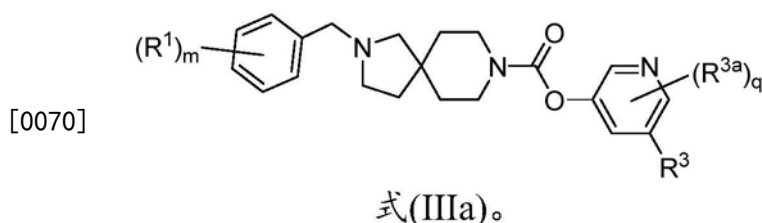
[0065]  $z$ 是0或1;

[0066] 其中当 $y$ 和 $z$ 是0时,那么 $x$ 是1,并且 $w$ 是2;

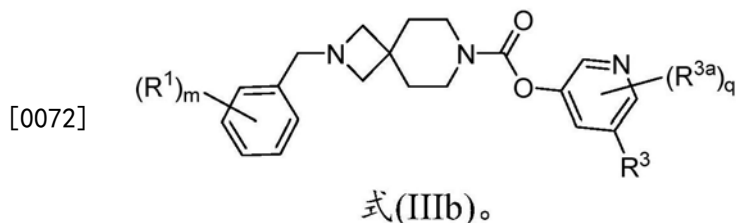
[0067] 当 $y$ 和 $z$ 是1时,那么 $w$ 是1;并且

[0068] 当 $y$ 是1,并且 $z$ 是0,或 $y$ 是0,并且 $z$ 是1时,那么 $x$ 是1。

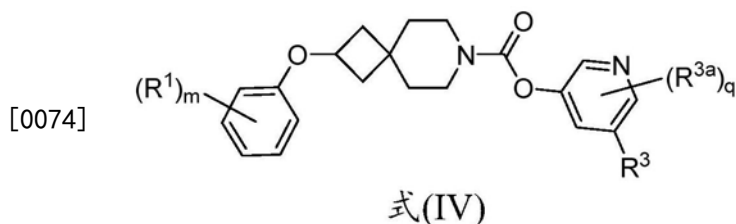
[0069] 在一些实施方案中的是一种具有式(IIIa)的结构的式(III)的化合物:



[0071] 在一些实施方案中的是一种具有式(IIIb)的结构的式(III)的化合物:



[0073] 在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物:



[0075] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体；

[0076] 其中：

[0077] 各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基，其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ ；或两个邻近的 $R^1$ 形成任选被一个或两个 $R^{11}$ 取代的杂环烷基环；

[0078]  $R^3$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ；

[0079]  $R^{3a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0080] 各 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；或 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基；

[0081] 各 $R^7$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0082] 各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基；

[0083] 各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ；

[0084] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基；

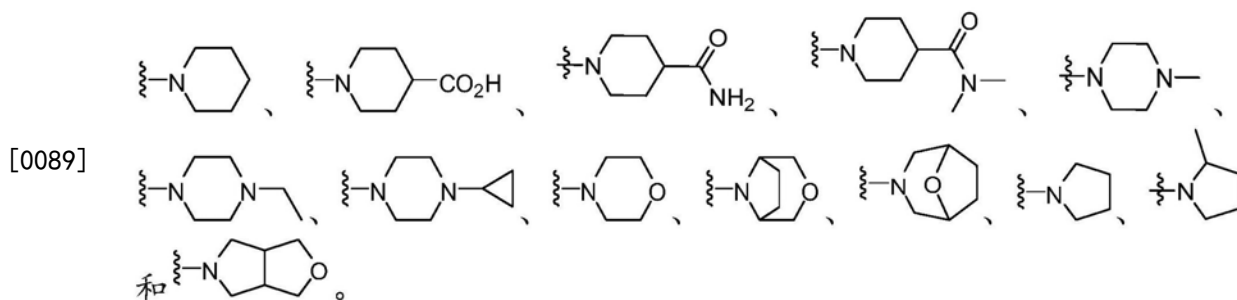
[0085] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；

[0086]  $m$ 是0、1、2、3、4或5；并且

[0087]  $q$ 是0或1。

[0088] 在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $-C(O)NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $q$ 是0。在一些

实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成选自以下的杂环烷基:



[0090] 在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环。在一些实施方案中的是一种式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环,并且各R<sup>11</sup>独立地选自卤素。

[0091] 在另一实施方案中的是一种药物组合物,其包含本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0092] 在另一实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者

施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0093] 在另一实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

## 具体实施方式

[0094] 本公开至少部分地涉及MAGL和/或FAAH的调节剂或抑制剂。举例来说,本文提供能够抑制MAGL和/或FAAH的化合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物是能够抑制MAGL和FAAH的双重抑制剂。

[0095] 除非上下文另外明确规定,否则如本文以及随附权利要求中所用,单数形式“一个(种)”和“这个(种)”包括复数个(种)指示物。因此,举例来说,提及“一种剂”包括复数种所述剂,并且提及“这个细胞”包括提及一个或多个细胞(或复数个细胞)及其等效物。当在本文中将范围用于物理性质诸如分子量或化学性质诸如化学式时,所述范围中的各个范围和特定实施方案的所有组合和子组合都意图被包括。术语“约”在涉及数值或数值范围时意指提及的所述数值或数值范围是在实验变异性内(或在统计实验误差内)的近似值,因此,所述数值或数值范围在所陈述数值或数值范围的1%与15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及相关术语诸如“包含(comprise/comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不意图排除在本文所述的其他某些实施方案例如任何物质组合物、组合物、方法或工艺等的实施方案中可“由所描述特征组成”或“基本上由所描述特征组成”的情况。

[0096] 定义

[0097] 如说明书和随附权利要求中所用,除非相反指定,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0098] 如本文所用,C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>包括C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>...C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>。C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>是指构成它所指定的部分的碳原子的数目(排除任选的取代基)。

[0099] “氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。

[0100] “氰基”是指-CN基团。

[0101] “硝基”是指-NO<sub>2</sub>基团。

[0102] “氧杂基”是指-O-基团。

[0103] “氧代”是指=O基团。

[0104] “硫代基”是指=S基团。

[0105] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0106] “肟基”是指=N-OH基团。

[0107] “烷基”或“亚烷基”是指仅由碳和氢原子组成,不含有不饱和度,具有1至15个碳原子的直链或支链烃链基团(例如C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至6个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至5个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至4个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。在其

他实施方案中,烷基包含1至3个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至2个碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1个碳原子(例如C<sub>1</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2至5个碳原子(例如C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3至5个碳原子(例如C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和1-戊基(正戊基)。烷基通过单键来连接于分子的其余部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则烷基任选被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代、硫代基、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)和-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(其中t是1或2),其中各R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且各R<sup>f</sup>独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0108] “烷氧基”是指通过式-O-烷基的氧原子来键合的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0109] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成,含有至少一个碳-碳双键,并且具有2至12个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含2至4个碳原子。烯基通过单键来连接于分子的其余部分,例如乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则烯基任选被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代、硫代基、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)-R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)和-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(其中t是1或2),其中各R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且各R<sup>f</sup>独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0110] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成,含有至少一个碳-碳三键,具有2至12个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,炔基具有2至4个碳原子。炔基通过单键来连接于分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则炔基任选被以下取代基中的一者或多者取代:卤基、氰基、硝基、氧代、硫代基、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>、-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup>(其中t是1或2)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup>(其中t是1或2)和-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(其中t是1或2),其中各R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且各R<sup>f</sup>独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0111] “芳基”是指通过从环碳原子移除氢原子来由芳族单环或多环烃环体系获得的基团。芳族单环或多环烃环体系仅含有氢和从6个碳原子至18个碳原子的碳,其中环体系中的

至少一个环是完全不饱和的,即根据休克尔理论(Hückel theory),它含有环状离域( $4n+2$ ) $\pi$ 电子体系。由其获得芳基的环体系包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、四氢萘和萘的基团。除非在说明书中另外明确陈述,否则术语“芳基”或前缀“芳”(诸如在“芳烷基”的情况下)意图包括任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的芳基:烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 $t$ 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 $t$ 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 $t$ 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 $t$ 是1或2),其中各 $R^a$ 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选被一个或多个卤基取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,各 $R^b$ 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 $R^c$ 是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0112] “芳基氧基”是指通过式 $-O-$ 芳基的氧原子来键合的基团,其中芳基如上所定义。

[0113] “芳烷基”是指式 $-R^c-$ 芳基的基团,其中 $R^c$ 是如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基的亚烷基链部分任选如上对于亚烷基链所述被取代。芳烷基的芳基部分任选如上对于芳基所述被取代。

[0114] “芳烷基氧基”是指通过式 $-O-$ 芳烷基的氧原子来键合的基团,其中芳烷基如上所定义。

[0115] “芳烯基”是指式 $-R^d-$ 芳基的基团,其中 $R^d$ 是如上定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分任选如上对于芳基所述被取代。芳烯基的亚烯基链部分任选如上对于亚烯基所定义被取代。

[0116] “芳炔基”是指式 $-R^e-$ 芳基的基团,其中 $R^e$ 是如上定义的亚炔基链。芳炔基的芳基部分任选如上对于芳基所述被取代。芳炔基的亚炔基链部分任选如上对于亚炔基链所定义被取代。

[0117] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成,包括稠合环体系或桥接环体系,具有3至15个碳原子的稳定非芳族单环或多环烃基团。在某些实施方案中,环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,环烷基包含5至7个碳原子。环烷基通过单键来连接于分子的其余部分。环烷基是饱和的(即仅含有C-C单键)或部分不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳原子(例如例如 $C_3-C_8$ 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至7个碳原子(例如 $C_3-C_7$ 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至6个碳原子(例如 $C_3-C_6$ 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至5个碳原子(例如 $C_3-C_5$ 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至4个碳原子(例如 $C_3-C_4$ 环烷基)。部分不饱和环烷基也被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则术语“环烷基”意图包括任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的环烷基:烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 $t$

是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中t是1或2) 和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中t是1或2), 其中各 $R^a$ 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选被一个或多个卤基取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 各 $R^b$ 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 $R^c$ 是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0118] “卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0119] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤基取代的如上定义的烷基。

[0120] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟基团取代的如上定义的烷基, 例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基的烷基部分任选如上对于烷基所定义被取代。

[0121] “卤代烷氧基”是指被一个或多个如上定义的卤基取代的如上定义的烷氧基。

[0122] “杂环烷基”是指包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至18元非芳族环基团。除非在说明书中另外明确陈述, 否则杂环烷基是单环、双环、三环或四环环体系, 其包括稠合环体系、螺环体系或桥接环体系。杂环烷基中的杂原子任选被氧化。如果存在, 那么一个或多个氮原子任选被季铵化。杂环烷基是部分或完全饱和的。在一些实施方案中, 杂环烷基通过一个或多个环的任何原子来连接至分子的其余部分。所述杂环烷基的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另外明确陈述, 否则术语“杂环烷基”意图包括任选被一个或多个选自以下的取代基取代的如上定义的杂环烷基: 烷基、烯基、炔基、卤基、氟烷基、氧代、硫代基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中t是1或2) 和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中t是1或2), 其中各 $R^a$ 独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 各 $R^b$ 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 $R^c$ 是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0123] “杂芳基”是指由包含1至17个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5至18元芳族环基团获得的基团。如本文所用, 杂芳基是单环、双环、三环或四环环体系, 其中所述环体系中的至少一个环是完全不饱和的, 即根据休克尔理论, 它含有环状离域  $(4n+2)\pi$  电子体系。杂芳基包括稠合环体系或桥接环体系。杂芳基中的杂原子任选被氧化。如果存在, 那么一个或多个氮原子任选被季铵化。杂芳基通过一个或多个环的任何原子来连接于分子的其余部分。除非在说明书中另外明确陈述, 否则术语“杂芳基”意图包括任选被一个或多个选自以下的取代基取代的如上定义的杂芳基: 烷基、烯基、炔基、卤基、卤代烷基、氧代、硫代基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S$

(O)  $tR^a$  (其中  $t$  是 1 或 2)、 $-R^b-S$  (O)  $tOR^a$  (其中  $t$  是 1 或 2)、 $-R^b-S$  (O)  $tR^a$  (其中  $t$  是 1 或 2) 和  $-R^b-S$  (O)  $tN(R^a)_2$  (其中  $t$  是 1 或 2), 其中各  $R^a$  独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 各  $R^b$  独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且  $R^c$  是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0124] “N-杂芳基”是指如上定义的杂芳基, 其含有至少一个氮, 并且其中所述杂芳基与分子的其余部分的连接点通过所述杂芳基中的氮原子来达成。N-杂芳基任选如上对于杂芳基所述被取代。

[0125] “C-杂芳基”是指如上定义的杂芳基, 并且其中所述杂芳基与分子的其余部分的连接点通过所述杂芳基中的碳原子来达成。C-杂芳基任选如上对于杂芳基所述被取代。

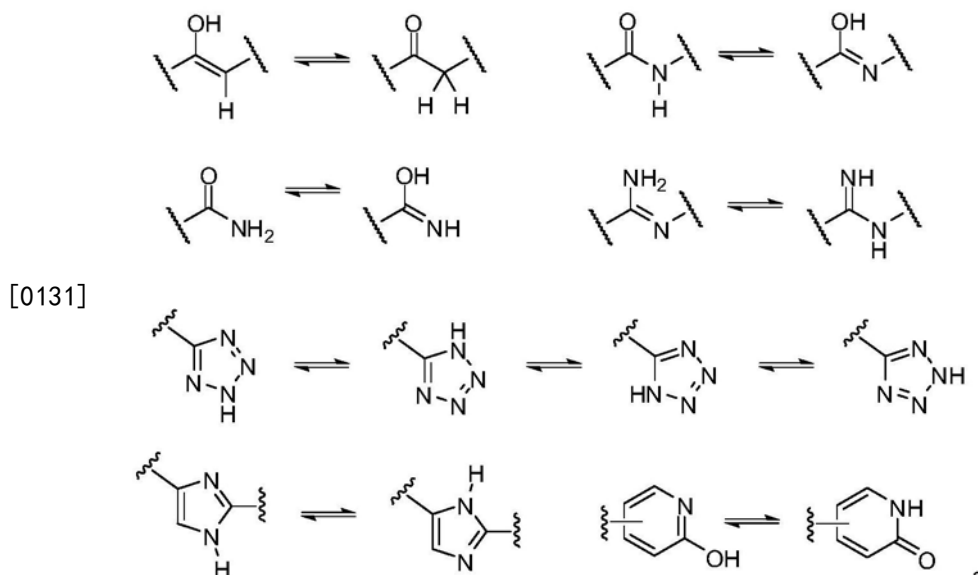
[0126] “杂芳基氧基”是指通过式  $-O-$  杂芳基的氧原子来键合的基团, 其中杂芳基如上所定义。

[0127] “杂芳基烷基”是指式  $-R^c-$  杂芳基的基团, 其中  $R^c$  是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基, 那么杂芳基任选在氮原子处连接于烷基。杂芳基烷基的亚烷基链任选如上对于亚烷基链所定义被取代。杂芳基烷基的杂芳基部分任选如上对于杂芳基所定义被取代。

[0128] “杂芳基烷氧基”是指通过式  $-O-R^c-$  杂芳基的氧原子来键合的基团, 其中  $R^c$  是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基, 那么杂芳基任选在氮原子处连接于烷基。杂芳基烷氧基的亚烷基链任选如上对于亚烷基链所定义被取代。杂芳基烷氧基的杂芳基部分任选如上对于杂芳基所定义被取代。

[0129] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心, 因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式, 其就绝对立体化学而言被定义为 (R)-或 (S)-。除非另外陈述, 否则意图本文公开的化合物的所有立体异构形式都由本公开所涵盖。当本文所述的化合物含有烯双键时, 并且除非另外指定, 否则意图本公开包括 E 几何异构体与 Z 几何异构体两者 (例如顺式或反式)。同样, 所有可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式以及所有互变异构形式也都意图被包括。术语“几何异构体”是指烯双键的 E 或 Z 几何异构体 (例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体, 诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0130] “互变异构体”是指其中质子有可能从分子的一个原子向同一分子的另一原子移动分子。在某些实施方案中, 本文呈现的化合物以互变异构体形式存在。在其中有可能发生互变异构的情况下, 将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素, 包括物理状态、温度、溶剂和 pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0132] “任选”或“任选地”意指随后描述的事件或状况可发生或可不发生,并且描述包括事件或状况发生时的情况和不发生事件或状况所处的情况。举例来说,“任选取代的芳基”意指芳基经取代或未经取代,并且描述包括经取代的芳基与不具有取代的芳基两者。

[0133] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐与碱加成盐两者。任一本文所述的吡唑化合物的药学上可接受的盐都意图涵盖任何和所有药学上适合的盐形式。本文所述的化合物的优选药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0134] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质,在生物学方面或在其他方面并非不合需要,并且用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等所形成的那些盐。也包括用有机酸所形成的盐,所述有机酸诸如脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐等。也涵盖氨基酸的盐诸如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如 Berge S.M.等,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19 (1997))。碱性化合物的酸加成盐通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0135] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质,在生物学方面或在其他方面并非不合需要的那些盐。这些盐由向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐用金属或胺诸如碱金属和碱土金属或有机胺来形成。由无机碱获得的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。由有机碱获得的盐包括但不限于以下各物的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的经取代胺的经取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、

三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因 (caffeine)、普鲁卡因 (procaine)、N,N-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因 (chloroprocaine)、海卓胺 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基还原葡萄糖胺、可可碱 (theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见Berge等(上文)。

[0136] 对于治疗性使用,本发明化合物的盐是其中反离子是药学上可接受的那些。然而,非药学上可接受的酸和碱的盐也可例如适用于制备或纯化药学上可接受的化合物。无论是否是药学上可接受,所有盐都包括在本发明的范围内。

[0137] 如本文所用的术语“加成盐”或“盐”也意图包括本发明的化合物以及其(非溶剂合)盐能够形成的溶剂合物。所述溶剂合物是例如水合物、醇合物例如甲醇合物、乙醇合物、丙醇合物等。优选的是药学上可接受的溶剂合物。因此,本发明也涵盖如本文指定的化合物的药学上可接受的溶剂合物。

[0138] 本发明化合物可以N-氧化物形式存在。N-氧化物形式意图包括其中一个或若干个氮原子被氧化以获得所谓N-氧化物的本发明化合物。式(I)的化合物可遵循本领域已知的用于使三价氮转化成它的N-氧化物形式的程序来被转化成相应N-氧化物形式。所述N-氧化反应可通常通过使式(I)的起始物质与适当的有机或无机过氧化物反应来进行。适当的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物,例如过氧化钠、过氧化钾;适当有机过氧化物可包括过氧酸诸如像苯甲过氧酸或卤基取代的苯甲过氧酸例如3-氯苯甲过氧酸、过氧链烷酸例如过氧乙酸、烷基氢过氧化物例如叔丁基氢过氧化物。适合的溶剂是例如水、低级醇例如乙醇等、烃例如甲苯、酮例如2-丁酮、卤化烃例如二氯甲烷、以及所述溶剂的混合物。

[0139] 本发明化合物可以季铵形式存在。术语“季铵”定义的是本发明化合物能够通过本发明化合物的碱性氮与适当季铵化剂之间的反应来形成的季铵盐,所述季铵化剂诸如像任选取代的烷基卤化物、芳基卤化物或芳基烷基卤化物,例如甲基碘化物或苯甲基碘化物。也可使用具有适合离去基团的其他反应物,诸如三氟甲烷磺酸烷基酯、甲烷磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季铵具有带正电荷的氮。药学上可接受的反离子包括氯离子、溴离子、碘离子、三氟乙酸根离子和乙酸根离子。所选反离子可使用离子交换树脂来引入。

[0140] 应了解本发明化合物可具有金属结合、螯合、络合物形成性质,因此,可以金属络合物或金属螯合物形式存在。本发明化合物的所述金属化衍生物意图包括在本发明的范围内。

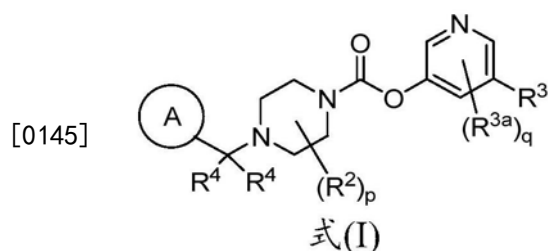
[0141] 如本文所用,“治疗(treatment/treating)”或“缓和”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指用于获得有益或所需结果,包括但不限于治疗益处和/或防治益处的方法。就“治疗益处”来说,其意指根除或改善所治疗的潜伏病症。此外,治疗益处通过根除或改善一种或多种与潜伏病症相关的生理症状以使在患者中观察到改进来实现,尽管患者仍然受潜伏病症折磨。对于防治益处,向处于发展特定疾病的风险下的患者,或向报告疾病的一种或多种生理症状的患者施用组合物,尽管尚未对这个疾病进行诊断。

[0142] 化合物

[0143] 本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物是MAGL和/或FAAH的抑制剂。在一些实施方案中,化合物是MAGL的抑制剂。在一些实施方案中,化合物是FAAH

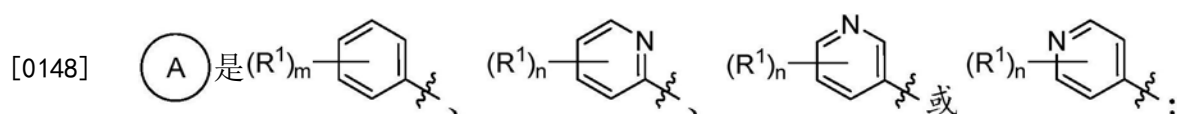
的抑制剂。在一些实施方案中,化合物是MAGL和FAAH的抑制剂。本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物和包含这些化合物的组合物适用于治疗疼痛或神经病症。

[0144] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物:



[0146] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0147] 其中:



[0149] 各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环;

[0150] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

[0151] R<sup>3</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0152] R<sup>3a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0153] 各R<sup>4</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0154] 各R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基;

[0155] 各R<sup>7</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0156] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0157] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0158] 各R<sup>11</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0159] 各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0160] m是0、1、2、3、4或5;

[0161] n是0、1、2或3;

[0162] p是0或1;并且

[0163] q是0或1。

[0164] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各R<sup>4</sup>是H。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受

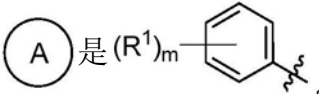
的盐、溶剂合物或立体异构体,其中一个 $R^4$ 是H,并且一个 $R^4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中一个 $R^4$ 是H,并且一个 $R^4$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中一个 $R^4$ 是H,并且一个 $R^4$ 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中一个 $R^4$ 是H,并且一个 $R^4$ 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中一个 $R^4$ 是H,并且一个 $R^4$ 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中各 $R^4$ 是 $-CH_3$ 。

[0165] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是0。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且 $R^2$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且 $R^2$ 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且 $R^2$ 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且 $R^2$ 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0166] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是0。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且 $R^{3a}$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q

是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0167] 在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

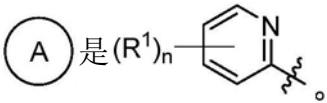
立体异构体,其中  在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其

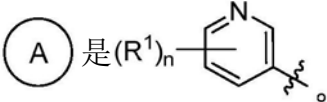
药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自


以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1， $R^1$ 是 $-OR^7$ ，并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶，任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3。在一些实施方案中的是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-$

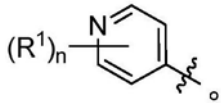
$\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体, $m$ 是3,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ ,并且各 $\text{R}^7$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}$ - $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ ,并且各 $\text{R}^7$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。

[0168] 在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

立体异构体,其中  在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其

药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中  在一些实施方案

中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中  是

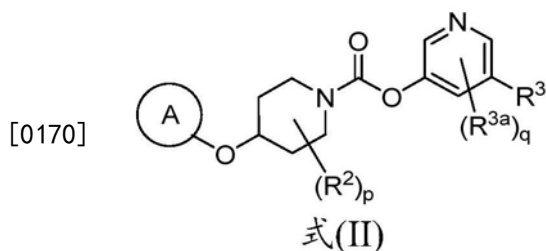
 在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂

合物或立体异构体,其中 $n$ 是0。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $\text{F}$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $\text{Cl}$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $\text{R}^1$ 是 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。在一

些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>3-8</sub>环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>,并且R<sup>7</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SF<sub>5</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SR<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>

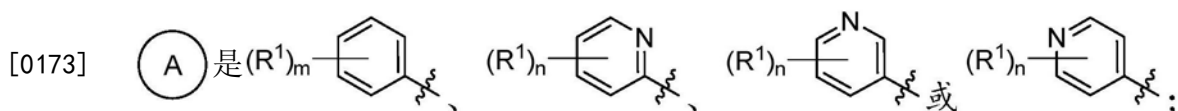
环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ ,并且各 $\text{R}^7$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和 $-\text{OR}^7$ ,并且各 $\text{R}^7$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0169] 在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物:



[0171] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0172] 其中:



[0174] 各 $\text{R}^1$ 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ;或两个邻近的 $\text{R}^1$ 形成任选被一个或两个 $\text{R}^{11}$ 取代的杂环烷基环;

[0175]  $\text{R}^2$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0176]  $\text{R}^3$ 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ;

[0177]  $\text{R}^{3a}$ 选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基;

[0178] 各 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基;或 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $\text{R}^{10}$ 取代的杂环烷基;

[0179] 各 $\text{R}^7$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基

团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0180] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0181] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0182] 各R<sup>11</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0183] 各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0184] m是0、1、2、3、4或5;

[0185] n是0、1、2或3;

[0186] p是0或1;并且

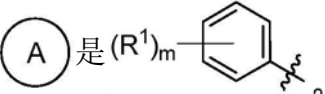
[0187] q是0或1。

[0188] 在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是0。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且R<sup>2</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且R<sup>2</sup>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且R<sup>2</sup>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中p是1,并且R<sup>2</sup>是-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0189] 在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-C(O)NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-NHC(O)CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是0。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且R<sup>3a</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且R<sup>3a</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

立体异构体,其中q是1,并且R<sup>3a</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0190] 在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

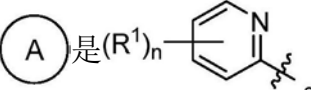
立体异构体,其中  是 (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> 在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或

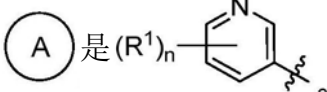
其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是0。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是F。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是Cl。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-C≡CH。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>3-8</sub>环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮


一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1， $R^1$ 是 $-OR^7$ ，并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶，任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷

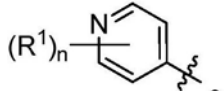
基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,m是3,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。

[0191] 在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

立体异构体,其中  在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其

药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中  在一些实施方案

中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中  是

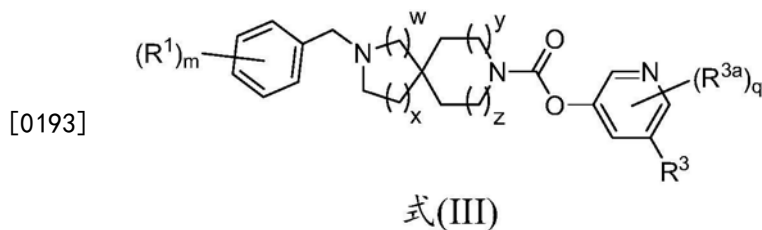
 在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂

合物或立体异构体,其中n是0。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是F。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是Cl。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并

且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-OR^7$ ,并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤

素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0192] 在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物:



[0194] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0195] 其中:

[0196] 各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基;

[0197] R<sup>3</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0198] R<sup>3a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0199] 各R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基;

[0200] 各R<sup>7</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0201] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0202] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C

(O)  $R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ;

[0203] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0204] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0205]  $m$ 是0、1、2、3、4或5;

[0206]  $q$ 是0或1;

[0207]  $w$ 是1或2;

[0208]  $x$ 是0或1;

[0209]  $y$ 是0或1;并且

[0210]  $z$ 是0或1;

[0211] 其中当 $y$ 和 $z$ 是0时,那么 $x$ 是1,并且 $w$ 是2;

[0212] 当 $y$ 和 $z$ 是1时,那么 $w$ 是1;并且

[0213] 当 $y$ 是1,并且 $z$ 是0,或 $y$ 是0,并且 $z$ 是1时,那么 $x$ 是1。

[0214] 在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $y$ 是1, $z$ 是1, $w$ 是1,并且 $x$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $y$ 是1, $z$ 是1, $w$ 是1,并且 $x$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $y$ 是1, $z$ 是0, $w$ 是1,并且 $x$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $y$ 是1, $z$ 是0, $w$ 是2,并且 $x$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $y$ 是0, $z$ 是0, $w$ 是2,并且 $x$ 是1。

[0215] 在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是卤素。

在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0216] 在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是0。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $F$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $Cl$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形

成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1， $R^1$ 是 $-OR^7$ ，并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是1，并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶，任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是2，各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ，并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $m$ 是3，并且各 $R^1$ 独立

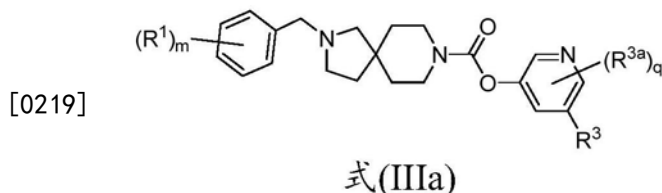
地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,m是3,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。

[0217] 在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是0。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是F。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是Cl。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-C≡CH。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>3-8</sub>环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并

且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>,并且R<sup>7</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-0-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SF<sub>5</sub>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SR<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的

是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0218] 在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物:



[0220] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0221] 其中:

[0222] 各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环;

[0223] R<sup>3</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0224] R<sup>3a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0225] 各R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基;

[0226] 各R<sup>7</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0227] 各R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基和杂芳基;

[0228] 各R<sup>10</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0229] 各R<sup>11</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0230] 各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0231] m是0、1、2、3、4或5;并且

[0232] q是0或1。

[0233] 在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中R<sup>3</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物

或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-C(O)NH_2$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0234] 在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种

式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-OR^7$ ,并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂

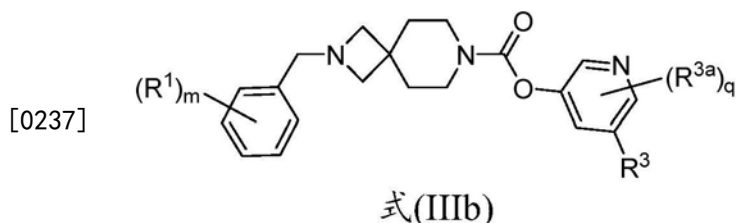
合物或立体异构体,其中m是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、- $NR^5R^6$ 、- $OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、- $NR^5R^6$ 、- $OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、- $NR^5R^6$ 、- $OR^7$ 、- $SO_2R^{12}$ 、- $SF_5$ 、- $SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、- $NR^5R^6$ 和- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。

[0235] 在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、- $NR^5R^6$ 、- $OR^7$ 、- $SO_2R^{12}$ 、- $SF_5$ 、- $SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、- $NR^5R^6$ 和- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,

其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-C≡CH。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>3-8</sub>环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>,并且R<sup>7</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SF<sub>5</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是-SR<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的

化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且R<sup>1</sup>选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0236] 在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物:



[0238] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体;

[0239] 其中:

[0240] 各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基,其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;或两个邻近的R<sup>1</sup>形成任选被一个或两个R<sup>11</sup>取代的杂环烷基环;

[0241] R<sup>3</sup>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0242] R<sup>3a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0243] 各R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基;或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基;

[0244] 各 $R^7$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0245] 各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

[0246] 各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

[0247] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0248] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0249] m是0、1、2、3、4或5;并且

[0250] q是0或1。

[0251] 在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-CN。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-C(O)NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是-NHC(O)CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且 $R^{3a}$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中q是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0252] 在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且 $R^1$ 选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基-OR<sup>7</sup>、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和-

OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是F。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是Cl。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CN。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-C≡CH。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是C<sub>3-8</sub>环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个R<sup>10</sup>取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、卤素、氧代、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的R<sup>10</sup>取代的杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,R<sup>1</sup>是-OR<sup>7</sup>,并且R<sup>7</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-OCH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中m是1,并且R<sup>1</sup>是-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>。在一些实施方案中的是一种式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

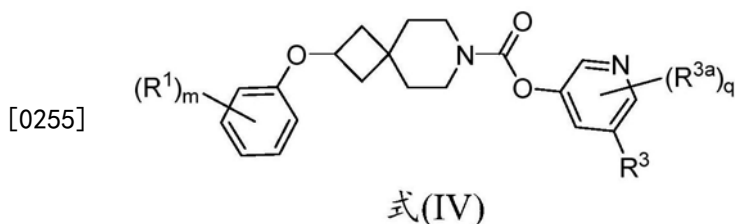
立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,

其中m是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。

[0253] 在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是0。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环

烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1, $R^1$ 是 $-OR^7$ ,并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0254] 在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物:



[0256] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体；

[0257] 其中：

[0258] 各 $R^1$ 独立地选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基-OR<sup>7</sup>、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-SF<sub>5</sub>、-SR<sup>8</sup>、芳基和杂芳基，其中芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>；或两个邻近的 $R^1$ 形成任选被一个或两个 $R^{11}$ 取代的杂环烷基环；

[0259]  $R^3$ 选自卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>；

[0260]  $R^{3a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0261] 各 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；或 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基；

[0262] 各 $R^7$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0263] 各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、芳基和杂芳基；

[0264] 各 $R^{10}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>和-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>；

[0265] 各 $R^{11}$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0266] 各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；

[0267] m是0、1、2、3、4或5；并且

[0268] q是0或1。

[0269] 在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-CN。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-CH<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中 $R^3$ 是-C(O)NH<sub>2</sub>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或

其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $R^3$ 是 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $q$ 是1,并且 $R^{3a}$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0270] 在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是0。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同

它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1, $R^1$ 是 $-OR^7$ ,并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂

芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是2,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $m$ 是3,各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ ,并且各 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和杂环烷基。

[0271] 在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是0。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是F。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是Cl。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CN$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,

并且 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成任选被一个或两个 $R^{10}$ 取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成未取代的杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-NR^5R^6$ ,并且 $R^5$ 和 $R^6$ 连同它们所连接的氮一起形成被一个或两个独立地选自以下的 $R^{10}$ 取代的杂环烷基: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1, $R^1$ 是 $-OR^7$ ,并且 $R^7$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ - $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SO_2R^{12}$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SF_5$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是 $-SR^8$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 是任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代的杂芳基:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是1,并且 $R^1$ 选自噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶,任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是2。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷基- $OR^7$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中 $n$ 是2,并且各 $R^1$ 独立地选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中的是一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体

异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>7</sup>、噻唑、吡嗪、嘧啶和吡啶。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,并且各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是2,各R<sup>1</sup>独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-OR<sup>7</sup>,并且各R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和杂环烷基。在一些实施方案中的是一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中n是3。

[0272] 本文提供的其他实施方案包括一个或多个以上阐述的特定实施方案的组合。

[0273] 在一些实施方案中,本文公开的化合物是实施例1-86中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0274] 化合物的制备

[0275] 本文所述的反应中使用的化合物根据已知有机合成技术,从可商购获得的化学物质和/或从化学文献中所述的化合物起始来制备。“可商购获得的化学物质”从标准商业来源获得,所述来源包括Acros Organics (Geel,Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville,IL)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Combi-blocks (San Diego,CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、eMolecules (San Diego,CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Matrix Scientific, (Columbia,SC)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant,SC)、Spectrum Chemicals (Gardena,CA)、Sundia Meditech, (Shanghai,China)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville,MD) 和WuXi (Shanghai,China)。

[0276] 详述适用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的适合参考书籍和专著包括例如“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley& Sons, Inc., New York; S.R. Sandler等, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New

York, 1992。详述适用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的额外适合参考书籍和专著包括例如Fuhrhop, J.和Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", 第二修订增补版(1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 第4版(1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编者) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 第7版(2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 在8卷中; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley&Sons, 在超过55卷中; 以及"Chemistry of Functional Groups" John Wiley&Sons, 在73卷中。

[0277] 特定和类似反应物也通过由美国化学学会的化学文摘服务社 (Chemical Abstract Service of the American Chemical Society) 制定的已知化学物质索引来鉴定, 所述索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中获得, 以及可通过在线数据库来获得 (对于更多细节, 可联系华盛顿哥伦比亚特区的美国化学学会 (American Chemical Society, Washington, D.C.))。目录中的已知但不可商购获得的化学物质任选通过定制化学合成机构来制备, 其中许多标准化学物质供应机构 (例如以上所列的那些) 提供定制合成。用于制备和选择本文所述的化合物的药物盐的一参考书目是 P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0278] 本文公开的化合物的其他形式

[0279] 异构体

[0280] 此外, 在一些实施方案中, 本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中, 本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文呈现的化合物包括所有顺式、反式、顺、反、反式 (entgegen) (E) 和顺式 (zusammen) (Z) 异构体以及其相应混合物。在一些情况下, 化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括在本文所述的结构式内的所有可能互变异构体。在一些情况下, 本文所述的化合物具有一个或多个手性中心, 并且各中心以 R 构型或 S 构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式以及其相应混合物。在本文提供的化合物和方法的额外实施方案中, 由单一制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物适用于本文所述的应用。在一些实施方案中, 本文所述的化合物通过对外消旋混合物进行手性色谱拆分来制备成光学纯对映异构体。在一些实施方案中, 本文所述的化合物通过以下方式来制备成它们的个别立体异构体: 使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映

异构化合物,分离非对映异构体,以及回收光学纯对映异构体。在一些实施方案中,可分离络合物是优选的(例如结晶非对映异构盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等),并且通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱法,或优选通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,接着通过不导致外消旋化的任何实用手段来回收光学纯对映异构体以及拆分剂。

#### [0281] 经标记的化合物

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的经同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用所述经同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用所述经同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括经同位素标记的化合物,若非存在以下事实,所述经同位素标记的化合物与本文叙述的那些化合物相同:一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中所见的原子质量或质量数的原子替换。并入本文所述的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。含有以上提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、水合物或衍生物在本发明的范围内。某些经同位素标记的化合物,例如向其中并入诸如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的放射性同位素的那些,适用于药物和/或底物组织分布测定中。氚化(即 $^3\text{H}$ )和碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )同位素由于它们易于制备和可检测而是特别优选的。此外,用重同位素诸如氘(即 $^2\text{H}$ )进行取代会产生由较大代谢稳定性所致的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低。在一些实施方案中,经同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、水合物或衍生物通过任何适合的方法来制备。

[0283] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段来标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

#### [0284] 药学上可接受的盐

[0285] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用所述药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用所述药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0286] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在最终分离和纯化本文所述的化合物期间原位制备,或通过单独使呈它的游离形式的纯化化合物与适合酸或碱反应,以及分离由此形成的盐来制备。

#### [0287] 溶剂合物

[0288] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂合物的形式存在。在一些实施方案中是通过施用所述溶剂合物来治疗疾病的方法。本文进一步描述通过以药物组合物形式施用所述溶剂合物来治疗疾病的方法。

[0289] 溶剂合物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且在一些实施方案中,在结晶过程期间与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等一起来形成。当溶剂是水时,形成水合

物,或当溶剂是醇时,形成醇合物。本文所述的化合物的溶剂合物在本文所述的过程期间方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物通过使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,从水性/有机溶剂混合物进行重结晶来方便地制备。此外,本文提供的化合物以未溶合形式以及溶合形式存在。一般来说,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶合形式被视为等效于未溶合形式。

#### [0290] 前药

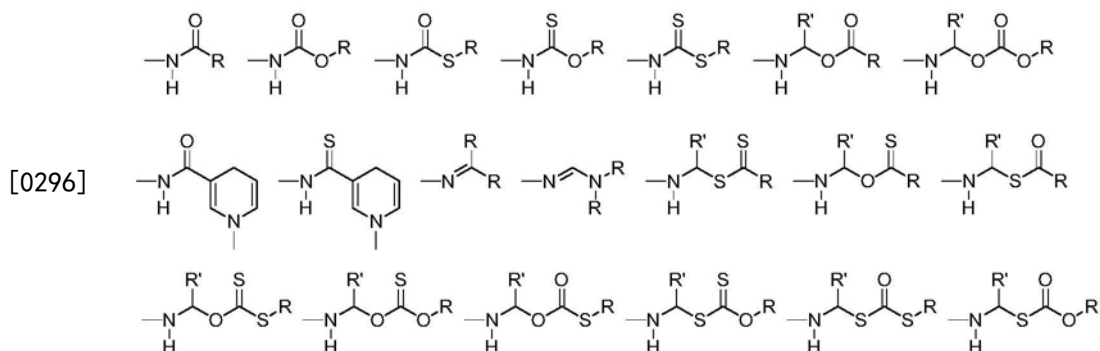
[0291] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以前药形式存在。本文进一步描述通过施用所述前药来治疗疾病的方法。本文也描述通过以药物组合物形式施用所述前药来治疗疾病的方法。

[0292] 在一些实施方案中,前药包括以下化合物:其中氨基酸残基或两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键来共价接合于本文所述的化合物的游离氨基、羟基或羧基团。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,并且也包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。在其他实施方案中,前药包括以下化合物:其中核酸残基或两个或更多个(例如两个、三个或四个)核酸残基的寡核苷酸共价接合于本文所述的化合物。

[0293] 本文所述的化合物的药学上可接受的前药也包括包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰基氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼希碱(N-Mannich base)、希夫碱(Schiff base)、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。在一些实施方案中,使具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物转化成前药。举例来说,使游离羧基衍生成酰胺或烷基酯。在某些情况下,这些前药部分全都并有包括但不限于醚、胺和羧酸官能基的基团。

[0294] 羟基前药包括酯,诸如但不限于酰基氧基烷基(例如酰基氧基甲基、酰基氧基乙基)酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含有二硫键的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半丁二酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲基氧基羰基,如 Advanced Drug Delivery Reviews 1996,19,115中所概述。

[0295] 胺衍生前药包括但不限于以下基团和基团的组合:



[0297] 以及磺酰胺和膦酰胺。

[0298] 在某些情况下,任何芳族环部分上的位点都易经受各种代谢反应,因此,在芳族环结构上并有适当取代基会使这个代谢路径减少、最小化或消除。

[0299] 药物组合物

[0300] 在某些实施方案中,如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物以纯化学物质的形式施用。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物与基于所选施用途径和标准药物规范加以选择的药学上适合或可接受载体(在本文中也称为药学上适合的(或可接受的)赋形剂、生理上适合的(或可接受的)赋形剂、或生理上适合的(或可接受的)载体)组合,所述规范如例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA (2005))中所述。

[0301] 因此,本文提供一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体可与组合物的其他成分相容,并且不对组合物的接受者(即受试者)有害,那么载体(或赋形剂)是可接受的或适合的。

[0302] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0303] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0304] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0305] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0306] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0307] 一个实施方案提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0308] 另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐组成。另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(II)的化合物或其药学上可接受的盐组成。另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(III)的化合物或其药学上可接受的盐组成。另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐组成。另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐组成。另一实施方案提供一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的赋形剂和式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐组成。

[0309] 在某些实施方案中,如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物是大致上纯的,因为它含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其他有机小分子,诸如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染中间体或副产物。

[0310] 这些药物组合物包括适于口服、经直肠、经表面、经颊、胃肠外(例如皮下、肌肉内、真皮内或静脉内)、经阴道、经眼或以气雾剂形式施用的那些。

[0311] 示例性药物组合物以例如呈固体、半固体或液体形式的药物制剂形式使用,所述药物制剂包括作为活性成分的一种或多种所公开的化合物与适于外部、经肠或胃肠外施加

的有机或无机载体或赋形剂混合。在一些实施方案中,活性成分例如与用于片剂、丸粒、胶囊、栓剂、溶液、乳液、混悬液和适于使用的任何其他形式的常用无毒药学上可接受的载体混配。活性目标化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需作用的量包括在药物组合物中。

[0312] 在用于制备固体组合物诸如片剂的一些实施方案中,使主要活性成分与药物载体例如常规制片成分诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶以及其他药物稀释剂例如水混合,以形成含有所公开的化合物或其无毒药学上可接受的盐的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物提及为均质时,其意指活性成分均匀分散在整个组合物中,以致组合物易于被再分成同等有效的单位剂型诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0313] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣片、粉剂、颗粒剂等)中,主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体混合,所述载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下中的任一者:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如像羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收加速剂,诸如季铵化合物;(7)湿润剂,诸如像多库酯钠(docusate sodium)、鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,类似类型的固体组合物也在使用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中用作填充剂。

[0314] 在一些实施方案中,片剂通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。在一些实施方案中,压制片剂使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。在一些实施方案中,模制片剂通过在适合机器中模制湿润的主题组合物与惰性液体稀释剂的混合物来制备。在一些实施方案中,片剂和其他固体剂型诸如糖衣片、胶囊、丸剂和颗粒剂用包衣和外壳刻痕或制备,诸如肠溶性包衣和其他包衣。

[0315] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液、以及粉剂。用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除主题组合物之外,在一些实施方案中,液体剂型也含有惰性稀释剂,诸如像水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0316] 在一些实施方案中,除主题组合物之外,混悬液也可含有混悬剂,如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0317] 在一些实施方案中,用于经直肠或经阴道施用的制剂以栓剂形式呈现,其通过使

主题组合物与一种或多种适合的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐,并且在室温下是固体,但在体温下是液体,因此,将在体腔中熔融,并且释放活性剂。

[0318] 用于经皮施用主题组合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴片和吸入剂。在一些实施方案中,在无菌条件下使活性组分与药学上可接受的载体,以及根据需要与任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0319] 在一些实施方案中,除主题组合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂也含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0320] 在一些实施方案中,除主题组合物之外,粉剂和喷雾剂也含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾剂另外含有惯用推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃,诸如丁烷和丙烷。

[0321] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制用于眼部施用的滴眼剂。

[0322] 或者,本文公开的组合物和化合物通过气雾剂来施用。这通过制备含有化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体粒子来实现。在一些实施方案中,使用非水性(例如氟碳化合物推进剂)混悬液。在一些实施方案中,使用声波喷雾器,因为它们使药剂向剪切力的暴露最小,所述暴露会导致主题组合物中含有的化合物降解。通常,水性气雾剂通过连同常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制主题组合物的水性溶液或混悬液来制备。载体和稳定剂随特定主题组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温(Tween)、普洛尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、无害蛋白质如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸诸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气雾剂通常从等张溶液制备。

[0323] 适于胃肠外施用的药物组合物包含主题组合物与一种或多种以下各物的组合:药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液、或就在使用之前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂,在一些实施方案中,所述各物含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、致使制剂与预定接受者的血液等张的溶质、或混悬剂或增稠剂。

[0324] 用于药物组合物中的适合的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合的混合物、植物油诸如橄榄油、以及可注射有机酯诸如油酸乙酯、和环糊精。适当的流动性例如通过使用包覆物质诸如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂来维持。

[0325] 也涵盖经肠药物制剂,其包括其所公开的化合物、肠溶性物质和药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶性物质是指大致上不溶于胃的酸性环境中,并且显著可溶于在特定pH下的肠液中的聚合物。小肠是胃肠道(肠)的在胃与大肠之间的部分,并且包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH是约5.5,空肠的pH是约6.5,并且回肠末端的pH是约7.5。因此,肠溶性物质不可溶的,例如直至pH是约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示例性肠溶性物质包括乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯(PVAP)、乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、乙酸偏苯三甲酸纤维素、丁二酸羟丙基甲基纤维素、乙酸丁二酸纤维素、乙酸六氢邻苯二甲酸纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸顺丁烯二酸纤维

素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物,甲基乙烯基醚和顺丁烯二酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯化三甲铵丙烯酸乙酯共聚物,天然树脂诸如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂松香,以及若干可商购获得的肠溶性分散体系(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。以上物质各自的溶解性是已知的,或可易于在体外确定。

[0326] 视患者(例如人)状况即疾病的阶段、总体健康状况、年龄以及其他因素而定,包含至少一种如本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物的组合物的剂量有差异。

[0327] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量以及适合的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者的疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式和施用的方法的因素决定。一般来说,适当剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或防治益处(例如改进的临床效果,诸如更频繁的完全或部分缓解、或更久的无疾病和/或总体存活期、或减轻症状严重性)的量提供组合物。最优剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。在一些实施方案中,最优剂量取决于患者的身体质量、重量或血容量。

[0328] 口服剂量通常在每天约1.0mg至约1000mg,1至4次或更多次的范围内。

[0329] 方法和用途

[0330] 本文公开调节MAGL和/或FAAH的活性的体外(离体)和体内方法。所涵盖的方法例如包括使所述酶暴露于本文所述的化合物。在一些实施方案中,由前述方法中的一者或多者利用的化合物是本文所述的属类、子属类或特定化合物中的一者,诸如式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。本文所述的化合物调节或抑制MAGL和FAAH的能力通过本领域中已知和/或本文所述的程序来评估。本发明的实施方案也涉及一种本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物及其任何子组或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其用于治疗特征在于MAGL和/或FAAH的水平不健康或异常的疾患的方法中。“特征在于MAGL和FAAH的水平不健康或异常的”疾患包括如神经性疼痛、焦虑和炎症性肠病以及癌细胞增殖和迁移的那些。

[0331] 在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。本发明的实施方案也涉及一种本文所述的式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)的化合物及其任何子组或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其用于治疗患者的疼痛的方法中。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式(IIIa)的化合

物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0332] 在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb) 或 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。本发明的实施方案也涉及一种本文所述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb) 或 (IV) 的化合物及其任何子组或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其用于治疗患者的神经病症的方法中。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (IIIa) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施方案中的是一种治疗有需要的患者的神经病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0333] 在某些实施方案中,由前述方法中的一者或多者利用的所公开的化合物是本文所述的属类、子属类或特定化合物中的一者,诸如式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb) 或 (IV) 的化合物。本发明的实施方案也涉及一种本文所述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb) 或 (IV) 的化合物及其任何子组或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其用于前述治疗方法中的一者或多者中。本发明的实施方案也涉及一种本文所述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb) 或 (IV) 的化合物及其任何子组或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其用于通过疗法达成的治疗方法中。

[0334] 以将提供最优药物功效的剂量向需要所述治疗的患者(动物和人)施用所公开的化合物。应了解为在任何特定应用中使用所需的剂量将在患者与患者之间变化,不仅随着所选特定化合物或组合物,而且也随着施用途径、所治疗疾患的性质、患者的年龄和状况、并行药物或接着由患者遵循的特殊膳食以及其他因素而变化,其中适当剂量最终由主治医师斟酌决定。对于治疗以上指示的临床疾患和疾病,以含有常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂形式口服、皮下、经表面、胃肠外、通过吸入喷雾剂或经直肠来施用所涵盖的本文公开的化合物。胃肠外施用包括皮下注射、静脉内或肌肉内注射或输注技术。

[0335] 本文也涵盖组合法,例如共同施用所公开的化合物和额外活性剂,作为意图提供由这些治疗剂的共同作用所致的有益作用的特定治疗方案的一部分。组合的有益作用包

括但不限于由治疗剂的组合所致的药物动力学或药理学共同作用。组合施用这些治疗剂通常历经确定时期(视所选组合而定,通常是数周、数月或数年)进行。组合疗法意图包括以依序方式施用多种治疗剂,即其中各治疗剂在不同时间施用,以及以大致上同时方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0336] 大致上同时施用例如通过向受试者施用单一制剂或组合物(例如具有固定比率的各治疗剂的片剂或胶囊来实现,或以各治疗剂的多个单一制剂(例如胶囊)形式向受试者施用来实现。依序或大致上同时施用各治疗剂通过包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌肉内途径和直接通过粘膜组织来吸收的任何适当途径来实现。各治疗剂通过相同途径或通过不同的途径来施用。举例来说,所选组合的第一治疗剂通过静脉内注射来施用,而组合的其它治疗剂以口服方式施用。或者,举例来说,所有治疗剂都以口服方式施用,或所有治疗剂都通过静脉内注射来施用。

[0337] 组合疗法也包括进一步与其他生物活性成分和非药物治疗组合来施用如上所述的治疗剂。当组合疗法进一步包含非药物治疗时,非药物治疗在任何适合时间进行,只要实现由治疗剂和非药物治疗的组的共同作用所致的有益作用即可。举例来说,在适当情况下,当暂时从治疗剂的施用移除非药物治疗也许达到数天或甚至数周时,仍然实现有益作用。

[0338] 同时或依序向患者施用组合的组分。应了解组分存在于同一药学上可接受的载体中,因此被同时施用。或者,活性成分存在于单独药物载体中,诸如常规口服剂型,其被同时或依序施用。

[0339] 举例来说,例如对于所涵盖的对疼痛的治疗,所公开化合物与另一疼痛治疗剂诸如类鸦片、大麻素受体(CB-1或CB-2)调节剂、COX-2抑制剂、对乙酰氨基酚和/或非类固醇消炎剂共同施用。共同施用的例如用于治疗疼痛的额外治疗剂包括吗啡(morphine)、可待因(codeine)、二氢吗啡酮(hydromorphone)、氢可酮(hydrocodone)、羟二氢吗啡酮(oxymorphone)、芬太尼(fentanyl)、曲马多(tramadol)和羟甲左吗喃(levorphanol)。

[0340] 用于共同施用的其他所涵盖治疗剂包括阿司匹林(aspirin)、萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、双水杨酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、右布洛芬(dexibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)、氯索洛芬(loxoprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、托美丁(tolmetin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、酮咯酸(ketorolac)、吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、哌昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、塞来昔布(celecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、利莫那班(rimonabant)和/或依托昔布(eticoxib)。

[0341] 以下实施例仅作为对各种实施方案的说明而提供,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0342] 实施例

[0343] 缩写清单

[0344] 除非另外指示,否则如以上以及整篇发明描述所用,以下缩写应被理解为具有以下含义:

[0345] ACN或MeCN                      乙腈

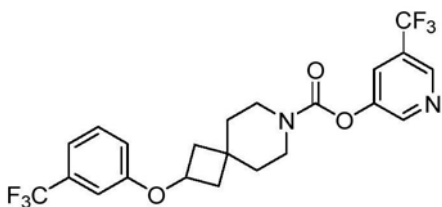
[0346]	Bn	苯甲基
[0347]	BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
[0348]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0349]	Cy	环己基
[0350]	DCE	二氯乙烷 (ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl)
[0351]	DCM	二氯甲烷 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
[0352]	DIPEA或DIEA	二异丙基乙胺
[0353]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0354]	DMF	二甲基甲酰胺
[0355]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0356]	DMSO	二甲亚砷
[0357]	equiv	当量
[0358]	Et	乙基
[0359]	EtOH	乙醇
[0360]	EtOAc	乙酸乙酯
[0361]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0362]	HPLC	高效液相色谱法
[0363]	LAH	氢化铝锂
[0364]	Me	甲基
[0365]	MeOH	甲醇
[0366]	MS	质谱分析法
[0367]	NMM	N-甲基吗啉
[0368]	NMR	核磁共振
[0369]	PMB	对甲氧基苯甲基
[0370]	TEA	三乙胺
[0371]	TFA	三氟乙酸
[0372]	THF	四氢呋喃
[0373]	TLC	薄层色谱法

[0374] I. 化学合成

[0375] 除非另外指示,否则试剂和溶剂如同从商业供应商接收的那样加以使用。无水溶剂和烘干玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。产率未经优化。反应时间是近似的,并且未经优化。除非另外指示,否则在硅胶上进行柱色谱法和薄层色谱法(TLC)。波谱以ppm( $\delta$ )给出,并且偶合常数(J)以赫兹(Hertz)报道。对于质子波谱,溶剂峰用作参照峰。

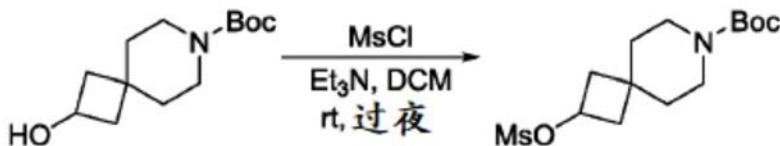
[0376] 实施例1:2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

[0377]



[0378] 步骤1:制备2-((甲基磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯

[0379]



[0380] 将250mL圆底烧瓶装以2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(3.00g, 12.4mmol, 1.00当量)、三乙胺(3.77g, 37.3mmol, 3.00当量)和二氯甲烷(50mL)。在0℃下添加甲烷磺酰氯(2.13g, 18.7mmol, 1.50当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(100mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(3x100mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供4.55g呈棕色油状的2-((甲基磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 320  $[M+H]^+$ 。

[0381] 步骤2:制备2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯

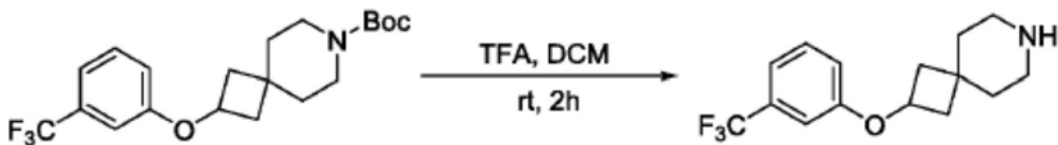
[0382]



[0383] 将50mL圆底烧瓶装以2-((甲基磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(0.909g, 2.85mmol, 1.00当量)、3-(三氟甲基)苯酚(0.554g, 3.42mmol, 1.20当量)、碳酸铯(2.79g, 8.55mmol, 3.00当量)和DMF(20mL)。将反应在80℃下搅拌过夜,并且用水(20mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(1x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供0.880g(80%产率)呈淡黄色油状的2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 386  $[M+H]^+$ 。

[0384] 步骤3:制备2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

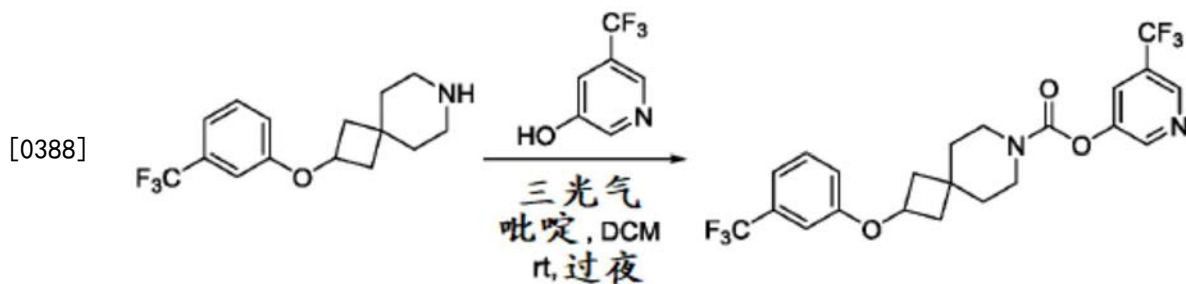
[0385]



[0386] 将50mL圆底烧瓶装以2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(880mg, 2.28mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(12mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,并且在减压下浓缩。将粗产物溶解于1M氢氧化钠溶液(10mL)中,并且用二氯甲烷(3x 20mL)萃取。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供638mg(98%产率)呈黄色油状的2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 286  $[M+H]^+$ 。

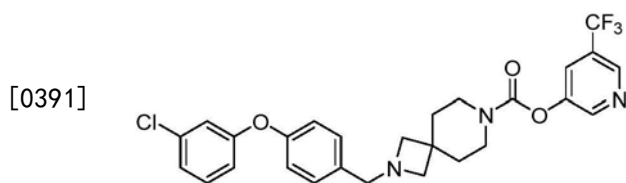
[0387] 步骤4:制备2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)

吡啶-3-基酯



[0389] 将50mL圆底烧瓶装以三光气(158mg, 0.530mmol, 0.70当量)和二氯甲烷(20mL)。在0℃下依序添加5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(248mg, 1.52mmol, 2.00当量)和吡啶, 并且在0℃下继续搅拌混合物2小时, 随后添加2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(217mg, 0.760mmol, 1.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并且用水(20mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取, 并且将有机层合并, 用盐水(1x 100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物(900mg)通过制备型HPLC来纯化以提供206.5mg (57%产率)呈棕色油状的2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 4.74-4.82 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 4H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.78 (s, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 516 [M+H+MeCN]<sup>+</sup>。

[0390] 实施例2: 2-(4-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

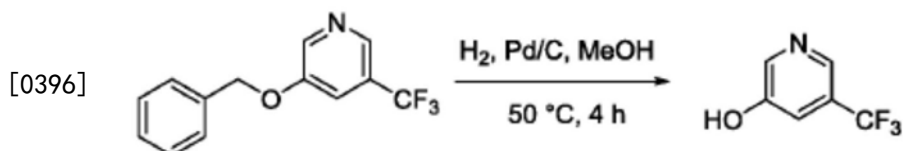


[0392] 步骤1: 制备3-(苯甲基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶



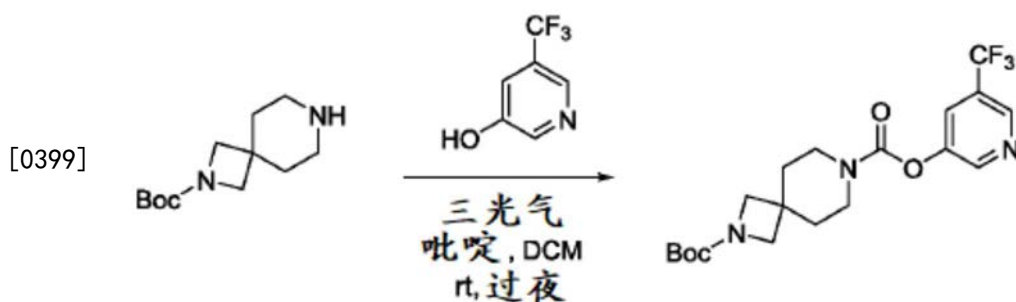
[0394] 在氮气下将250mL 3颈圆底烧瓶装以3-氯-5-(三氟甲基)吡啶(5.04g, 27.5mmol, 1.00当量)、苯甲醇(2.98g, 27.6mmol, 1.00当量)和DMF(30mL)。在0℃下逐份添加氢化钠(60%矿物油分散液, 2.32g, 55.8mmol, 2.00当量)。在40℃下搅拌所得溶液2小时, 并且用水(20mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取, 并且将有机层合并, 用水(3x 30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供3.00g (43%产率)呈黄色油状的3-(苯甲基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶。LCMS (ESI, m/z): 254 [M+H]<sup>+</sup>。

[0395] 步骤2: 制备5-(三氟甲基)吡啶-3-醇



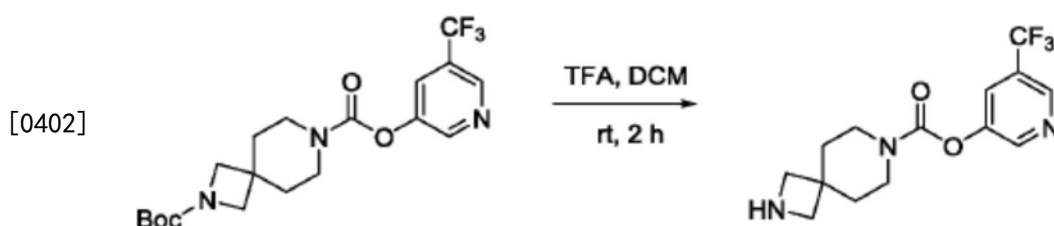
[0397] 将250mL 3颈圆底烧瓶装以3-(苯甲基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(3.00g, 11.9mmol, 1.00当量)、甲醇(30mL)和10%钯/炭(150mg)。在50℃下在氢气下搅拌所得溶液4小时。将固体过滤,并且用甲醇(3x 30mL)洗涤。在减压下浓缩滤液以提供1.60g(83%产率)呈白色固体状的5-(三氟甲基)吡啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 164[M+H]<sup>+</sup>。

[0398] 步骤3:制备2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)酯7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)酯



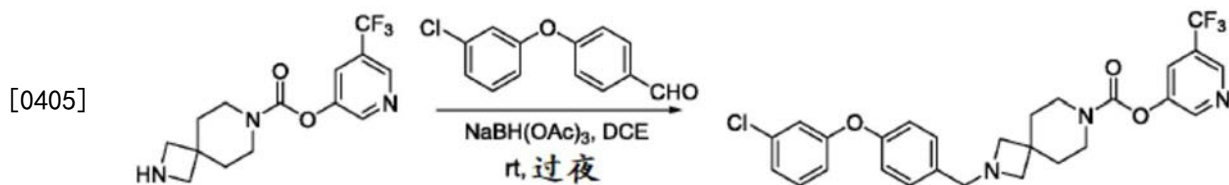
[0400] 将100mL圆底烧瓶装以三光气(0.971mg, 3.27mmol, 0.37当量)、氯甲酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(2.08g, 8.87mmol, 1.10当量)和二氯甲烷(30mL)。在0℃下逐滴添加吡啶(1.94g, 24.5mmol, 3.00当量)。在0℃下搅拌所得溶液2小时,随后添加2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1.85g, 8.17mmol, 1.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.40g(41%产率)呈黄色油状的2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)酯7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 416[M+H]<sup>+</sup>。

[0401] 步骤4:制备2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



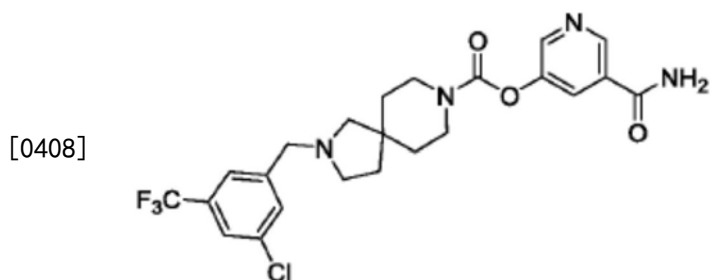
[0403] 将100mL圆底烧瓶装以2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)酯7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)酯(1.40g, 3.37mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,并且在减压下浓缩以提供1.02g呈黄色油状的2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 316[M+H]<sup>+</sup>。

[0404] 步骤5:制备2-(4-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

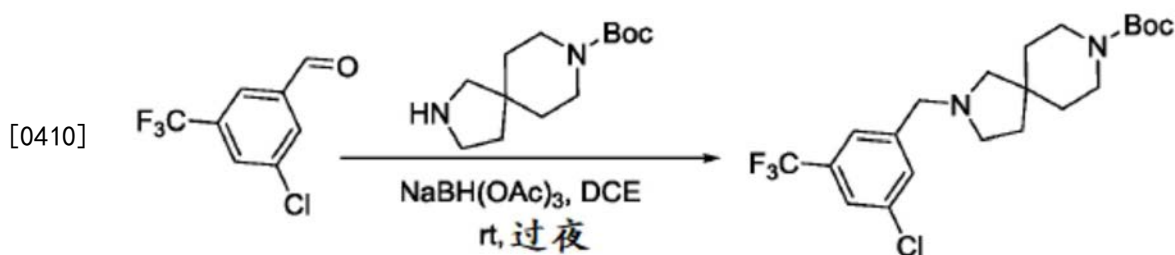


[0406] 将40mL圆底烧瓶装以4-(3-氯苯氧基)苯甲醛(100mg,0.431mmol,1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164mg,0.522mmol,1.20当量)、三乙胺(130mg,1.28mmol,3.0当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(228mg,1.08mmol,2.50当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供36.4mg(16%产率)呈无色油状的2-(4-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.72(s,1H),8.62(s,1H),7.77(s,1H),7.28-7.31(m,2H),7.22-7.27(m,1H),7.05-7.12(m,1H),6.90-7.00(m,3H),6.88-6.90(m,1H),3.68(s,2H),3.61(br,2H),3.50(br,2H),3.04-3.15(m,4H),1.87(br,4H)。LCMS(ESI,m/z):532[M+H]<sup>+</sup>。

[0407] 实施例3:2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

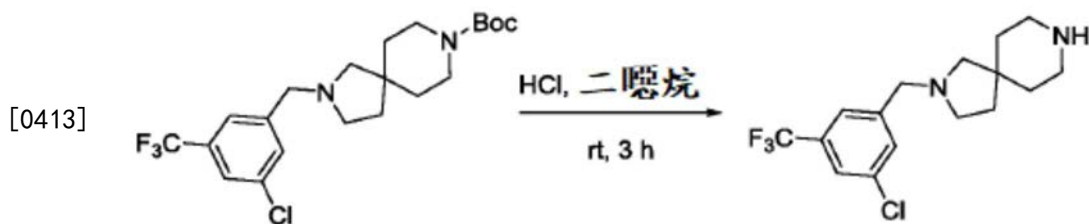


[0409] 步骤1:制备2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



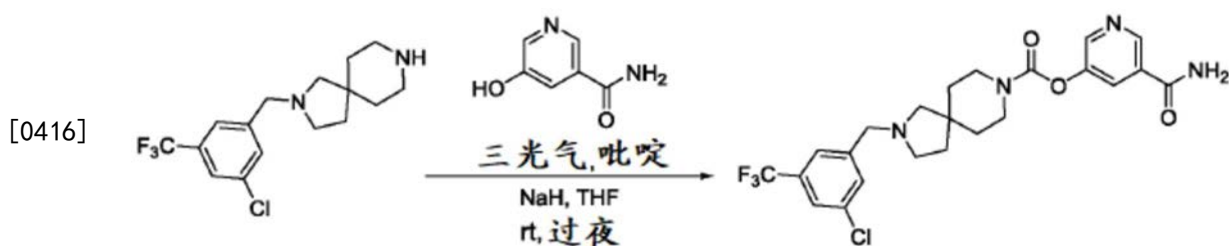
[0411] 将250mL圆底烧瓶装以3-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.08g,10.0mmol,1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.40g,10.0mmol,1.00当量)和1,2-二氯乙烷(50mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.24g,20.0mmol,2.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(150mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶上对残余物进行色谱分离以提供3.67g(90%产率)呈白色固体状的2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):433[M+H]<sup>+</sup>。

[0412] 步骤2:制备2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷



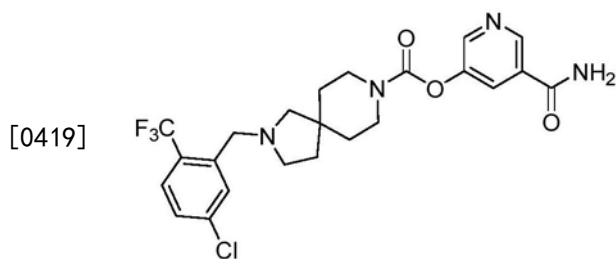
[0414] 将100mL圆底烧瓶装以2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(3.67g, 9.20mmol, 1.00当量)、浓盐酸(10mL)和1,4-二噁烷(20mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时,并且在减压下浓缩以提供2.82g呈白色固体状的2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 333  $[M+H]^+$ 。

[0415] 步骤3:制备2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

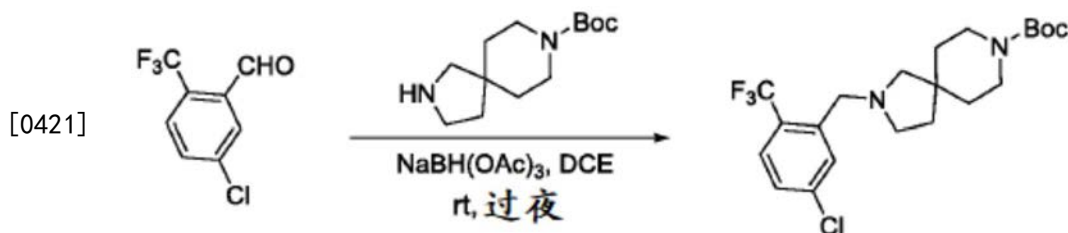


[0417] 将40mL小瓶装以5-羟基吡啶-3-甲酰胺(207mg, 1.50mmol, 1.50当量)、三光气(93.0mg, 0.330mmol, 0.33当量)和四氢呋喃(5mL)。在0℃下逐滴添加吡啶(395mg, 4.99mmol, 5.00当量),并且在0℃下搅拌所得溶液3小时。使2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(333mg, 1.00mmol, 1.00当量)与氢化钠(60%矿物油分散液, 48.0mg, 1.20mmol, 1.20当量)在四氢呋喃(5mL)中组合,并且将这个溶液添加至反应中。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供50.1mg (10%产率)呈白色固体状的2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.96 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 6.29 (br, 1H), 5.91 (br, 1H), 3.45-3.70 (m, 6H), 2.64 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.67-1.76 (m, 6H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 497  $[M+H]^+$ 。

[0418] 实施例4:2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

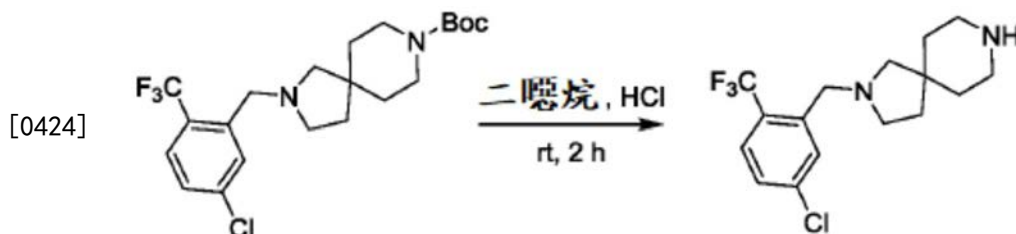


[0420] 步骤1:制备2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



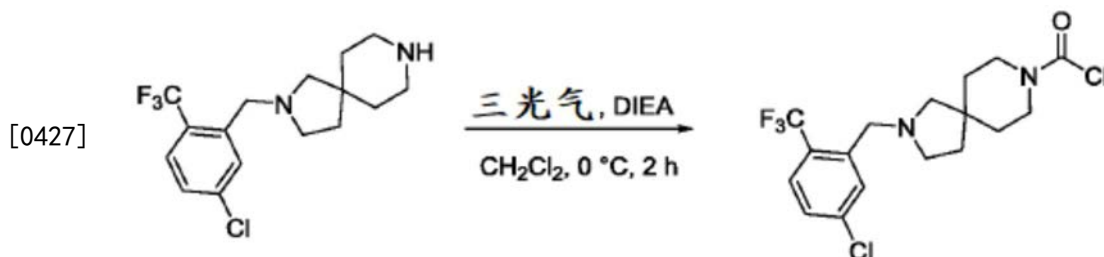
[0422] 将250mL圆底烧瓶装以5-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛(0.860g, 4.12mmol, 1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(1.00g, 4.16mmol, 1.00当量)和1,2-二氯乙烷(50mL)。在室温下搅拌混合物2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.90g, 18.4mmol, 2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用水(50mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.50g (84%产率)呈白色油状的2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 433  $[M+H]^+$ 。

[0423] 步骤2: 制备2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷



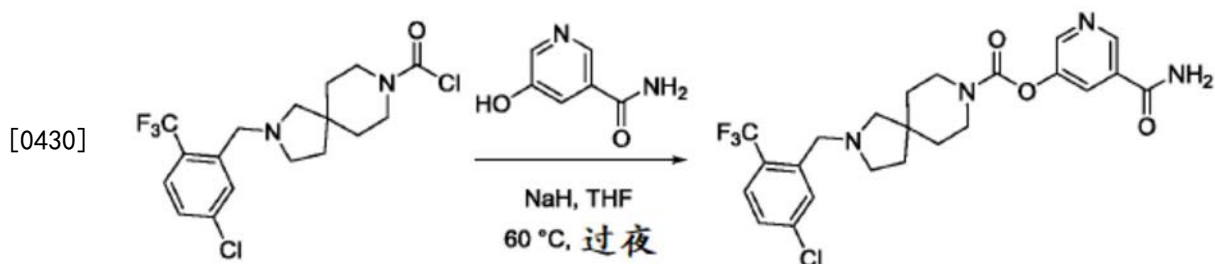
[0425] 将250mL圆底烧瓶装以2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(1.50g, 3.46mmol, 1.00当量)、1,4-二噁烷(50mL)和浓氯化氢(20mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,并且在减压下浓缩以提供1.20g呈白色固体状的2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 333  $[M+H]^+$ 。

[0426] 步骤3: 制备2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-碳酰氯



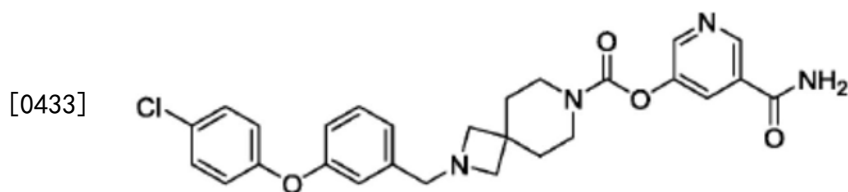
[0428] 将40mL圆底烧瓶装以2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(1.00g, 3.00mmol, 1.00当量)、三光气(0.358g, 1.21mmol, 0.40当量)和二氯甲烷(10mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA(0.777g, 6.01mmol, 2.00当量),并且在0℃下搅拌所得溶液2小时,随后用水(5mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供1.18g呈黄色油状的2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-碳酰氯。

[0429] 步骤4: 制备2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

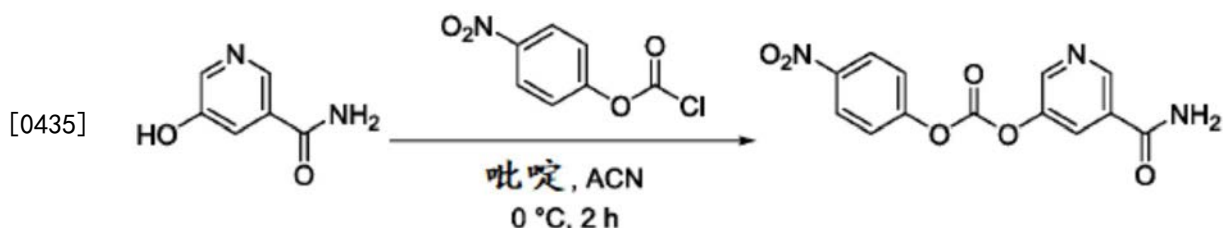


[0431] 在氮气下将40mL小瓶装以5-羟基吡啶-3-甲酰胺(83.0mg, 0.600mmol, 1.00当量)、氢化钠(60%矿物油分散液, 120mg, 3.00mmol, 3.00当量)和四氢呋喃(10mL)。在室温下搅拌混合物2小时, 随后添加2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-碳酰氯(237mg, 0.600mmol, 1.00当量)。将所得溶液在60°C下搅拌过夜, 并且用水(30mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 20mL)萃取, 并且将有机层合并, 用水(3x 20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供42.6mg (14%产率) 呈白色固体状的2-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.84 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 5.70-6.40 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 6H), 2.50-2.72 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>。

[0432] 实施例5: 2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

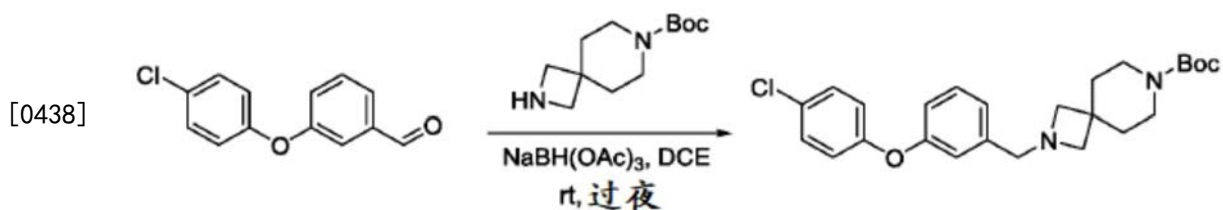


[0434] 步骤1: 制备碳酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯(4-硝基苯基)酯



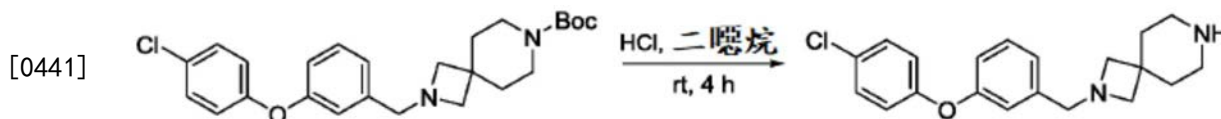
[0436] 将40mL小瓶装以5-羟基吡啶-3-甲酰胺(138mg, 1.00mmol, 1.00当量)、吡啶(158mg, 2.00mmol, 2.00当量)和乙腈(5mL)。在0°C下添加氯甲酸4-硝基苯酯(222mg, 1.10mmol, 1.10当量)。在0°C下搅拌所得溶液2小时, 并且在减压下浓缩以提供303mg呈黄色固体状的碳酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯(4-硝基苯基)酯。

[0437] 步骤2: 制备2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



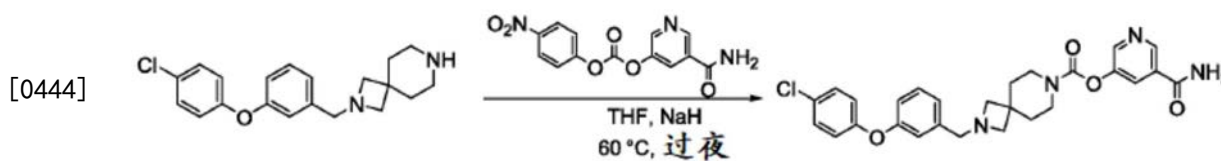
[0439] 将100mL圆底烧瓶装以2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(452mg, 2.00mmol, 1.00当量)、3-(4-氯苯氧基)苯甲醛(466mg, 2.00mmol, 1.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌混合物2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(848mg, 4.00mmol, 2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用水(50mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供700mg (79%产率)呈白色半固体状的2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 443  $[M+H]^+$ 。

[0440] 步骤3:制备2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷



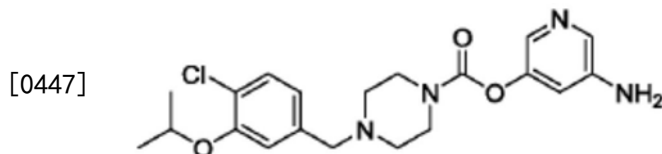
[0442] 将100mL圆底烧瓶装以叔丁基2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(443mg, 1.00mmol, 1.00当量)、1,4-二噁烷(20mL)和浓氯化氢(5mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时,并且在减压下浓缩以提供343mg呈白色固体状的2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 343  $[M+H]^+$ 。

[0443] 步骤4:制备2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

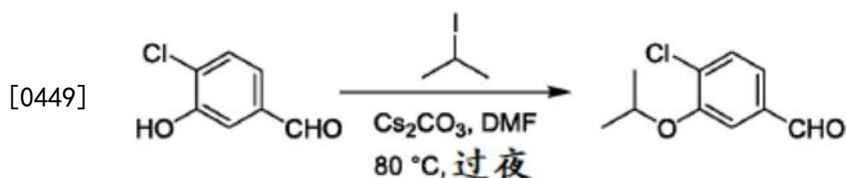


[0445] 在氮气下将40mL小瓶装以2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(343mg, 1.00mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(5mL)和氢化钠(60%矿物油分散液, 100mg, 2.50mmol, 2.50当量)。在室温下搅拌所得溶液30分钟,随后添加碳酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯4-硝基苯酯(303mg, 1.00mmol, 1.00当量)。将反应在60°C下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供21.2mg (4%产率)呈白色固体状的2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.83 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 8.57 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.94 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 4H), 6.23 (br, 1H), 5.78 (br, 1H), 3.39-3.74 (m, 6H), 3.27 (br, 4H), 1.87 (br, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 507  $[M+H]^+$ 。

[0446] 实施例6:4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基吡啶-3-基酯

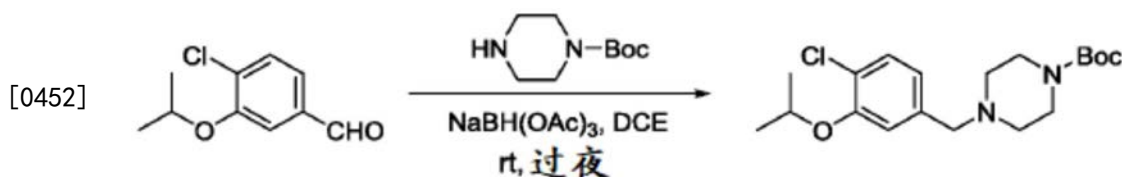


[0448] 步骤1:制备4-氯-3-异丙氧基苯甲醛



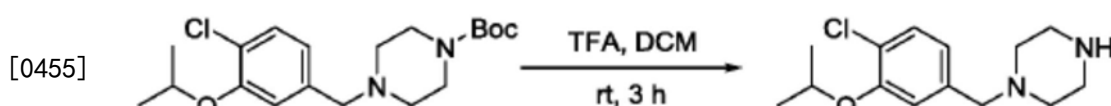
[0450] 将250mL圆底烧瓶装以4-氯-3-羟基苯甲醛(2.00g, 12.8mmol, 1.00当量)、2-碘丙烷(4.30g, 25.3mmol, 2.00当量)、碳酸铯(12.4g, 38.1mmol, 3.00当量)和DMF(80mL)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜,并且用水(50mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供2.37g (93%产率)呈黄色油状的4-氯-3-异丙氧基苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 199  $[M+H]^+$ 。

[0451] 步骤2:制备4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0453] 将100mL圆底烧瓶装以4-氯-3-异丙氧基苯甲醛(1.00g, 5.03mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.40g, 7.52mmol, 1.50当量)和1,2-二氯乙烷(30mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.20g, 10.4mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(30mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.49g (80%产率)呈黄色油状的4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 369  $[M+H]^+$ 。

[0454] 步骤3:制备1-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪



[0456] 将50mL圆底烧瓶装以4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.11g, 3.00mmol, 1.00当量)、三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时,并且在减压下浓缩以提供0.807g呈黄色油状的1-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 269  $[M+H]^+$ 。

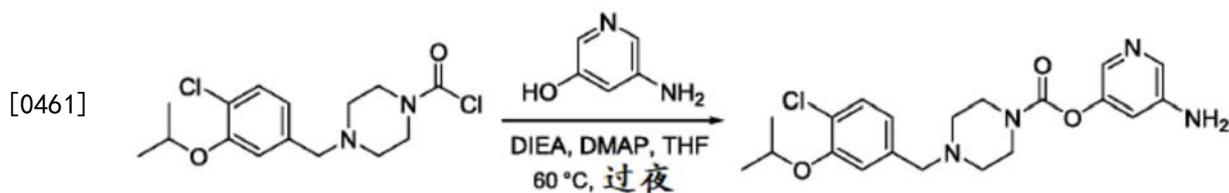
[0457] 步骤4:制备4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-碳酰氯



[0459] 将50mL圆底烧瓶装以1-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪(538mg, 2.00mmol, 1.00当量)、三光气(298mg, 1.00mmol, 0.50当量)和二氯甲烷(10mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA(516mg, 4.00mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供662mg呈黄色固体状的4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌

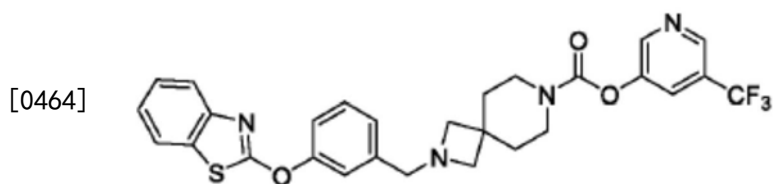
嗪-1-碳酰氯。

[0460] 步骤5:制备4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基吡啶-3-基酯



[0462] 将50mL圆底烧瓶装以4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-碳酰氯(390mg, 1.18mmol, 1.20当量)、5-氨基吡啶-3-醇(108mg, 0.980mmol, 1.00当量)、4-二甲基氨基吡啶(23.9mg, 0.200mmol, 0.20当量)、DIPEA(457mg, 3.54mmol, 3.00当量)和四氢呋喃(10mL)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供249.0mg(63%产率)呈黄色固体状的4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR: (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.71-7.93 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 6.89-7.01 (s, 1H), 6.74-6.89 (m, 2H), 4.42-4.71 (m, 1H), 3.34-3.90 (m, 8H), 2.30-2.61 (m, 4H), 1.24-1.40 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]<sup>+</sup>。

[0463] 实施例7:2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

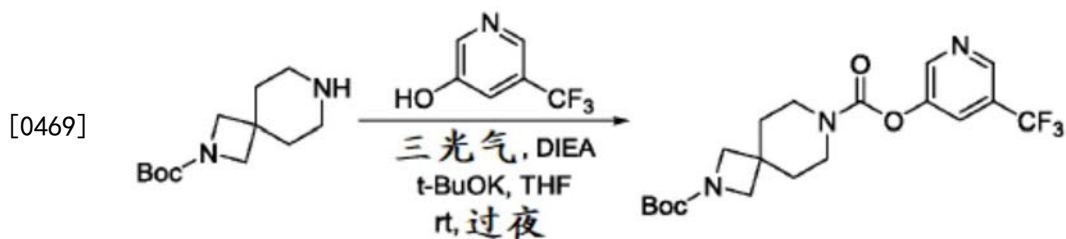


[0465] 步骤1:制备3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲醛



[0467] 在氮气下将100mL圆底烧瓶装以3-羟基苯甲醛(1.00g, 8.20mmol, 1.00当量)、2-氯苯并[d]噻唑(2.08g, 12.3mmol, 1.50当量)、DMF(25mL)和碳酸钾(3.40g, 24.6mmol, 3.00当量)。将反应在80℃下搅拌过夜,并且用水(25mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供0.800g(38%产率)呈黄色油状的3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 256 [M+H]<sup>+</sup>。

[0468] 步骤2:制备2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)酯7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)酯



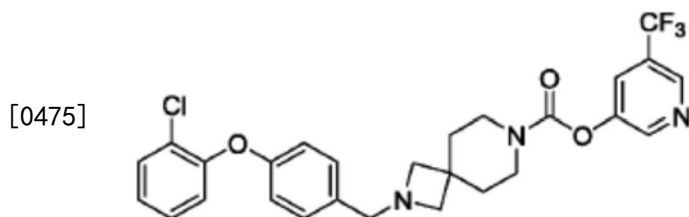
[0470] 将100mL圆底烧瓶装以三光气(0.986g, 3.32mmol, 0.50当量)和四氢呋喃(15mL)。在0℃下添加2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1.50g, 6.64mmol, 1.00当量), 随后添加DIPEA(3.43g, 26.6mmol, 4.00当量)。在室温下搅拌反应2小时, 并且用水(15mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(3x 15mL)萃取, 并且将有机层合并, 用盐水(2x 50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗产物溶解于四氢呋喃(15mL)中, 并且添加5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(1.30g, 7.97mmol, 1.20当量)和叔丁醇钾(1.12g, 9.96mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并且用水(15mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取, 并且将有机层合并, 用盐水(2x 75mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.60g (58%产率) 呈黄色油状的2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)酯7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 416 [M+H]<sup>+</sup>。

[0471] 步骤3: 制备2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



[0473] 如实施例2步骤4-5中所述, 在步骤5中使用3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲醛来合成标题化合物以提供111mg (50%产率) 呈无色油状的2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ8.62-8.71 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 3H), 7.30-7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11-3.14 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 555 [M+H]<sup>+</sup>。

[0474] 实施例8: 2-(4-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

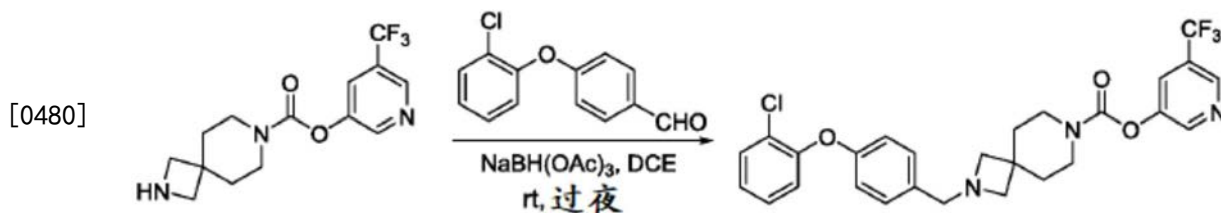


[0476] 步骤1: 制备4-(2-氯苯氧基)苯甲醛



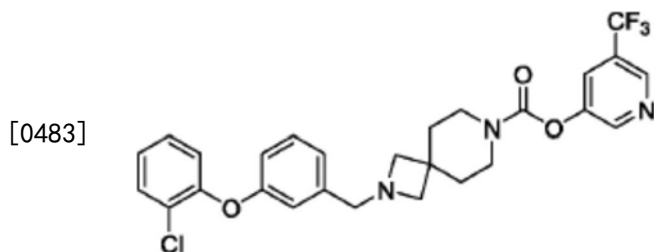
[0478] 在氮气下将250mL圆底烧瓶装以碳酸钾(4.30g, 31.1mmol, 2.00当量)、2-氯苯酚(2.00g, 15.6mmol, 1.00当量)、4-氟苯甲醛(1.94g, 15.6mmol, 1.00当量)和乙腈(50mL)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜,并且用水(100mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供2.20g (61%产率)呈黄色油状的4-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 233 [M+H]<sup>+</sup>。

[0479] 步骤2: 制备2-(4-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

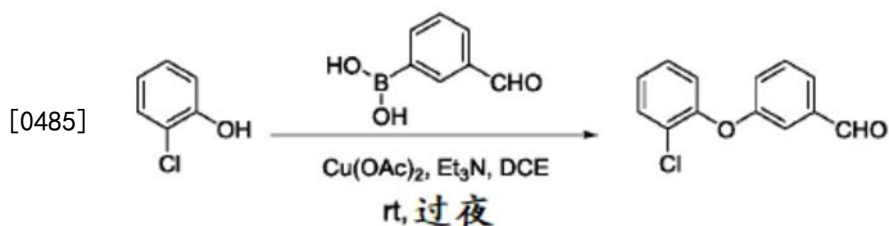


[0481] 将50mL圆底烧瓶装以4-(2-氯苯氧基)苯甲醛(100mg, 0.432mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164mg, 0.522mmol, 1.20当量, 如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺(130mg, 1.28mmol, 3.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(228mg, 1.08mmol, 2.50当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供56.2mg (25%产率)呈黄色油状的2-(4-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.10-3.11 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]<sup>+</sup>。

[0482] 实施例9: 2-(3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

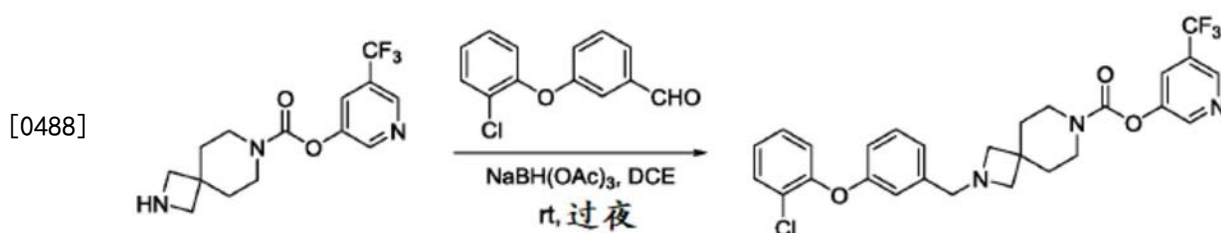


[0484] 步骤1: 制备3-(2-氯苯氧基)苯甲醛



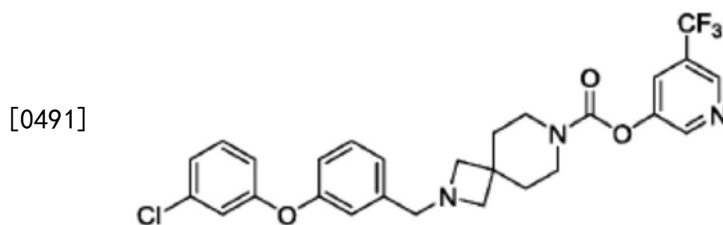
[0486] 将250mL圆底烧瓶装以2-氯苯酚(1.28g, 9.96mmol, 1.00当量)、(3-甲酰基苯基)硼酸(1.50g, 10.0mmol, 1.00当量)、三乙胺(5.05g, 49.9mmol, 5.00当量)、1,2-二氯乙烷(100mL)和乙酸铜(II)(1.82g, 10.0mmol, 1.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供760mg (33%产率)呈黄色油状的3-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 233  $[M+H]^+$ 。

[0487] 步骤2: 制备2-(3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



[0489] 将50mL圆底烧瓶装以3-(2-氯苯氧基)苯甲醛(100mg, 0.432mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164mg, 0.522mmol, 1.20当量, 如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺(130mg, 1.28mmol, 3.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(228mg, 1.08mmol, 2.50当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(5mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供16.5mg (7%产率)呈无色油状的2-(3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40-3.59 (m, 4H), 3.01-3.35 (m, 4H), 1.86 (br, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 532  $[M+H]^+$ 。

[0490] 实施例10: 2-(3-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

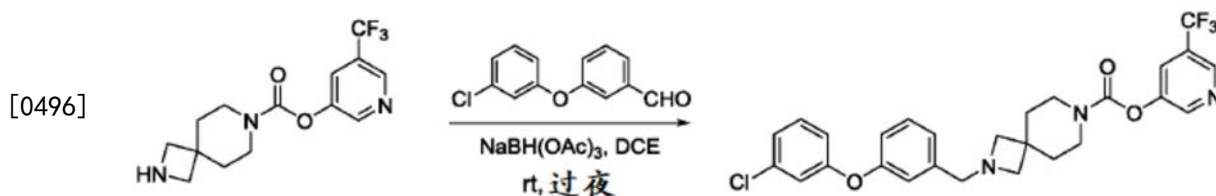


[0492] 步骤1: 制备3-(3-氯苯氧基)苯甲醛



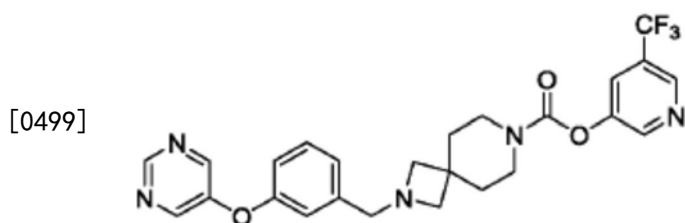
[0494] 在氮气下将500mL圆底烧瓶装以3-氯苯酚(1.53g, 11.9mmol, 1.10当量)、碳酸钾(11.2g, 81.0mmol, 8.00当量)、3-溴苯甲醛(2.00g, 10.8mmol, 1.00当量)、喹啉(50mL)、吡啶(100mL)和氧化铜(II)(6.50g, 81.2mmol, 8.00当量)。在170℃下搅拌所得溶液2天,在减压下浓缩,并且用水(100mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供500mg (20%产率)呈黄色油状的3-(3-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 233  $[M+H]^+$ 。

[0495] 步骤2:制备2-(3-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



[0497] 将50mL圆底烧瓶装以3-(3-氯苯氧基)苯甲醛(100mg, 0.432mmol, 0.83当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164mg, 0.522mmol, 1.00当量,如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺(130mg, 1.28mmol, 2.50当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(228mg, 1.08mmol, 2.50当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 10mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供10.8mg (4%产率)呈无色油状的2-(3-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.49-3.77 (m, 4H), 3.14-3.42 (m, 4H), 1.87-1.89 (m, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 532  $[M+H]^+$ 。

[0498] 实施例11:2-(3-(嘧啶-5-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

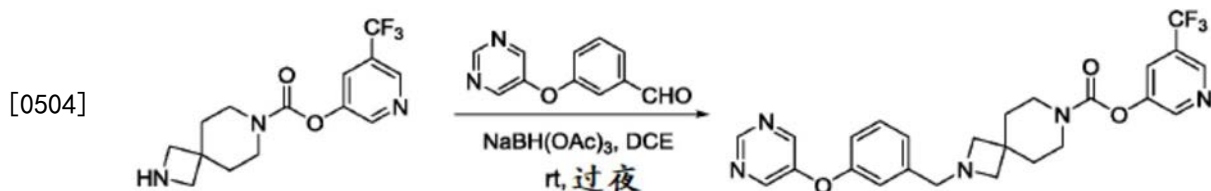


[0500] 步骤1:制备3-(嘧啶-5-基氧基)苯甲醛



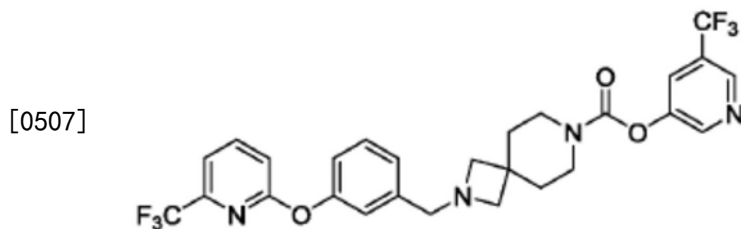
[0502] 在氮气下将250mL圆底烧瓶装以5-溴嘧啶 (3.18g, 20.0mmol, 1.00当量)、3-羟基苯甲醛 (2.44g, 20.0mmol, 1.00当量)、碳酸铯 (13.0g, 40.0mmol, 2.00当量)、碘化铜 (I) (380mg, 2.00mmol, 0.10当量)、L-脯氨酸 (460mg, 4.00mmol, 0.20当量) 和二甲亚砜 (10mL)。将所得溶液在120℃下搅拌过夜, 并且用水 (50mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (3x 50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.00g (25%产率) 呈黄色油状的3-(嘧啶-5-基氧基) 苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 201  $[M+H]^+$ 。

[0503] 步骤2: 制备2-(3-(嘧啶-5-基氧基) 苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

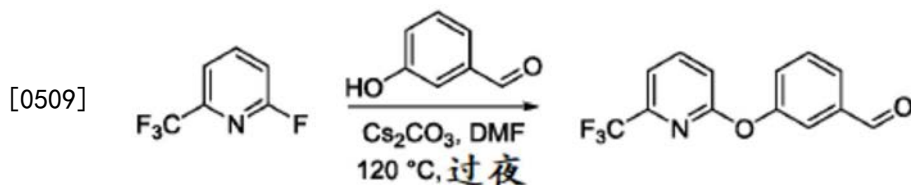


[0505] 将50mL圆底烧瓶装以3-(嘧啶-5-基氧基) 苯甲醛 (100mg, 0.501mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯 (189mg, 0.602mmol, 1.20当量, 如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺 (151mg, 1.49mmol, 3.00当量) 和1,2-二氯乙烷 (10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (265mg, 1.25mmol, 2.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并且用水 (10mL) 淬灭。将混合物用二氯甲烷 (3x 10mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用水 (3x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供36.5mg (15%产率) 呈灰色半固体状的2-(3-(嘧啶-5-基氧基) 苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.49-3.60 (m, 4H), 3.14 (br, 4H), 1.87 (br, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 500  $[M+H]^+$ 。

[0506] 实施例12: 2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基) 苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

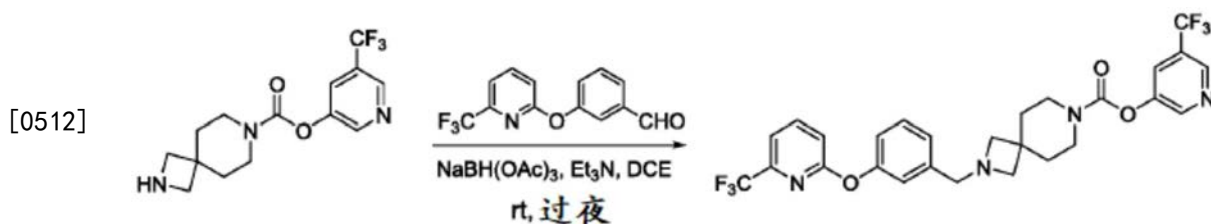


[0508] 步骤1: 制备3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基) 苯甲醛



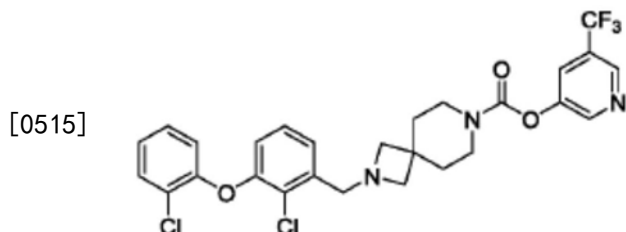
[0510] 在氮气下将100mL圆底烧瓶装以2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(0.330g, 2.00mmol, 1.00当量)、3-羟基苯甲醛(0.244g, 2.00mmol, 1.00当量)、碳酸铯(1.30g, 4.00mmol, 2.00当量)和DMF(15mL)。将所得溶液在120℃下搅拌过夜,并且用水(40mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供0.438g(82%产率)呈黄色固体状的3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 268 [M+H]<sup>+</sup>。

[0511] 步骤2:制备2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

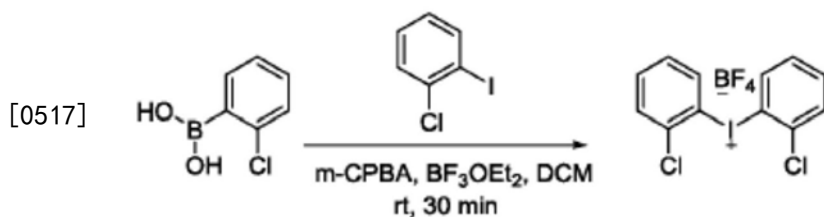


[0513] 将50mL圆底烧瓶装以3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲醛(160mg, 0.601mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(189mg, 0.601mmol, 1.00当量,如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺(121mg, 1.20mmol, 2.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(382mg, 1.80mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(40mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供86.4mg(25%产率)呈无色油状的2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.50-8.80(m, 2H), 7.68-7.95(m, 2H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.10-7.25(m, 2H), 6.98-7.10(m, 2H), 3.68(s, 2H), 3.37-3.63(m, 4H), 2.92-3.23(m, 4H), 1.72-1.92(d, J=3.0Hz, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>。

[0514] 实施例13:2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

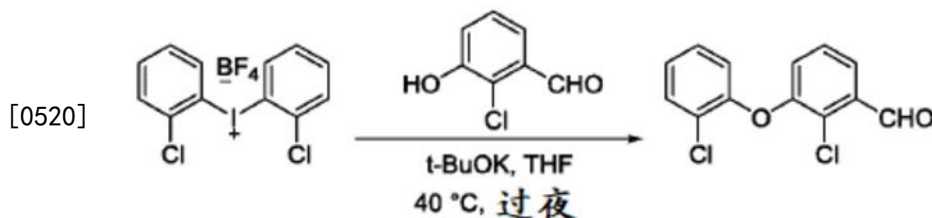


[0516] 步骤1:制备四氟硼酸双(2-氯苯基)碘鎓



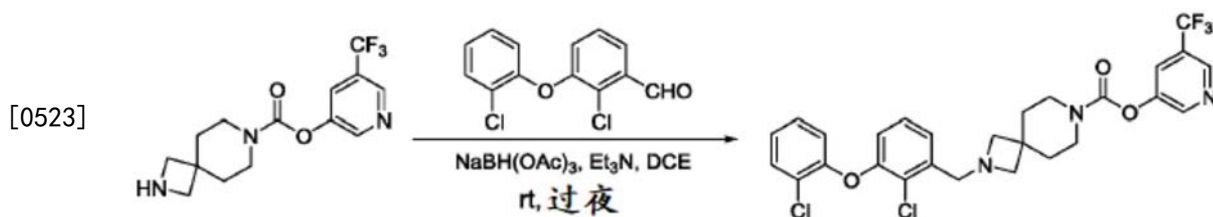
[0518] 将100mL圆底烧瓶装以3-氯过氧苯甲酸(1.20g, 6.94mmol, 1.12当量)、1-氯-2-碘苯(1.48mg, 6.20mmol, 1.00当量)、三氟化硼合乙醚(2.18g, 15.5mmol, 2.50当量)和二氯甲烷(30mL)。在室温下搅拌所得溶液30分钟,并且冷却至0℃,随后添加(2-氯苯基)硼酸(1.08g, 6.91mmol, 1.12当量)。在室温下搅拌反应30分钟,并且用水(40mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.36g (50%产率)呈黄色油状的四氟硼酸双(2-氯苯基)碘鎓。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 349  $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ 。

[0519] 步骤2:制备2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛



[0521] 将100mL圆底烧瓶装以2-氯-3-羟基苯甲醛(0.366g, 2.34mmol, 1.00当量)、叔丁醇钾(0.289g, 2.58mmol, 1.10当量)、四氟硼酸双(2-氯苯基)碘鎓(1.23g, 2.82mmol, 1.20当量)和四氢呋喃(10mL)。将所得溶液在40℃下搅拌过夜,并且用水(40mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供0.481g呈黄色固体状的2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 267  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

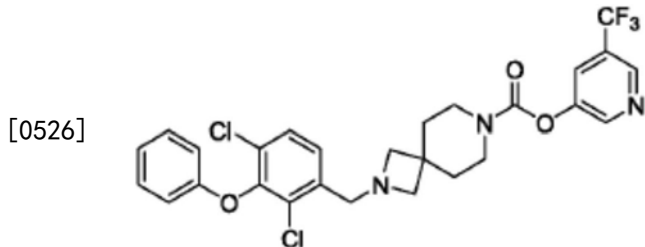
[0522] 步骤3:制备2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



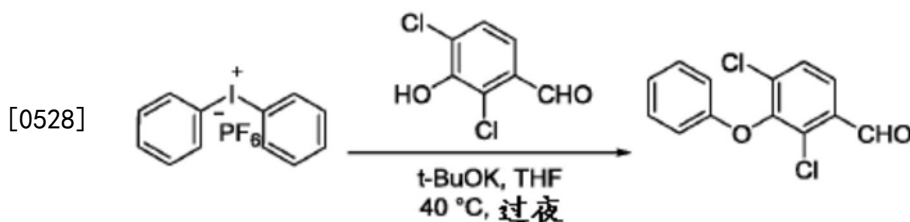
[0524] 将50mL圆底烧瓶装以2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛(120mg, 0.451mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(141mg, 0.451mmol, 1.00当量,如由实施例2步骤1-4所述制备)、三乙胺(91.1mg, 0.902mmol, 2.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(286mg, 1.35mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(40mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供52.8mg (21%产率)呈白色固体状的2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基

酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 1H), 6.81-6.93 (m, 1H), 6.68-6.81 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 1.81-2.00 (m, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 566  $[M+H]^+$ 。

[0525] 实施例14: 2-(2,4-二氯-3-苯氧基苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

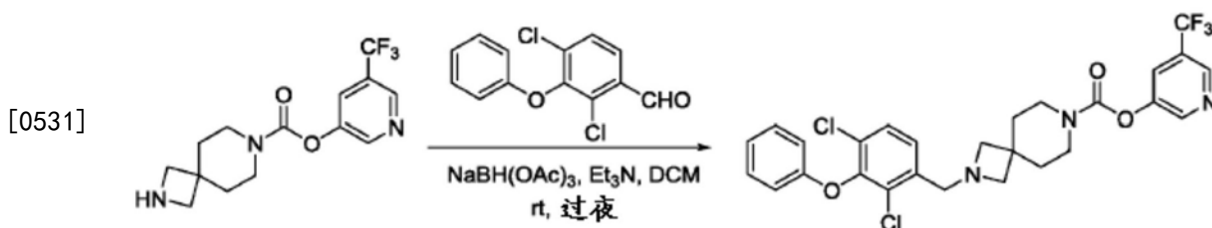


[0527] 步骤1: 制备2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛



[0529] 将100mL圆底烧瓶装以2,4-二氯-3-羟基苯甲醛 (0.380g, 1.99mmol, 1.00当量)、叔丁醇钾 (0.246g, 2.19mmol, 1.10当量)、六氟磷酸二苯基碘鎓 (1.02g, 2.39mmol, 1.20当量) 和四氢呋喃 (10mL)。将所得溶液在40℃下搅拌过夜, 并且用水 (40mL) 淬灭。将混合物用二氯甲烷 (3x 30mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用水 (3x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供0.380g呈黄色固体状的2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 267  $[M+H]^+$ 。

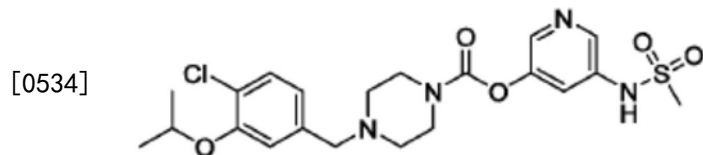
[0530] 步骤2: 制备2-(2,4-二氯-3-苯氧基苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



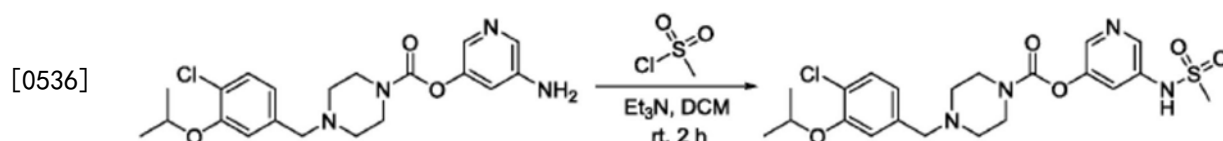
[0532] 将50mL圆底烧瓶装以2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛 (134mg, 0.500mmol, 1.00当量)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯 (158mg, 0.500mmol, 1.00当量, 如实施例2步骤1-4中所述制备)、三乙胺 (152mg, 1.50mmol, 3.00当量) 和1,2-二氯乙烷 (20mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (318mg, 1.50mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜, 并且用水 (40mL) 淬灭。将混合物用二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用水 (3x 20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供60.3mg (21%产率) 呈白色固体状的2-(2,4-二氯-3-苯氧基苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H

NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.40–8.68 (d,  $J$  = 2.3Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28–7.48 (m, 4H), 6.99–7.15 (m, 1H), 6.73–6.93 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.49–3.68 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 1.90 (s, 4H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 566  $[M+H]^+$ 。

[0533] 实施例15: 4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基酯

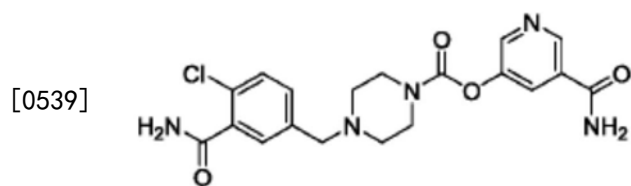


[0535] 步骤1: 制备4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基酯

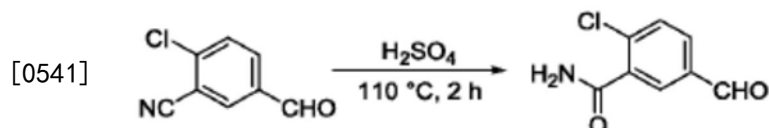


[0537] 将50mL圆底烧瓶装以4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基吡啶-3-基酯 (83.0mg, 0.200mmol, 1.00当量, 如实施例6步骤1-5中所述制备)、三乙胺 (63.6mg, 0.630mmol, 3.00当量) 和二氯甲烷 (5mL)。在0℃下添加甲基磺酰氯 (36.2mg, 0.310mmol, 1.50当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时, 并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供83.4mg (84%产率) 呈黄色固体状的4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺酰胺基)吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.14–8.35 (m, 2H), 7.87–8.14 (m, 1H), 7.52–7.67 (m, 1H), 7.26–7.37 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.73–6.91 (m, 1H), 4.45–4.67 (m, 1H), 3.42–3.78 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.35–2.57 (m, 4H), 1.30–1.47 (m, 6H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 483  $[M+H]^+$ 。

[0538] 实施例16: 4-(3-氨基甲酰基-4-氯苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

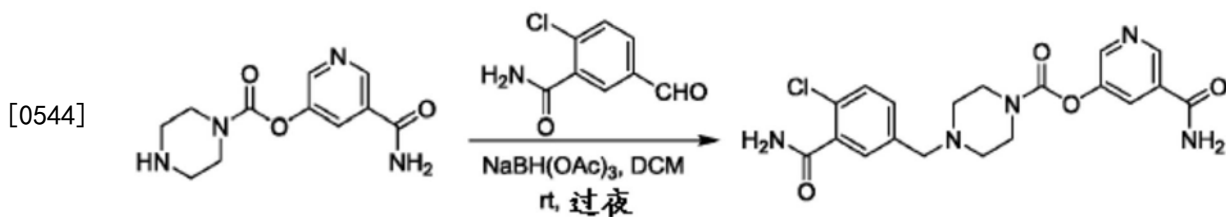


[0540] 步骤1: 制备2-氯-5-甲酰基苯甲酰胺



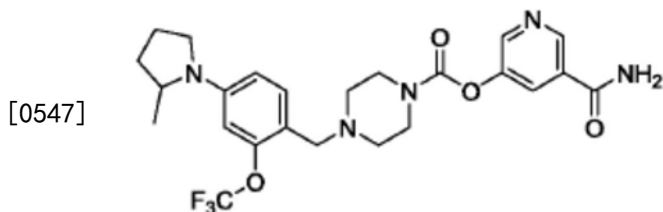
[0542] 将50mL圆底烧瓶装以2-氯-5-甲酰基苯甲腈 (500mg, 3.00mmol, 1.00当量) 和硫酸 (10mL)。在110℃下搅拌所得溶液2小时, 并且倾入冰-水 (20mL) 中。将混合物用乙酸乙酯 (3x 30mL) 萃取, 用水 (3x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供430mg (78%产率) 呈黄色固体状的2-氯-5-甲酰基苯甲酰胺。

[0543] 步骤2: 制备4-(3-氨基甲酰基-4-氯苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



[0545] 将40mL小瓶装以哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯(100mg, 0.400mmol, 1.00当量)、2-氯-5-甲酰基苯甲酰胺(135mg, 0.740mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(10mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(228mg, 1.08mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供61.4mg (37%产率)呈白色固体状的4-(3-氨基甲酰基-4-氯苯基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.82-8.99 (m, 1H), 8.50-8.65 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 3.67-3.85 (m, 2H), 3.51-3.67 (m, 4H), 2.48-2.67 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 418[M+H]<sup>+</sup>。

[0546] 实施例17: 4-(4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

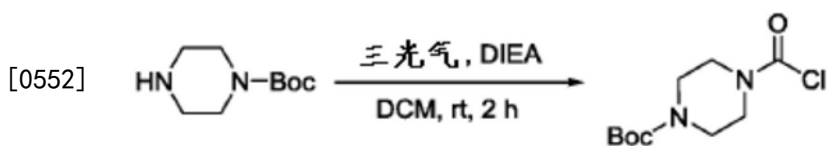


[0548] 步骤1: 制备4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛



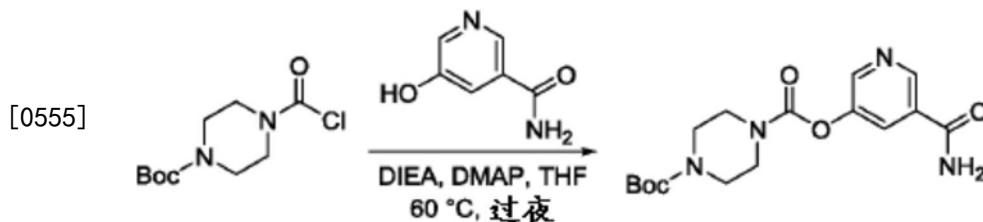
[0550] 在氮气下将50mL圆底烧瓶装以4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.500g, 1.86mmol, 1.00当量)、碳酸铯(1.82g, 5.59mmol, 3.00当量)、2-甲基吡咯烷(0.367g, 4.31mmol, 2.00当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.116g, 0.190mmol, 0.10当量)、三(二亚苄叉丙酮)二钯(0.100g, 0.110mmol, 0.05当量)和甲苯(10mL)。将所得溶液在80°C下在氮气氛围下搅拌过夜,并且用水(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供0.300g (59%产率)呈白色油状的4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 274[M+H]<sup>+</sup>。

[0551] 步骤2: 制备4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



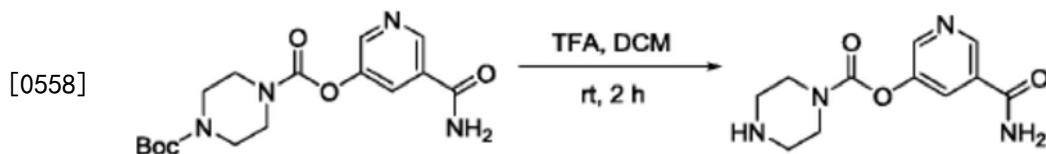
[0553] 将100mL圆底烧瓶装以哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.86g, 15.4mmol, 1.00当量)、三光气(2.29g, 7.71mmol, 0.50当量)和二氯甲烷(20mL)。在0℃下添加DIPEA(7.95g, 61.5mmol, 4.00当量), 并且在室温下搅拌所得溶液2小时。将反应用水(20mL)淬灭, 用二氯甲烷(3x 30mL)萃取, 并且将有机层合并, 用水(3x 10mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供3.82g呈黄色固体状的4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[0554] 步骤3: 制备哌嗪-1,4-二羧酸1-(叔丁基)酯4-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)酯



[0556] 将50mL圆底烧瓶装以5-羟基吡啶-3-甲酰胺(276mg, 2.00mmol, 1.00当量)、4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(598mg, 2.40mmol, 1.20当量)、4-二甲基氨基吡啶(48.8mg, 0.400mmol, 0.20当量)、DIPEA(774mg, 5.99mmol, 3.00当量)和四氢呋喃(10mL)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜, 并且用水(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取, 并且将有机层合并, 用水(3x 10mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供437mg(62%产率)呈白色油状的哌嗪-1,4-二羧酸1-(叔丁基)酯4-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 351 [M+H]<sup>+</sup>。

[0557] 步骤4: 制备哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



[0559] 将50mL圆底烧瓶装以哌嗪-1,4-二羧酸1-(叔丁基)酯4-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)酯(200mg, 0.570mmol, 1.00当量)、三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(4mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时, 并且在减压下浓缩以提供143mg呈白色油状的哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 251 [M+H]<sup>+</sup>。

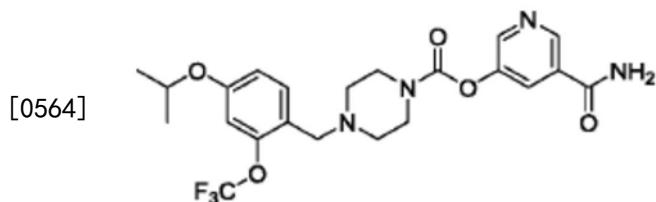
[0560] 步骤5: 制备4-(4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



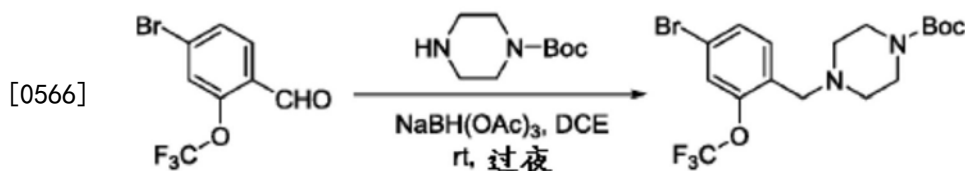
[0562] 将50mL圆底烧瓶装以哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯(107mg, 0.430mmol, 1.00当量)、4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(117mg, 0.430mmol, 1.00当量)和1,2-二氯乙烷(5mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(182mg, 0.860mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜, 并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取, 并且将有机层合并, 用水(3x 10mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过

滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供14.5mg (8%产率) 呈白色固体状的4-(4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.75-8.87 (m, 1H), 8.50-8.61 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.05-6.31 (m, 1H), 5.59-5.95 (m, 1H), 3.34-3.92 (m, 8H), 3.05-3.22 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 1.91-2.17 (m, 3H), 3.78-2.87 (m, 1H), 1.10-1.24 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]<sup>+</sup>。

[0563] 实施例18: 4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯

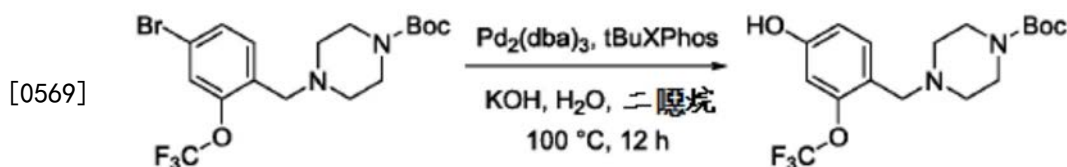


[0565] 步骤1: 制备4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



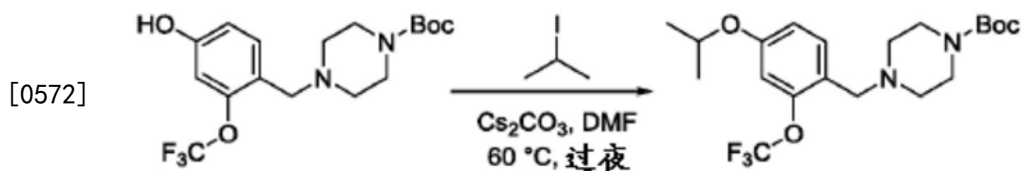
[0567] 将100mL圆底烧瓶装以4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.08g, 4.00mmol, 1.00当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.823g, 4.42mmol, 1.10当量)和1,2-二氯乙烷(50mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.70g, 8.00mmol, 2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用水(30mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供0.980g (55.6%产率) 呈白色固体状的4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 439 [M+H]<sup>+</sup>。

[0568] 步骤2: 制备4-(4-羟基-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



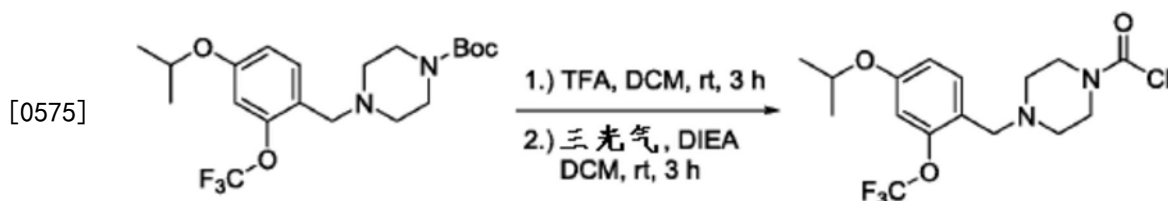
[0570] 在氮气氛围下将40mL小瓶装以4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(880mg, 2.00mmol, 1.00当量)、三(二亚苄叉丙酮)二钯(183mg, 0.200mmol, 0.10当量)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(85.1mg, 0.200mmol, 0.10当量)、氢氧化钾(449mg, 8.01mmol, 4.00当量)、水(2mL)和1,4-二噁烷(8mL)。在100℃下搅拌所得溶液12小时,并且用水(10mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供661mg (87.7%产率) 呈白色固体状的4-(4-羟基-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 377 [M+H]<sup>+</sup>。

[0571] 步骤3: 制备4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0573] 将40mL小瓶装以4-(4-羟基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.500g, 1.33mmol, 1.00当量)、2-碘丙烷(0.248g, 1.46mmol, 1.10当量)、碳酸铯(1.30g, 3.98mmol, 3.00当量)和二甲基甲酰胺(15mL)。将反应在60℃下搅拌过夜,并且用水(5mL)稀释。将所得溶液用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供420mg (76%产率)呈黄色油状的4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 419  $[M+H]^+$ 。

[0574] 步骤4:制备4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-碳酰氯



[0576] 将40mL小瓶装以4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.480mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(2mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时,并且在减压下浓缩以提供152mg呈白色固体状的1-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪(LCMS (ESI,  $m/z$ ): 319  $[M+H]^+$ )。将这个粗产物转移至40mL小瓶中,向所述小瓶中添加三光气(71.3mg, 0.240mmol, 0.50当量)和二氯甲烷(15mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA(278mg, 2.16mmol, 4.50当量)。在室温下搅拌反应2小时,并且用水(5mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x 5mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(3x 5mL)洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供182mg呈黄色固体状的4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-碳酰氯。

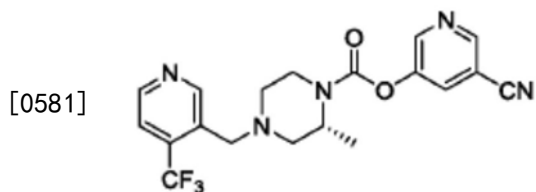
[0577] 步骤5:制备4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



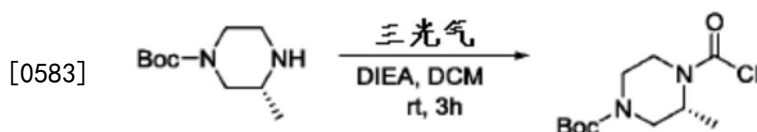
[0579] 将40mL小瓶装以4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-碳酰氯(182mg, 0.480mmol, 1.00当量)、5-羟基吡啶-3-甲酰胺(66.0mg, 0.480mmol, 1.00当量)、4-二甲基氨基吡啶(11.7mg, 0.100mmol, 0.20当量)、DIPEA(124mg, 0.960mmol, 2.00当量)和四氢呋喃(15mL)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜,并且用水(20mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用水(3x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC来纯化以提供60.3mg (26%产率)呈白色固体状的4-(4-异丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,

甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.89–8.90 (m, 1H), 8.56–8.57 (m, 1H), 8.08–8.10 (m, 1H), 7.45–7.49 (m, 1H), 6.92–6.95 (m, 1H), 6.81–6.82 (m, 1H), 4.59–4.67 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.58 (br, 4H), 2.56 (br, 4H), 1.33–1.35 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]<sup>+</sup>。

[0580] 实施例19: (R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯

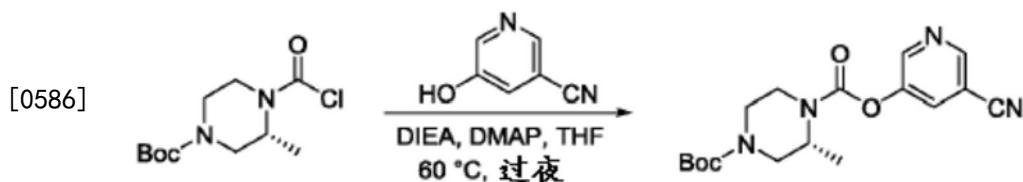


[0582] 步骤1: 制备 (R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯



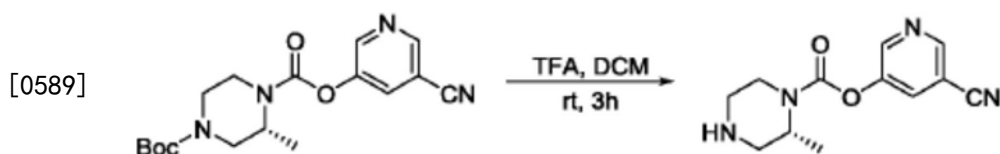
[0584] 将100mL圆底烧瓶装以三光气 (0.743g, 2.50mmol, 0.50当量)、(R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.00g, 5.00mmol, 1.00当量) 和二氯甲烷 (10mL)。在0℃下添加DIPEA (1.94g, 15.0mmol, 3.00当量)。在室温下搅拌反应3小时, 并且用水 (80mL) 淬灭。将混合物用二氯甲烷 (2x 100mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 80mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供1.40g呈黄色油状的 (R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>。

[0585] 步骤2: 制备 (R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(叔丁基)酯1-(5-氰基吡啶-3-基)酯



[0587] 将50mL圆底烧瓶装以 (R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.31g, 5.00mmol, 1.00当量)、5-羟基吡啶-3-甲腈 (0.720g, 6.00mmol, 1.20当量)、DIPEA (1.94g, 15.0mmol, 3.00当量)、4-二甲基氨基吡啶 (0.122g, 1.00mmol, 0.20当量) 和四氢呋喃 (10mL)。将反应在60℃下搅拌过夜, 并且用水 (50mL) 淬灭。将所得溶液用二氯甲烷 (2x 80mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供1.30g (75%产率) 呈黄色固体状的 (R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(叔丁基)酯1-(5-氰基吡啶-3-基)酯。LCMS (ESI, m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>。

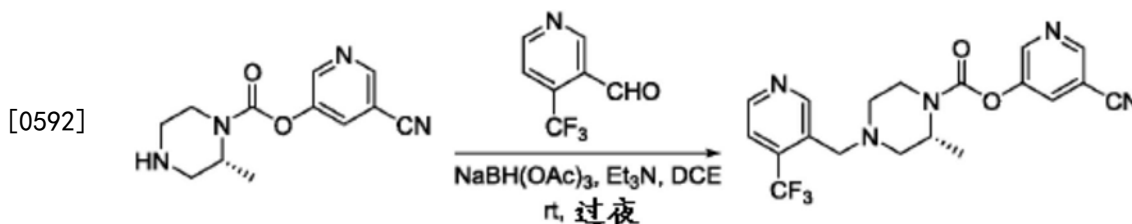
[0588] 步骤3: 制备 (R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯



[0590] 将50mL圆底烧瓶装以 (R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(叔丁基)酯1-(5-氰基吡啶-3-基)酯 (750mg, 2.17mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (2mL)。在室温下搅拌所

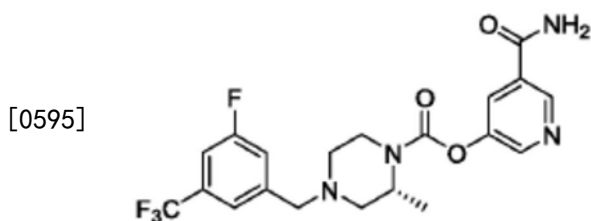
得溶液3小时,并且在减压下浓缩以提供800mg呈黄色油状的(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 247  $[M+H]^+$ 。

[0591] 步骤4: 制备(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯

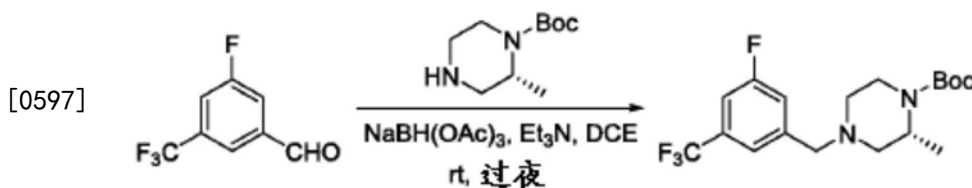


[0593] 将50mL圆底烧瓶装以(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯(179mg, 0.727mmol, 1.20当量)、4-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛(106mg, 0.606mmol, 1.00当量)、三乙胺(184mg, 1.82mmol, 3.00当量)和1,2-二氯乙烷(10mL)。在室温下搅拌混合物1小时,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(386mg, 1.82mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(30mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(2x 50mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物(300mg)通过制备型HPLC来纯化以提供94.9mg (39%产率)呈黄色油状的(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.71–8.73 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99–4.03 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (br, 1H), 2.84–2.87 (m, 1H), 2.69–2.73 (m, 1H), 2.42–2.47 (m, 1H), 2.01–2.31 (m, 1H), 1.41–1.42 (m, 3H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 406  $[M+H]^+$ 。

[0594] 实施例20: (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



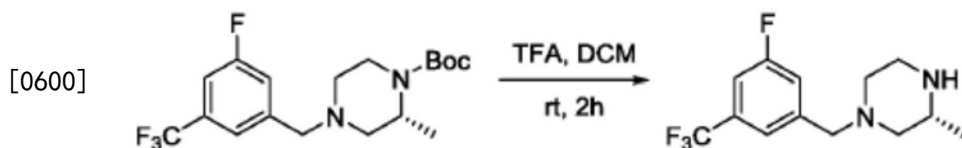
[0596] 步骤1: 制备(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0598] 将100mL圆底烧瓶装以3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.00g, 10.4mmol, 1.00当量)、(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.50g, 12.5mmol, 1.20当量)、三乙胺(3.16g, 31.2mmol, 3.00当量)和1,2-二氯乙烷(20mL)。在室温下搅拌混合物30分钟,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.63g, 31.2mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜,并且用水(20mL)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷(3x 30mL)萃取,并且将有机层合并,用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供3.00g (77%产率)呈无色油状的(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS

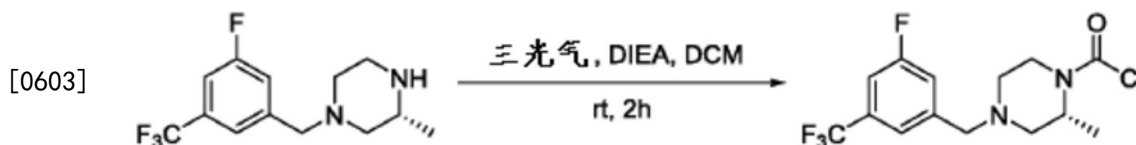
(ESI,  $m/z$ ): 377  $[M+H]^+$ 。

[0599] 步骤2: 制备 (R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-3-甲基哌嗪



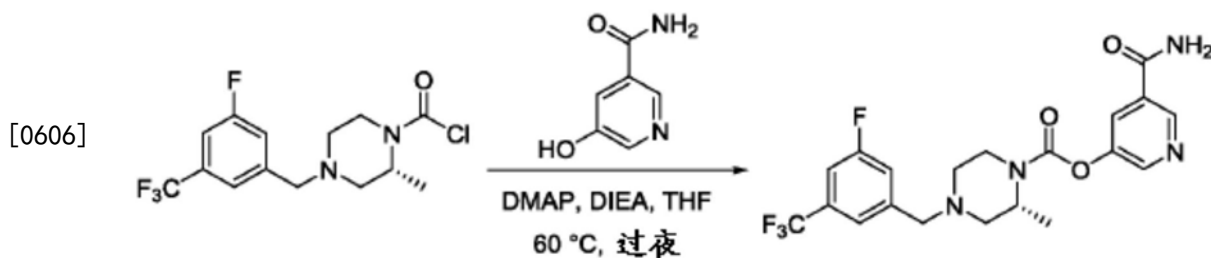
[0601] 将100mL圆底烧瓶装以 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.00g, 5.31mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (20mL) 和三氟乙酸 (5mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时, 并且在减压下浓缩。将粗产物溶解于饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (20mL) 中, 并且用二氯甲烷 (3x 60mL) 萃取。将有机层合并, 用盐水 (2x 20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供1.87g呈淡黄色油状的 (R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-3-甲基哌嗪。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 277  $[M+H]^+$ 。

[0602] 步骤3: 制备 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-碳酰氯



[0604] 将50mL圆底烧瓶装以三光气 (646mg, 2.18mmol, 0.50当量)、二氯甲烷 (10mL)、(R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-3-甲基哌嗪 (1.20g, 4.34mmol, 1.00当量)。在0℃下逐滴添加DIPEA (2.24g, 17.4mmol, 4.00当量)。在室温下搅拌反应2小时, 并且用水 (10mL) 淬灭。将所得溶液用二氯甲烷 (3x 20mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以提供1.40g (95%产率) 呈黄色油状的 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-碳酰氯。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 339  $[M+H]^+$ 。

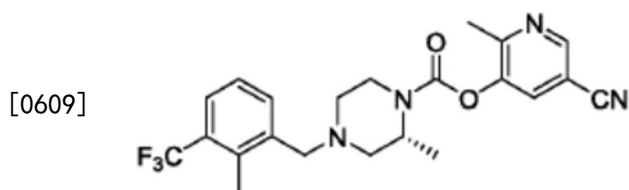
[0605] 步骤4: 制备 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯



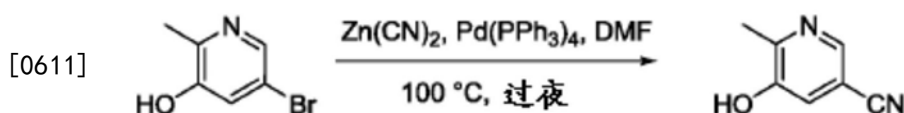
[0607] 将25mL圆底烧瓶装以 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-碳酰氯 (350mg, 1.03mmol, 1.00当量)、5-羟基吡啶-3-甲酰胺 (171mg, 1.24mmol, 1.20当量)、4-二甲氨基吡啶 (25.2mg, 0.206mmol, 0.20当量)、DIPEA (400mg, 3.10mmol, 3.00当量) 和四氢呋喃 (5mL)。将反应在60℃下搅拌过夜, 并且用水 (10mL) 淬灭。将所得溶液用二氯甲烷 (3x 20mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物 (400mg) 通过制备型HPLC来纯化以提供96.9mg (21%产率) 呈灰白色固体状的 (R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.83 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.58 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.03-6.41 (m, 2H), 4.40

(br, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.62–3.66 (m, 1H), 3.31–3.53 (m, 2H), 2.84–2.88 (m, 1H), 2.64–2.68 (m, 1H), 2.18–2.35 (m, 2H), 1.41 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 441  $[M+H]^+$ 。

[0608] 实施例21: (R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯

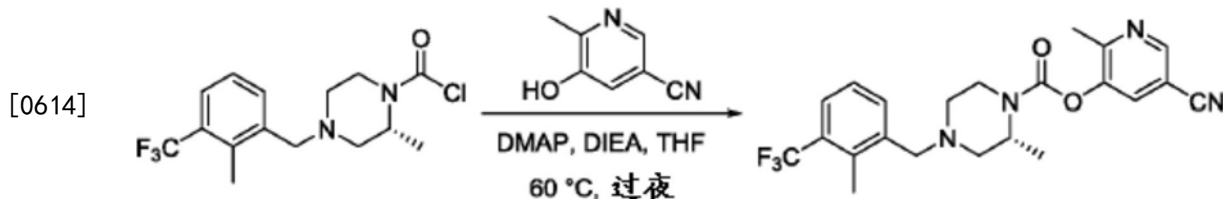


[0610] 步骤1: 制备5-羟基-6-甲基烟碱甲腈



[0612] 将50mL圆底烧瓶装以5-溴-2-甲基吡啶-3-醇 (1.00g, 5.32mmol, 1.00当量)、氰化锌 (802mg, 6.83mmol, 1.30当量)、四(三苯基磷)钯 (615mg, 0.532mmol, 0.10当量) 和DMF (10mL)。将反应在100℃下搅拌过夜, 并且用水 (10mL) 淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。在硅胶柱上对残余物进行色谱分离以提供250mg (35%产率) 呈棕色固体状的5-羟基-6-甲基烟碱甲腈。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 135  $[M+H]^+$ 。

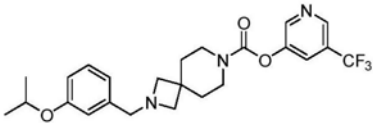
[0613] 步骤2: 制备 (R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯



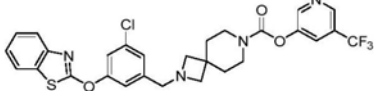
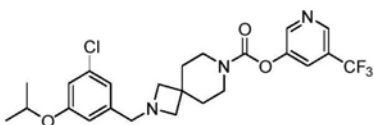
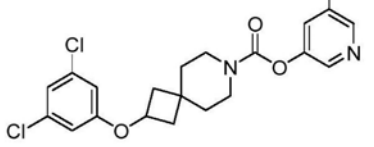
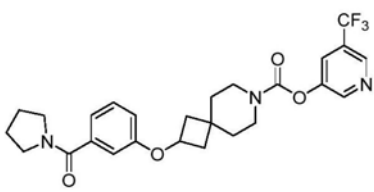
[0615] 将25mL圆底烧瓶装以 (R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-碳酰氯 (240mg, 0.716mmol, 1.00当量, 如实施例20步骤1-3中所述制备)、5-羟基-6-甲基烟碱甲腈 (115mg, 0.858mmol, 1.20当量)、4-二甲基氨基吡啶 (17.5mg, 0.143mmol, 0.20当量)、DIPEA (277mg, 2.15mmol, 3.00当量) 和四氢呋喃 (5mL)。将反应在60℃下搅拌过夜, 并且用水 (5mL) 淬灭。将所得溶液用二氯甲烷 (3x 20mL) 萃取, 并且将有机层合并, 用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。粗产物 (300mg) 通过制备型HPLC来纯化以提供95.3mg (31%产率) 呈白色固体状的 (R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.61 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.49–3.59 (m, 2H), 3.28–3.32 (m, 1H), 2.81–2.85 (m, 1H), 2.68–2.71 (m, 1H), 2.48–2.53 (m, 6H), 2.34–2.38 (m, 1H), 2.12–2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H)。LCMS (ESI,  $m/z$ ): 433  $[M+H]^+$ 。

[0616] 实施例22-86: 实施例22-86通过如实施例1-21中所述的类似程序来制备。

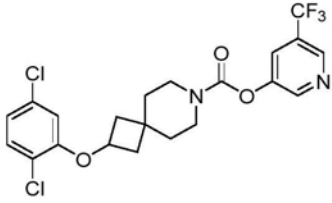
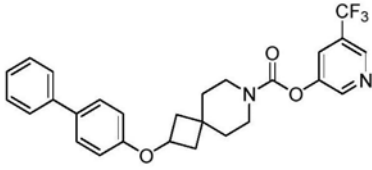
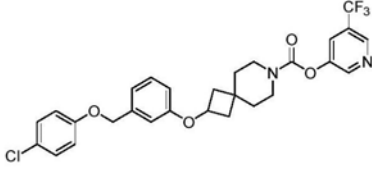
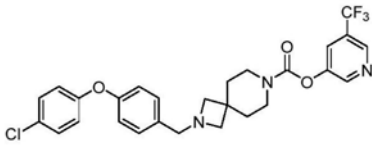
[0617]

实施例	名称	结构	NMR ( <sup>1</sup> H NMR, 300 MHz 或 400 MHz, 氯仿- <i>d</i> )	MS [M+H] <sup>+</sup>
22	2-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.62-8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 3H), 4.52-4.60 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.10-3.12 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 4H), 1.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)。	464

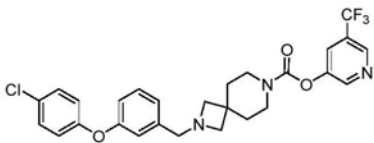
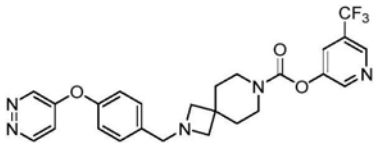
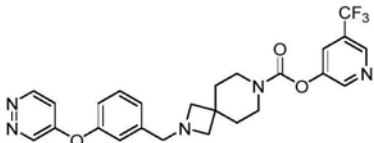
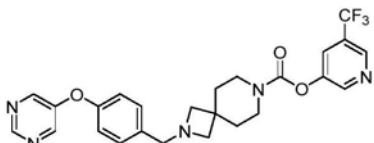
[0618]

23	2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-5-氯苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11-3.13 (m, 4H), 1.86 (br, 4H)。	589
24	2-(3-氯-5-异丙氧基苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.62-8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.08-3.10 (m, 4H), 1.85 (br, 4H), 1.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H)。	498
25	2-(3,5-二氯苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.65-4.74 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 4H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.75 (s, 4H)。	475
26	2-(3-(吡咯烷-1-羰基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 3.48-3.67 (m, 6H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 1.84-2.07 (m, 6H), 1.75 (s, 4H)。	504

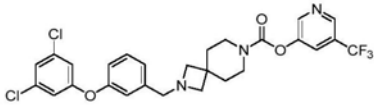
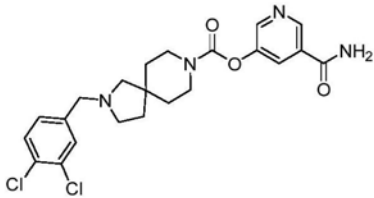
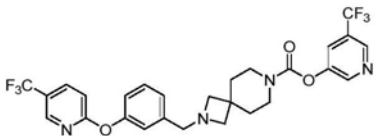
[0619]

27	2-(2,5-二氯苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.73-6.74 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 3.51-3.70 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 4H)。	516 [M+ H+ MeC N] <sup>+</sup>
28	2-([1,1'-联苯]-4-基氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.67-8.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 4.76-4.84 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 4H)。	483
29	2-(3-((4-氯苯氧基)甲基)苯氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71-4.80 (m, 1H), 3.50-3.69 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.76 (br, 4H)。	547
30	2-(4-(4-氯苯氧基)苯甲基)-7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62-8.65 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H), 6.92-7.02 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.06-3.29 (m, 4H), 1.88 (br, 4H)。	532

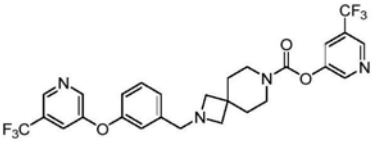
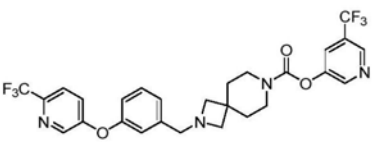
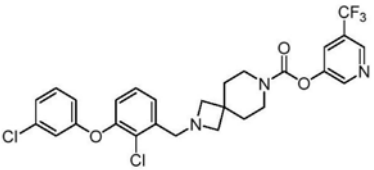
[0620]

31	2-(3-(4-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.49-3.60 (m, 4H), 3.00-3.28 (m, 4H), 1.87 (br, 4H)。	532
32	2-(4-(吡嗪-4-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.03-8.04 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 4H), 6.59-6.63 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.39-3.61 (m, 4H), 3.15 (br, 4H), 1.88 (br, 4H)。	500
33	2-(3-(吡嗪-4-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.04-8.05 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.36-3.61 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.89 (br, 4H)。	500
34	2-(4-(嘧啶-5-基氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.50-3.69 (m, 4H), 3.13-3.15 (m, 4H), 1.88 (br, 4H)。	500

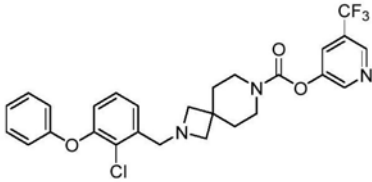
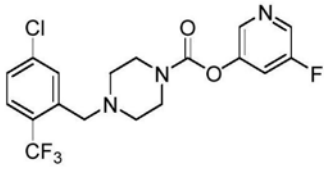
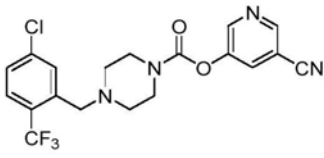
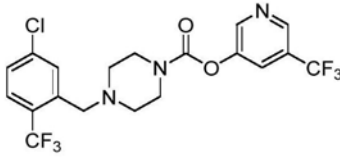
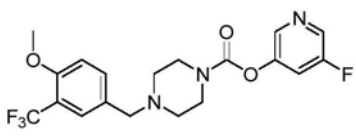
[0621]

35	2-(3-(3,5-二氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.11 (br, 4H), 1.86 (br, 4H)。	566
36	2-(3,4-二氯苯甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.82 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.28 (br, 1H), 5.86 (br, 1H), 3.45-3.69 (m, 6H), 2.62 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 1.66-1.90 (m, 6H)。	463
37	2-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82-7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32-7.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.15-7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83-7.09 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.40-3.65 (m, 4H), 3.01-3.20 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 1.73-1.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H)。	567

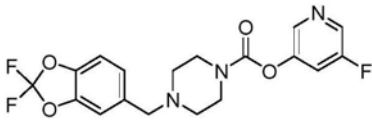
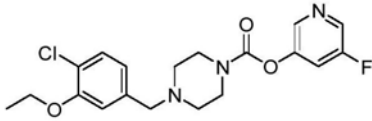
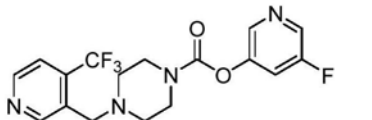
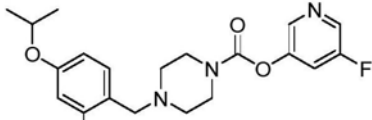
[0622]

38	2-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.40 (t, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54-3.63 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.38-3.54 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.03-3.18 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H)。	567
39	2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88-7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.40-3.70 (m, 6H), 3.00-3.18 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 4H)。	567
40	2-(2-氯-3-(3-氯苯氧基)苯甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.43-3.72 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.76-2.00 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H)。	566

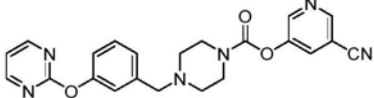
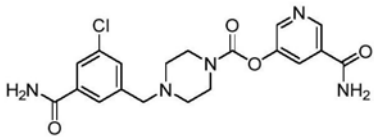
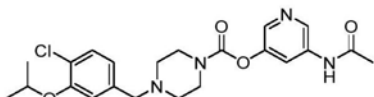
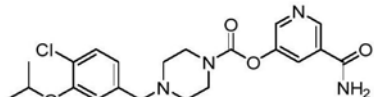
[0623]

41	2-(2-氯-3-苯氧基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.50-8.69 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.72 (m, 2H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 1.85-1.98 (m, 4H)。	532
42	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.30-8.36 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 6H), 2.55-2.58 (m, 4H)。	418
43	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.66-8.72 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.59 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 6H), 2.58 (t, $J$ = 4.8 Hz, 4H)。	425
44	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.65-8.73 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.58 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 4H), 3.64 (t, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 2.58 (t, $J$ = 5.1 Hz, 4H)。	468
45	4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.34-8.35 (m, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 6.98 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.53-3.68 (m, 6H), 2.50 (br, 4H)。	414

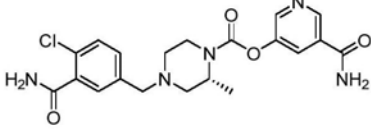
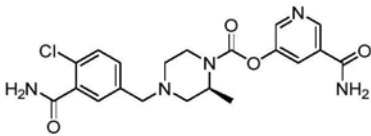
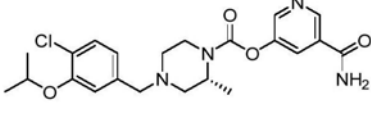
[0624]

46	4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.29-8.35 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 6H), 2.49-2.52 (m, 4H)。	396
47	4-(4-氯-3-乙氧基苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.35 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 6.94 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.48-2.51 (m, 4H), 1.48 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。	394
48	4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 7.53 (d, $J$ = 5.1 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 6H), 2.58 (t, $J$ = 4.8 Hz, 4H)。	385
49	4-(4-异丙氧基-2-甲基苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.29-8.34 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.11 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.73 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.47-2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (d, $J$ = 6.3 Hz, 6H)。	388

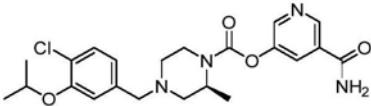
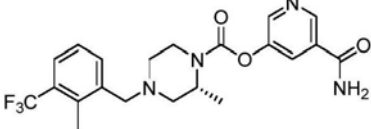
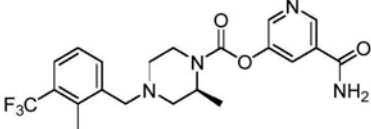
[0625]

50	4-(3-(嘧啶-2-基氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.71 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 6H), 2.53-2.56 (m, 4H)。	417
51	4-(3-氨基甲酰基-5-氯苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (br, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 2.49-2.51 (m, 4H)。	418
52	4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-乙酰胺基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.11 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73-6.92 (m, 1H), 4.45-4.72 (m, 1H), 3.26-3.93 (m, 6H), 2.58 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.34-1.47 (m, 6H)。	447
53	4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.50-8.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 5.73-6.60 (m, 2H), 4.51-4.64 (m, 1H), 3.51-3.74 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.41-2.73 (m, 4H), 1.24-1.51 (m, 6H)。	433

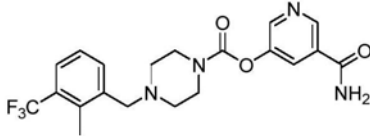
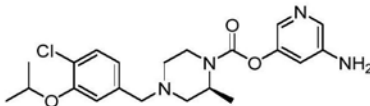
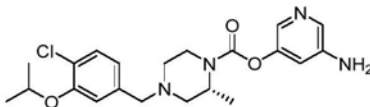
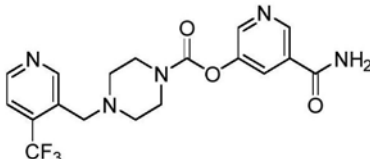
[0626]

54	(R)-4-(3-氨基甲酰基-4-氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.82-8.95 (m, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H), 8.01-8.17 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 4.28-4.57 (m, 1H), 3.90-4.19 (m, 1H), 3.48-3.67 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.08 – 2.25 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 3H)。	432
55	(S)-4-(3-氨基甲酰基-4-氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.89-9.05 (m, 1H), 8.65-8.81 (m, 1H), 8.18-8.39 (m, 1H), 7.49-7.85 (m, 3H), 4.18-4.77 (m, 4H), 3.33-3.88 (m, 5H), 1.28-1.78 (m, 3H)。	432
56	(R)-4-(4-氯-3-异丙氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27-4.54 (br, 1H), 3.86-4.18 (br, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H), 2.86-2.99 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.70-2.80 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.12-2.34 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H)。	447

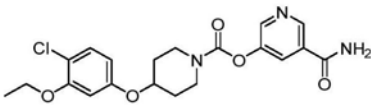
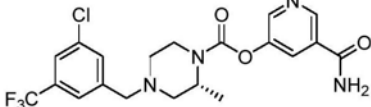
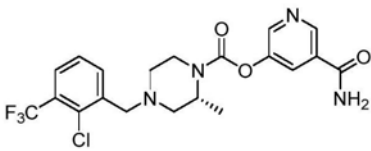
[0627]

57	(S)-4-(4-氯-3-异丙氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27-4.54 (br, 1H), 3.86-4.18 (br, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H), 2.86-2.99 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.70-2.80 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.12-2.34 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H)。	447
58	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 1H), 4.28-4.59 (br, 1H), 3.87-4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。	437
59	(S)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 1H), 4.28-4.59 (br, 1H), 3.87-4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。	437

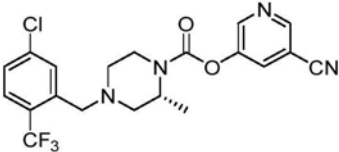
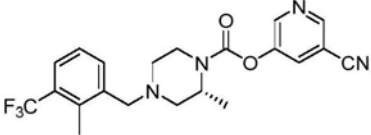
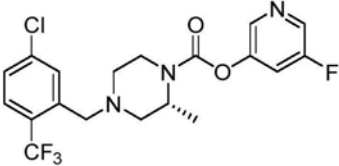
[0628]

60	4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 5.79-6.26 (m, 1H), 6.26-6.67 (m, 1H), 3.46-3.79 (m, 6H), 2.45-2.62 (m, 7H)。	423
61	(S)-4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.89-8.99 (m, 1H), 8.82-8.86 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 6.98-7.18 (m, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 4.50-4.71 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.26-4.08 (m, 6H), 2.58-3.11 (m, 2H), 2.07-2.41 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 9H)。	419
62	(R)-4-(4-氯-3-异丙氧基苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.89-8.97 (m, 1H), 8.82-8.87 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 1H), 6.79-6.88 (m, 2H), 4.50-4.71 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.18-4.15 (m, 6H), 2.52-3.01 (m, 2H), 2.07-2.38 (m, 2H), 1.25-1.48 (m, 9H)。	419
63	4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.85-8.93 (m, 1H), 8.67-8.76 (m, 1H), 8.53-8.62 (m, 1H), 8.04-8.14 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 4H), 1.88-2.02 (m, 2H)。	410

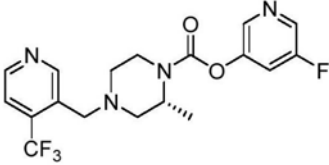
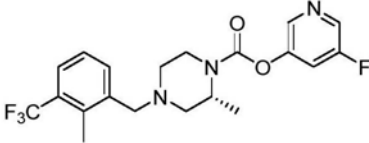
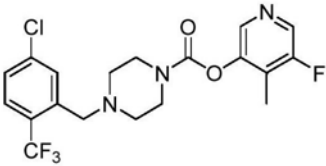
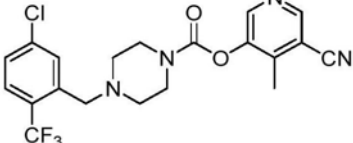
[0629]

64	4-(4-氯-3-乙氧基苯氧基)哌啶-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.82-8.96 (m, 1H), 8.49-8.66 (m, 1H), 7.99-8.15 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 1H), 6.48-6.72 (m, 2H), 4.53-4.72 (m, 1H), 3.51-4.18 (m, 6H), 1.78-2.19 (m, 4H), 1.38-1.51 (m, 3H)。	420
65	( <i>R</i> )-4-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90-8.91 (m, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H), 4.25-4.61 (m, 1H), 3.83-4.25 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.54-3.67 (m, 1H), 3.38-3.54 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 1H), 2.18-2.45 (m, 2H), 1.30-1.56 (m, 3H)。	457
66	( <i>R</i> )-4-(2-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		(甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.86-8.95 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 1H), 4.24-4.69 (m, 1H), 3.84-4.24 (m, 1H), 3.65-3.84 (br, 2 H), 3.38-3.57 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 1H), 2.17-2.38 (m, 1H), 1.32-1.56 (m, 3H)。	457

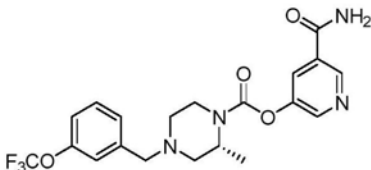
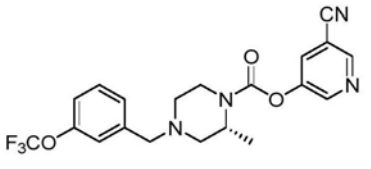
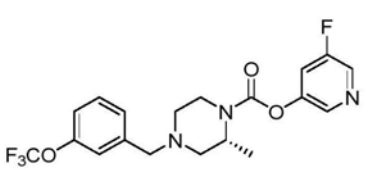
[0630]

67	(R)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.59 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.43 (br, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.40-2.42 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.44-1.46 (m, 3H)。	439
68	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.40 (br, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (br, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.38 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H)。	419
69	(R)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.35 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 4.41 (br, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 3H)。	432

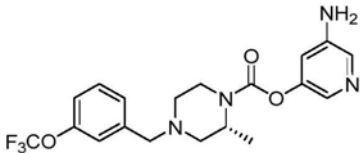
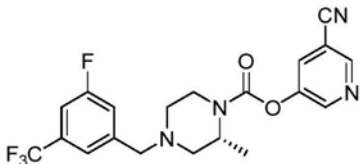
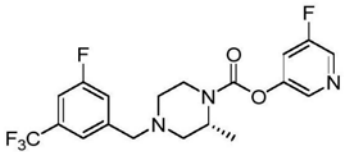
[0631]

70	(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 9.01 (s, 1H), 8.72 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (d, $J$ = 5.1 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.41-1.47 (m, 3H)。	399
71	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.34 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.30 (br, 1H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.35-1.37 (m, 3H)。	412
72	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氟-4-甲基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 3.76 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63 (br, 2H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。	432
73	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基-4-甲基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (br, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 4H), 3.64 (br, 2H), 2.58-2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。	439

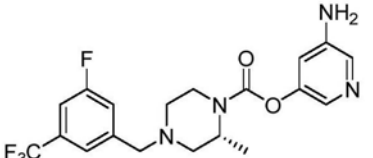
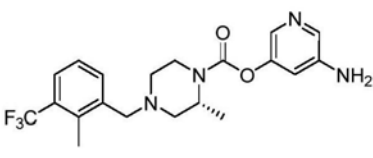
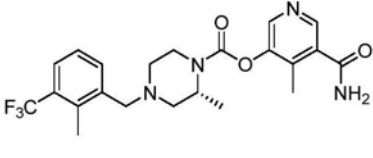
[0632]

74	(R)-2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.83 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (t, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (br, 1H), 5.90 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 2H), 1.40 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H)。	439
75	(R)-2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.64-8.71 (m, 2H), 7.84 (t, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 2H), 1.40 (d, $J$ = 5.7 Hz, 3H)。	421
76	(R)-2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.29-8.34 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 1.39 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H)。	414

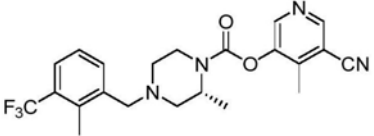
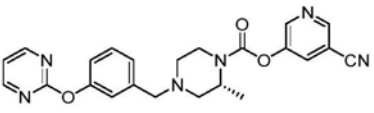
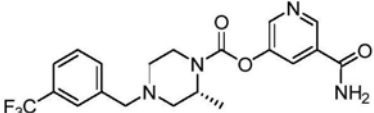
[0633]

77	(R)-2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		$\delta$ 7.84-7.92 (m, 2H), 7.35 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.34-3.71 (m, 3H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.65-2.67 (m, 1H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.40 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。	411
78	(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.40-3.67 (m, 3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.19-2.36 (m, 2H), 1.42 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H)。	423
79	(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氟吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.29-8.35 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.18-2.35 (m, 2H), 1.41 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H)。	416

[0634]

80	(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		$\delta$ 7.84-7.92 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.47-3.65 (m, 2H), 3.35 (br, 1H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	413
81	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基吡啶-3-基酯		$\delta$ 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.46-3.74 (m, 4H), 3.26 (br, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	409
82	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基-4-甲基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.38 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H)。	451

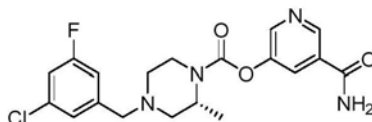
[0635]

83	(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基-4-甲基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 4.42-4.43 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.82-2.85 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.38 (br, 3H)。	433
84	(R)-2-甲基-4-(3-(嘧啶-2-基氧基)苯甲基)哌嗪-1-羧酸 5-氰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 2H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.08-7.08 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 4.05 (br, 1H), 3.64-3.89 (m, 3H), 2.83-3.12 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 2H), 1.47 (br, 3H)。	431
85	(R)-4-(3-氯-5-氟苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氨基甲酰基吡啶-3-基酯		$\delta$ 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.49 (br, 1H), 6.12 (br, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H)。	407

[0636]

86

(R)-4-(3-氯-5-(嘧啶-2-基氧基)苯甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸 5-氟基吡啶-3-基酯



(甲醇-*d*4)  $\delta$   
 8.80-8.73 (m, 1H),  
 8.72-8.60 (m, 1H),  
 8.60-8.58 (m, 2H),  
 8.13-8.08 (m, 1H),  
 7.39-7.31 (m, 1H),  
 7.31-7.22 (m, 1H),  
 7.22-7.14 (m, 2H),  
 4.61-4.23 (m, 1H),  
 4.18-3.85 (m, 1H),  
 3.71-3.60 (m, 1H),  
 3.60-3.49 (m, 1H),  
 3.49-3.37 (m, 1H),  
 3.01-2.87 (m, 1H),  
 2.87-2.70 (m, 1H),  
 2.41-2.28 (m, 1H),  
 2.28-2.11 (m, 1H),  
 1.55-1.27 (m, 3H).

487  
 $[M+Na]^+$

[0637] II. 生物评估

[0638] 使用以下体外和体内测定来测试化合物以评估它们的MAGL和FAAH活性。

[0639] 基于体外竞争性活性的蛋白质剖析。

[0640] 使蛋白质组(用于小鼠测定的是小鼠脑膜部分或细胞裂解产物;用于人测定的是人前额叶皮质或细胞膜部分)(50 $\mu$ L, 1.0mg/mL总蛋白质浓度)与不同浓度的抑制剂一起在37 $^{\circ}$ C下预孵育。在30分钟之后,添加FP-Rh或HT-01(1.0 $\mu$ L, 50 $\mu$ M于DMSO中),并且在37 $^{\circ}$ C下将混合物再孵育30分钟。将反应用SDS上样缓冲液(15 $\mu$ L-4X)淬灭,并且在SDS-PAGE上运行。在凝胶成像之后,丝氨酸水解酶活性通过使用ImageJ 1.43u软件测量对应于MAGL和FAAH的凝胶条带的荧光强度来测定。来自这个测定的IC<sub>50</sub>数据显示于表1中。

[0641] 从经抑制剂处理的小鼠制备小鼠脑蛋白质组。

[0642] 通过口服管饲来将抑制剂于聚乙二醇媒介物中向野生型C57B1/6J施用。在施用之后4小时将各动物处死,并且根据先前确立的方法(参见Niphakis, M. J. 等(2011) ACS Chem. Neurosci. 以及Long, J. Z. 等Nat. Chem. Biol. 5:37-44)来制备和分析脑蛋白质组。

[0643] 化合物在本文所述的测定中显示活性,如表1中所指示。

[0644] 表1

[0645]

实施例	FAAH (人) 抑制% 1 $\mu$ M	MAGL (人) 抑制% 1 $\mu$ M	FAAH (人) IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MAGL (人) IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	FAAH (小鼠) 抑制% 5 mg/kg	MAGL (小鼠) 抑制% 5 mg/kg
1	A	A	***	***		
2			*	**		
3	A	A	***	***		

[0646]

4	A	A	***	***	A	A
5	A	A	***	***		
6	A	A	***	**	A	D
7	A	A	***	***	A	C
8			**	***		
9			**	**		
10			***	***		
11			**	**		
12	B	A				
13	B	A				
14	B	A				
15	A	A	***	**	D	D
16	A	C				
17	A	A	**	***		
18	A	A	**	**	A	A
19	A	A	***	*	A	D
20	A	A	***	***	A	A
21	A	C	**	*		
22	B	C				
23	A	A	***	***		
24	A	A				
25	A	A	**	***		
26	A	A	**	***		
27	A	A	***	***		
28	A	A	***	***		
29	A	A	***	**		
30			*	**		
31			***	**		
32	A (10 $\mu$ M)	A (10 $\mu$ M)				
33	C	B				
34			*	**		
35	A	A				
36	A	A	***	***	A	C
37	A	A				
38	A	A	***	***	A	D
39	A	A	**	**		
40	A	A	**	***		
41	A	A				
42	A	A	***	***		
43	A	A	***	***		
44	A	A	**	**		
45	A	A	***	***		
46	A	A				
47	A	A				
48	A	A	***	**		
49	A	A	***	**		
50	A	A	**	***		
51	A	A	**	*	D	D
52	A	A	**	***	A	D

[0647]

53	A	A	***	***	A	B
54	A	C (10 $\mu$ M)				
55	A (50 $\mu$ M)	B				
56	A	A	**	**		
57	A (10 $\mu$ M)	A				
58	A	A	***	**		
59	B	A				
60	A	A				
61	A (10 $\mu$ M)	A				
62	A	C	***	*		
63	A	A (10 $\mu$ M)				
64	A	A	***	***	A	A
65	A	A	**	**	A	A
66	A	A	***	***		
67	A	A	***	**		
68	A	A	***	***		
69	A	A (10 $\mu$ M)				
70	A	B (10 $\mu$ M)				
71	A	B	***	**	A	D
72	A	A	***	*		
73	A	A	***	***		
74	A	C	***	**	A	A
75	A	A	***	***		
76	A	A (50 $\mu$ M)	***	*		
77	A	D				
78	A	A	***	***		
79	A	A (10 $\mu$ M)	***	**		
80	A	C (50 $\mu$ M)				
81	A	D				
82	A	D				
83	A	A	***	**		
84	A	A	**	***		
85	A	A	***	**	A	A
86	A	A	***	**	A	A

[0648] \*\*\*IC<sub>50</sub>小于或等于100nM;\*\*IC<sub>50</sub>大于100nM,并且小于1 $\mu$ M;

[0649] \*IC<sub>50</sub>大于或等于1 $\mu$ M,并且小于或等于10 $\mu$ M。

[0650] A=抑制%大于或等于75%;B=抑制%大于或等于50%,并且小于75%;C=抑制%大于或等于25%,并且小于50%;D=抑制%大于或等于0%,并且小于25%。