



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101454320 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 19

(21) 申请号 200780019893. 2

(22) 申请日 2007. 04. 10

(30) 优先权数据

60/793, 971 2006. 04. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 11. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2007/001001 2007. 04. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02007/122466 EN 2007. 11. 01

(73) 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 R·O·休斯 A·S·贝尔

D·G·布朗 D·R·欧文

M·J·帕尔默 C·菲利普斯

D·L·布朗 Y·M·福比安

J·N·弗雷斯科斯 S·E·希斯里

E·J·雅各布森 T·M·马达克斯

B·V·米施克 J·M·莫利纽克斯

J·B·穆恩 D·J·小罗吉尔

M·B·托利弗森 J·K·沃尔克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1364950 A1, 2003. 11. 26, 全文.

US 20020147199 A1, 2002. 10. 10, 全文.

CN 1694707 A, 2005. 11. 09, 全文.

审查员 李莎莎

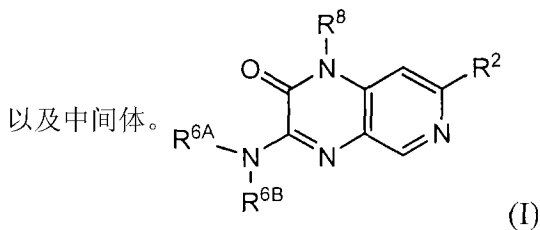
权利要求书 5 页 说明书 70 页

(54) 发明名称

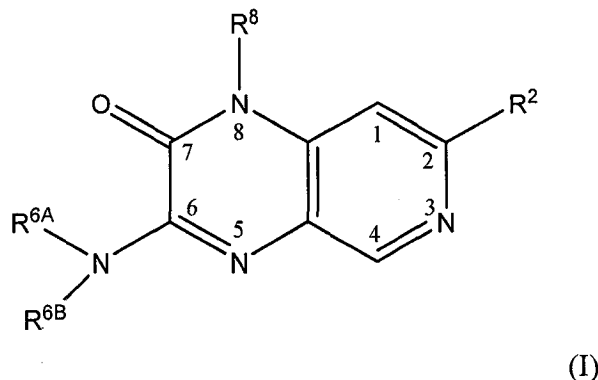
吡啶并 [3,4-b] 吡嗪酮

(57) 摘要

本发明公开了式 (I) 化合物以及化合物药
学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式 I 的结
构, 其中 R^2 、 R^{6A} 、 R^{6B} 和 R^8 如说明书中所定义。本发
明还公开了相应的药物组合物、治疗方法、合成方法



1. 一种化合物或者该化合物药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式 I 的结构:



并且其中:

R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $NR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$;其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-OR^{203}$ 所取代,并且

R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基;

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~苯~~基,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~苯~~基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、烷基、 $-OR^{601}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$,其中所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-NR^{603}R^{604}$;并且

R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基;

R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基,其中 R^{801} 是任选地被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基;

其中

所述烷基是指直链或支链结构的饱和烃基取代基,含有一个到六个碳原子。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基,其中所述哌嗪基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^2 选自苯基和吡啶基, 其中所述苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, 并且

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

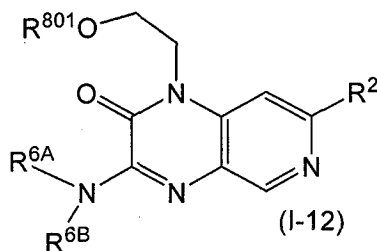
6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^2 是被甲氧基取代的吡啶基;

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基, 其任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$; 并且

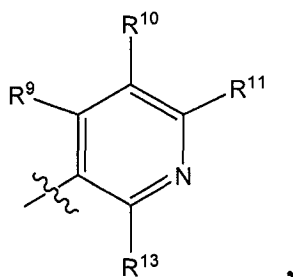
R^8 是丙氧基乙基。

7. 一种化合物或者该化合物药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式 I-12 的结构:



并且其中:

R^2 是



其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$;

R^{801} 选自氢和甲基、乙基和丙基, 其中所述甲基、乙基和丙基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基所取代。

8. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢, 并且 R^{11} 选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

9. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢, 并且 R^{11} 是甲氧基。

10. 选自下述的化合物:

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-吗啉-4-基-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(3-羟基哌啶-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-[3-(羟甲基)哌啶-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

{4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代基-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基}乙酸叔丁酯;

{4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代基-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基}乙酸;

3-[(3S)-4-(2-羟乙基)-3-甲基哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-[4-(3-羟丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮,

3-[4-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂~~革~~-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

7-(4-氯代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(4-羟基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

7-(4-(二甲基氨基)-2-甲基苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

7-(3-氯代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(4-甲氧基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,

4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(2,4- 二氟代苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(4-(乙基磺酰基) 苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(2- 氟 -3- 甲氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(4- 异丙氧基苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(异喹啉 -5- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(4-(羟甲基) 苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(4- 乙氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(4- 氟 -3- 甲基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(2,3- 二氟代苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基)-7- 对甲苯基吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(5- 乙酰基噻吩 -2- 基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(3- 甲氧基苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(3-(羟甲基) 苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基)-7-(吡啶 -3- 基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(3- 乙氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(3- 氟 -4- 甲氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

7-(5- 氯 -2- 氟代苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(4- 甲氧基 -3- 甲基苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基)-7- 间甲苯基吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮；

3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(2-羟基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

7-(2-氟代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-乙基哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

1-(1,2-二氢-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代基-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)哌啶-3-羧酰胺;

1-(1,2-二氢-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代基-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)哌啶-4-羧酰胺;

3-(3-羟基吡咯烷-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-((S)-2-羟丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-((R)-2-羟丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮;

3-(4-(3-羟丙基)-1,4-二氮杂~~革~~-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

11. 根据权利要求1的化合物,其是3-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,其包括权利要求1到11任意一项的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

13. 权利要求1到11任意一项的化合物或其药学上可接受的盐制备用于治疗心血管疾病、代谢疾病、中枢神经系统疾病、肺部疾病、性功能障碍、疼痛和肾脏功能障碍的药物的用途。

14. 权利要求1到11任意一项的化合物或其药学上可接受的盐制备用于促进神经复原的药物中的用途。

吡啶并 [3,4-b] 吡嗪酮

发明领域

[0001] 本发明包括一类具有式 I 结构的吡啶并 [3,4-b] 吡嗪酮化合物以及包含式 I 化合物的药物组合物。本发明还包括通过给予对象治疗有效量的式 I 化合物而治疗对象的方法。通常,这些化合物完全或部分地抑制酶:5-型环鸟苷酸单磷酸酯-特异性磷酸二酯酶(PDE-5)。

[0002] 发明背景

[0003] 发达国家中高血压在成年人中的发病率约为 20%,年龄达到 60 岁或更大时则上升到约 60-70%。高血压会导致中风、心肌梗塞、心房纤颤、心力衰竭、外周性血管疾病和肾脏损伤风险的增加。尽管针对各种药理学存在大量的抗高血压药物,但是仍然需要有效治疗高血压的其它试剂。

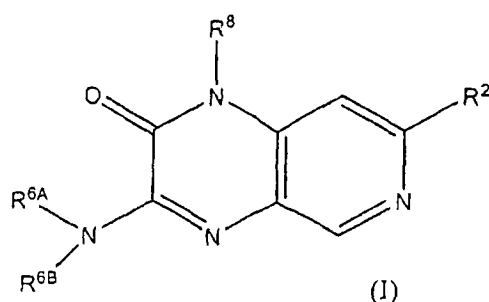
[0004] 血管内皮细胞分泌一氧化氮(NO)。其作用在血管平滑肌细胞上并且导致鸟苷酸环化酶的活化以及环单磷酸鸟苷(cGMP)的累积。cGMP 的累积会产生肌肉松弛和血管舒张,这会导致血压的降低。cGMP 是通过 cGMP-特异性磷酸二酯酶水解成鸟苷 5'-单磷酸酯(GMP)而失活的。一个重要的 cGMP-磷酸二酯酶已经被鉴定为 5-型磷酸二酯酶(PDE5)。PDE5 的抑制剂降低了 cGMP 的水解速率,因此加强了一氧化氮的作用。

[0005] 对于患有或易于患有心血管疾病的患者的治疗来说,改善的药物治是所期望的。尤其是,仍然需要一类新的用于治疗 cGMP 介导疾病的 PDE-5 抑制剂,以及相应的药物治疗。

[0006] 发明简述

[0007] 在一种实施方式中,本发明包括具有式 I 结构的化合物:

[0008]



[0009] 其中 R^2 、 R^{6A} 、 R^{6B} 和 R^8 如发明详述中所定义。

[0010] 在另一种实施方式中,本发明包括一种药物组合物,其包含具有式 I 结构的化合物。

[0011] 在另一种实施方式中,本发明包括通过给予对象治疗有效量的式 I 化合物而在对象中治疗疾病的方法。根据本发明可以治疗的疾病包括心血管疾病、代谢疾病、中枢神经系统疾病、肺部疾病、性功能障碍以及肾脏功能障碍。

[0012] 在另一种实施方式中,本发明包括一种抑制 PDE-5 的方法,特别是治疗由 PDE-5 介导的疾病(一般为病理性疾病)的方法,所述方法是通过给予对象具有式 I 结构的化合物而进行的。

[0013] 在另一种实施方式中,本发明包括制备具有式 I 结构的化合物的方法。

[0014] 在另一种实施方式中,本发明包括在具有式 I 结构的化合物的合成中所使用的中间体。

[0015] 发明详述

[0016] 对实施方式的详细描述仅是想向本领域的其它技术人员介绍申请人的发明、其原则以及它的实际应用,以便本领域其它技术人员能够以它们的多种形式采纳和应用本发明,从而使它们可以最好地适应具体用途的需要。因此,这些发明不限于本说明书中所描述的实施方式,并且可以对这些发明进行各种改进。

[0017] A、缩写和定义

[0018] 如在 ^1H NMR 中所使用的,符号“ δ ”是指 ^1H NMR 化学位移。

[0019] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“br”是指 ^1H NMR 宽峰信号。

[0020] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“d”是指 ^1H NMR 双峰。

[0021] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“dd”是指双二重的 ^1H NMR 双峰。

[0022] 缩写“HRMS”是指高分辨率质谱(电喷雾离子化正离子模式扫描)。

[0023] 缩写“m/z”是指质谱峰。

[0024] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“m”是指 ^1H NMR 多重峰。

[0025] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“q”是指 ^1H NMR 四重峰。

[0026] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“s”是指 ^1H NMR 单峰。

[0027] 如在 ^1H NMR 中所使用的,缩写“t”是指 ^1H NMR 三重峰。

[0028] 缩写“TFA”指的是三氟乙酸。

[0029] 术语“烷基”(单独或者与其它术语(复数)结合时)是指直链或支链结构的饱和烃基取代基(即,仅含有碳和氢的取代基),其一般含有约一个到约二十个碳原子,或者;在另一种实施方式中约一个到约十二个碳原子;在另一种实施方式中,约一个到约十个碳原子;在另一种实施方式中,约一个到约六个碳原子;以及在另一种实施方式中,约一个到约四个碳原子。这样的取代基的例子包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基、异戊基、己基等。

[0030] 术语“烯基”(单独或者与其它术语(复数)结合时)是指含有一个或多个双键以及约两个到约二十个碳原子的直链或支链烃基取代基;在另一种实施方式中其含有约两个到约十二个碳原子;在另一种实施方式中,约两个到约六个碳原子;以及在另一种实施方式中,约两个到约四个碳原子。烯基的例子包括乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和 3-甲基丁烯基。

[0031] 术语“烯基”和“低级烯基”包括具有“顺”和“反”构型,或者具有“Z”和“E”构型的基团。

[0032] 术语“炔基”(单独或者与其它术语(复数)结合时)是指含有一个或多个三键以及约两个到约二十个碳原子的直链或支链烃基(heterocarbyl)取代基;在另一种实施方式中其含有约两个到约十二个碳原子;在另一种实施方式中,约两个到约六个碳原子;以及在另一种实施方式中,约两个到约四个碳原子。炔基的例子包括 1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 1-戊炔基。

[0033] 术语“氨基”单独或者与其它术语(复数)结合时,当其处于末端位置时是指 $-\text{NH}_2$,

当其与另一个术语（复数）组合使用并且不处于末端位置时是指 -NH- 。

[0034] 术语“芳基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指包含一个、两个或三个环的碳环芳香系统，其中这样的环可以是以串连的方式连接在一起的，也可以是稠合的。芳基片段的例子包括苯基、萘基、四氢萘基、茚满基和联苯基。

[0035] 术语“羧基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指式 -C(O)OH 的基团。

[0036] 术语“氰基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指 -CN ，其也可以由 $\text{-}\overset{\text{~}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\equiv\text{N}$ 所代表。

[0037] 术语“环烷基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指具有三个到约十二个碳原子的饱和碳环基团。在另一种实施方式中，环烷基是具有三个到约八个碳原子的“低级环烷基”。这样的基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0038] 术语“环烷基烷基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指被环烷基取代的烷基。这样的取代基的例子包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

[0039] 术语“环烯基”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指部分不饱和的碳环取代基。这样的取代基的例子包括环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0040] 术语“卤素”或“卤代”单独或者与其它术语（复数）结合时，是指氟基（可以表示为 -F ）、氯基（可以表示为 -Cl ）、溴基（可以表示为 -Br ）或碘基（可以表示为 -I ）。在另一种实施方式中，卤素是氟或氯基。在另一种实施方式中，卤素是氟基。

[0041] 当与其它术语（复数）结合时，前缀“卤代”表示该前缀所连接的取代基是被一个或多个独立选择的卤素基团所取代的。例如，卤代烷基是指其中至少一个氢基被卤素基团代替的烷基取代基。在超过一个氢被卤素代替的情况下，所述的卤素可以相同或不同。卤代烷基的例子包括氯甲基、二氯甲基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、三氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟乙基、五氟乙基、二氟丙基、二氯丙基和七氟丙基。进一步举例，“卤代烷氧基”的意思是其中至少一个氢基被卤素基团代替的烷氧基取代基。卤代烷氧基取代基的例子包括氯甲氧基、1-溴乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基（又名“全氟甲氧基”）和 2,2,2-三氟乙氧基。如果取代基被超过一个的卤素基团所取代，则那些卤代基团可以相同或不同（除非另有说明）。

[0042] 杂环基可以是单环，其一般含有 3 到 10 个环原子，更一般地含有 3 到 7 个环原子，甚至更一般地含有 5 到 6 个环原子。单环杂环基的例子包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基（又名“硫代呋喃基”）、二氢噻吩基、四氢噻吩基、吡咯基、异吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、异咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、二硫杂环戊烯基 (dithiolyl)、氧硫杂环戊烯基 (oxathiolyl)、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑基、噁噻唑基、噁二唑基（包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基（又名“azoximyl”）、1,2,5-噁二唑基（又名“呋咱基”）、或 1,3,4-噁二唑基）、噁三唑基（包括 1,2,3,4-噁三唑基或 1,2,3,5-噁三唑基）、二噁唑基（包括 1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或 1,3,4-二噁唑基）、噁噻唑基、氧硫杂环戊烯基、氧硫杂环戊基 (oxathiolanyl)、吡喃基（包括 1,2-吡喃基或 1,4-吡喃基）、二氢吡喃基、吡啶基（又名“吡啶基”）、哌啶基、二嗪基（包括哒嗪基（又名“1,2-二嗪基”）、嘧啶基（又名“1,3-二嗪基”或“嘧啶基”）或吡嗪基（又名“1,4-二嗪基”）。

基”))、哌嗪基、三嗪基(包括均-三嗪基(又名“1,3,5-三嗪基”)、不对称-三嗪基(又名1,2,4-三嗪基)和v-三嗪基(又名“1,2,3-三嗪基”))、噁嗪基(包括1,2,3-噁嗪基、1,3,2-噁嗪基、1,3,6-噁嗪基(又名“戊噁唑基”)、1,2,6-噁嗪基或1,4-噁嗪基)、异噁嗪基(包括邻异噁嗪基或对异噁嗪基)、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括1,4,2-噁二嗪基或1,3,5,2-噁二嗪基)、吗啉基、氮杂~~革~~基、氧杂~~革~~基、硫杂~~革~~基和二氮杂~~革~~基基。或者杂环基可以包括2或3个稠合在一起的环,其中至少一个这样的环含有杂原子(例如、氮、氧或硫)作为环原子。2-环稠合杂环基的例子包括吡嗪基、吡啶基、吡喃并吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、或吡啶并[4,3-b]吡啶基)和蝶啶基、吡啶基、异吡啶基、假吡啶基、异吡啶基、苯并吡嗪基、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噁唑基、吡啶噁嗪基、氨基基(anthranylyl)、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基、苯并异噁嗪基和四氢异喹啉基。稠环杂环基的其它例子包括苯并稠合的杂环基、例如吡啶基、异吡啶基(又名“异氮茛”或“假异吡啶基”)、假吡啶基(又名“假吡啶基”)、异吡啶基(又名“苯并吡啶基”)、苯嗪基(包括喹啉基(又名“1-苯嗪基”)或异喹啉基(又名“2-苯嗪基”))、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基(包括噻啉基(又名“1,2-苯并二嗪基”)或喹唑啉基(又名“1,3-苯并二嗪基”))、苯并吡喃基(包括“色满基”或“异色满基”)、苯并噻喃基(又名“硫代色满基”)、苯并噁唑基、吡啶噁嗪基(又名“苯并异噁唑基”)、氨基基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基(又名“香豆酮基”)、异苯并呋喃基、苯并噻吩基(又名“苯并噻吩基”、“硫茛基”或“苯并噻喃基”)、异苯并噻吩基(又名“异苯并噻吩基”、“异硫茛基”或“异苯并噻喃基”)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯并噁嗪基或3,1,4-苯并噁嗪基)、苯并异噁嗪基(包括1,2-苯并异噁嗪基或1,4-苯并异噁嗪基)、四氢异喹啉基、呋唑基、占吨基和吡啶基。

[0043] 术语“杂芳基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指含有5到14个环原子的完全不饱和(即,芳香性)杂环基。杂芳基可以包含单环或者2或3个稠环。在一种实施方式中,杂芳基是5-或6-元杂芳基,含有一个或两个选自硫、氮和氧的杂原子,所述杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基和吡嗪基。杂芳基取代基的例子包括6-元环取代基例如吡啶基、吡唑基、噻啶基和哒嗪基;5-元环取代基例如1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噻唑基;1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基和异噻唑基;6/5-元稠环取代基例如苯并噻喃基、异苯并噻喃基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和氨基基;以及6/6-元稠环例如1,2-、1,4-、2,3-和2,1-苯并吡喃酮基、喹啉基、异喹啉基、噻啉基、喹唑啉基和1,4-苯并噁嗪基。其它杂芳基包括含有1到4个氮原子的不饱和5到6元杂单环基团,例如,吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如,4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基];含有1到5个氮原子的不饱和缩合杂环基团,例如,吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基[例如,四唑并[1,5-b]哒嗪基];含有氧原子的不

饱和 3- 到 6- 元杂单环基团,例如,吡喃基、2- 呋喃基、3- 呋喃基等;含有硫原子的不饱和 5 到 6- 元杂单环基团,例如 2- 噻吩基、3- 噻吩基等;含有 1 到 2 个氧原子和 1 到 3 个氮原子的不饱和 5- 到 6- 元杂单环基团,例如,异噁唑基、噁二唑基[例如,1,2,4- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基];含有 1 到 2 个氧原子和 1 到 3 个氮原子的不饱和缩合杂环基团[例如,苯并噁唑基、苯并噁二唑基];含有 1 到 2 个硫原子和 1 到 3 个氮原子的不饱和 5 到 6- 元杂单环基团,例如,噻唑基、噻二唑基[例如,1,2,4- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基];含有 1 到 2 个硫原子和 1 到 3 个氮原子的不饱和缩合杂环基团[例如,苯并噻唑基、苯并噻二唑基]等。所述术语也包括杂环基团与芳基基团稠合的基团。这种稠合双环的例子包括苯并呋喃,苯并噻吩等。

[0044] 术语“杂环烷基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指被杂环取代的烷基。

[0045] 术语“羟基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指 -OH。

[0046] 术语“巯基”或“硫醇”是指氢硫基,其也可以表示为 -SH。

[0047] 术语“硝基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指 -NO₂。

[0048] 术语“磺酰基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指 -S(O)₂-,其也可以表示为:

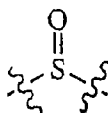
[0049]



[0050] 因此,例如,“烷基-磺酰基-烷基”是指烷基-S(O)₂-烷基。一般优选的烷基磺酰基取代基的例子包括甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基。

[0051] 术语“亚磺基”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指 -S(O)-,其也可以表示为:

[0052]



[0053] 术语“硫代(thio)”或“硫杂(thia)”单独或者与其它术语(复数)结合时,是指硫醚取代基,即,其中二价硫原子处于醚氧原子位置的醚取代基。这种取代基可以表示为 -S-。这样,例如,“烷基-硫代-烷基”意思是烷基-S-烷基。

[0054] 如果取代基被描述为“任选取代的”,则该取代基可以是(1)未取代的,或者(2)取代的。如果取代基的碳被描述为任选被一个或多个所列取代基取代的,则碳(达到任意的程度)上的一个或多个氢可以分别和/或一起被独立选择的任选取代基所代替。本说明书可互换地使用术语“取代基”和“基团”。

[0055] 术语“PDE5-介导的疾病”是指有 PDE5 介导的任意疾病。

[0056] 术语“组合物”是指通过将超过一种要素或成分混合或结合所产生的制品。

[0057] 术语“高血压对象”是指患有高血压,受高血压影响或者如果不治疗以预防或控制这种高血压则易于患有高血压疾病的对象。

[0058] 术语“药学上可接受的载体”是指与组合物中其它成分相容并且对所述对象无害的载体。这样的载体可以是药学上可接受的材料,组合物或介质,例如液体或固体填料、稀

释剂、赋性剂、溶剂或封装材料,其能够负载或递送化学试剂。优选的组合物取决于给药的方法。

[0059] 术语“预防”,“预防性的”或“防止”是指在对象中预防有临床前兆的疾病整体发作或者预防有临床前兆的疾病阶段性发作。预防包括,但不限于,预防性治疗处于疾病发展危险中的对象。

[0060] 术语“治疗有效量”是指将会引起组织、系统或动物生物学或医药学反应的药物或药剂的量,所述反应能够被研究人员或医生所观察到。

[0061] 术语“治疗 (treatment)” (和相应的术语“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”) 包括对对象的缓解、恢复和预防性治疗。术语“缓解性治疗”是指在对象中减弱或减少疾病的效果或强度的治疗,而未治愈。术语“预防性治疗 (preventive treatment)” (和相应的术语“预防治疗 (prophylactic treatment)”) 是指在对象中预防疾病发生的治疗。术语“恢复性治疗”是指在对象中暂停疾病进展、减少病理现象或完全消除疾病的治疗。

[0062] B、化合物

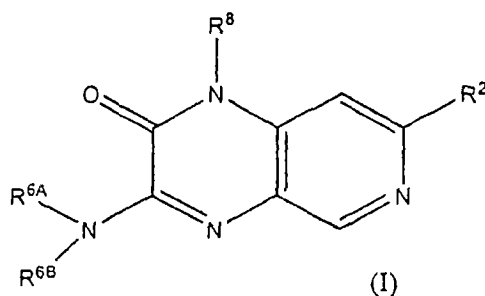
[0063] 本发明部分地包括一类新的吡啶并 [3,4-b] 吡嗪酮化合物。这些化合物用作 PDE5 抑制剂。

[0064] 式 (I) 化合物

[0065] 如本文中所使用的,本发明的化合物包括化合物的互变异构体以及化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐。

[0066] 本发明部分地涉及一类具有式 I 结构的化合物

[0067]



[0068] 其中 R^2 选自芳基和 3 到 10 元环状杂环基,其中所述 R^2 芳基和杂环基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $-N(R^{201})C(O)R^{202}$ 、 $-C(O)NR^{201}R^{202}$ 、 $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ 、 $-SR^{201}$ 、 $-S(O)R^{201}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$;其中所述烷基、烯基和炔基以及环烷基取代基可以任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$ 的取代基所取代;

[0069] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、烷氧基、羧基和 $-C(O)NH_2$ 的取代基所取代;

[0070] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 3 到 14 元环状杂环基,其中所述杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氢、卤素、氧代基、烷基、烯基、炔基、氰基、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-OC(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ 、环烷基、芳基和杂环基,其中 (a) 所述烷基、烯基、炔基和环烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代、所述取代基独立地选

自卤素、氰基、氧代基、 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ ，并且 (b) 所述芳基和杂环基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、氰基、氧代基、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{SR}^{601}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{601}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{602}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ ；

[0071] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢、烷基、烯基和炔基，其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基，并且 (b) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烯基和炔基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代，其中所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基；

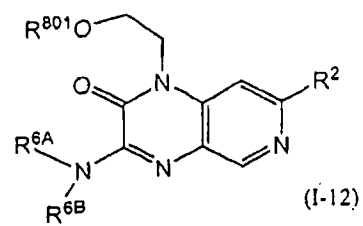
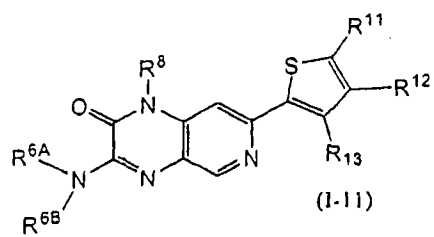
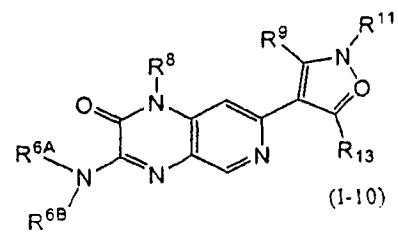
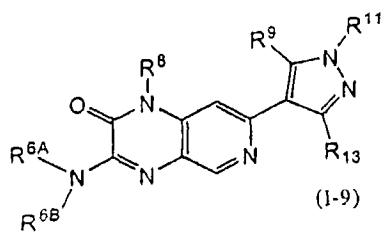
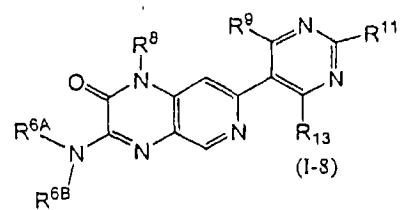
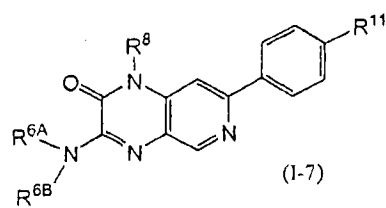
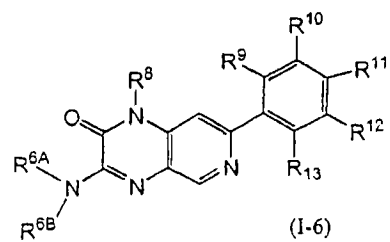
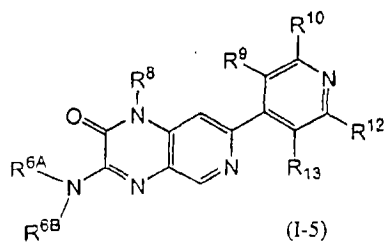
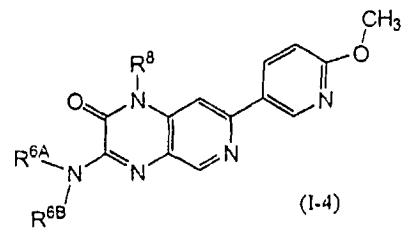
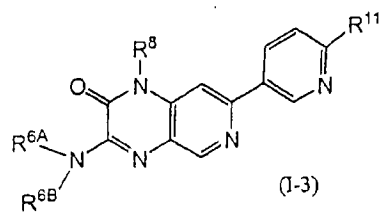
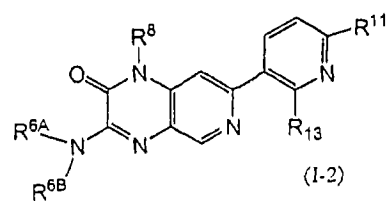
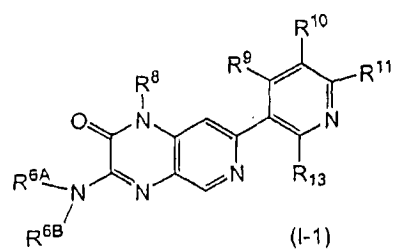
[0072] R^8 是烷基；其中所述 R^8 取代基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、烯基、炔基、 $-\text{OR}^{801}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{801}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{801}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{801}$ 、 $-\text{NR}^{801}\text{R}^{802}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{801})\text{C}(\text{O})\text{R}^{802}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{801}\text{R}^{802}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{801}\text{C}(\text{O})\text{R}^{802}$ ，其中所述烯基和炔基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基和烷氧基；并且

[0073] R^{801} 和 R^{802} 独立地选自氢、烷基、烯基和炔基，其中 (a) 当所述烷基是甲基时，所述甲基可以任选地被 1、2 或 3 个氟基取代基所取代，(b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时，所述烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基，并且 (c) 所述 R^{801} 和 R^{802} 烯基和炔基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

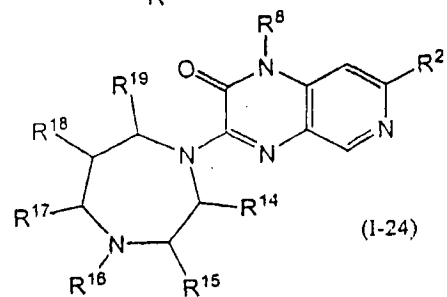
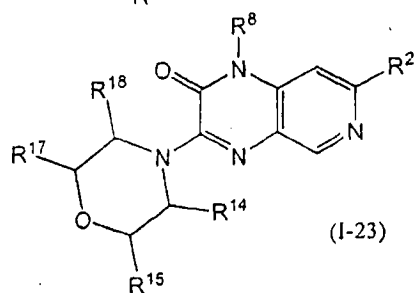
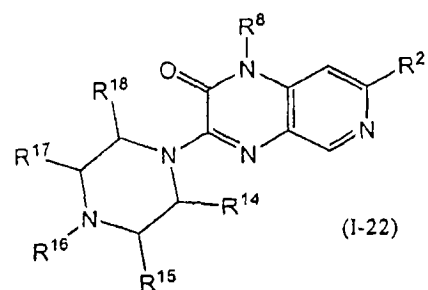
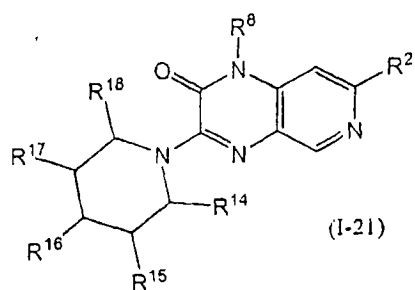
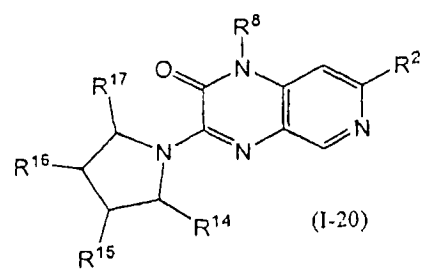
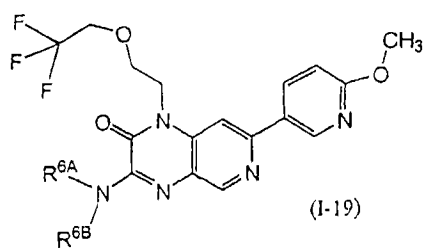
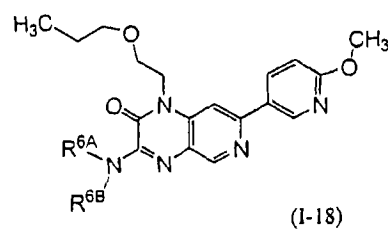
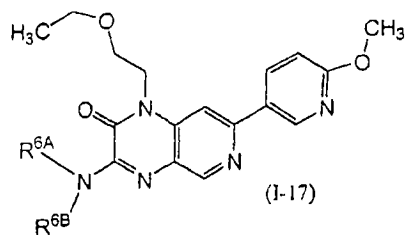
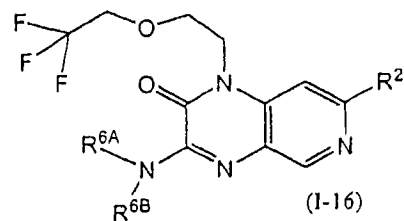
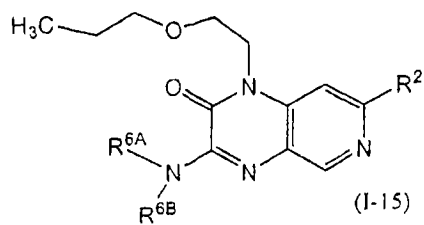
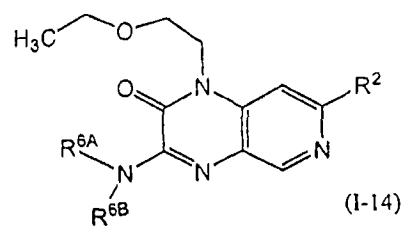
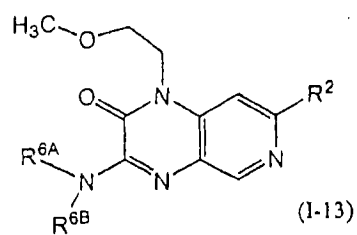
[0074] 表 A 中给出了所选择的感兴趣的子类化合物，它们均落在式 I 化合物的范围之内，其中 R^2 、 R^{6A} 、 R^{6B} 和 R^8 如式 I 化合物中所定义并且如整个本说明书中描述的各实施方式中所定义。这些子类化合物的示例性实施方式稍后在说明书中描述。

[0075] 表 A

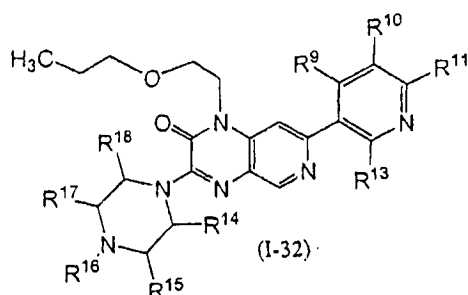
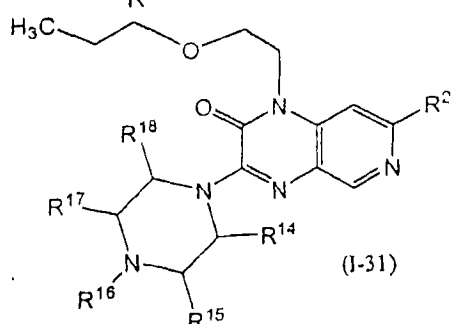
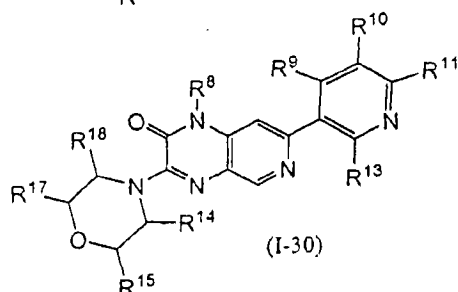
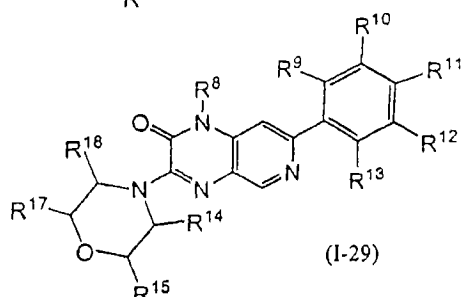
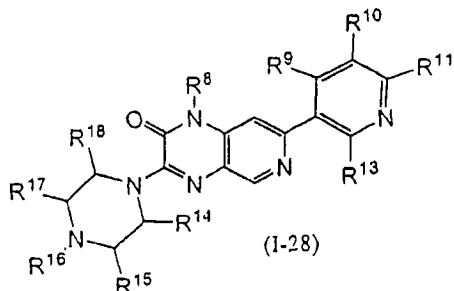
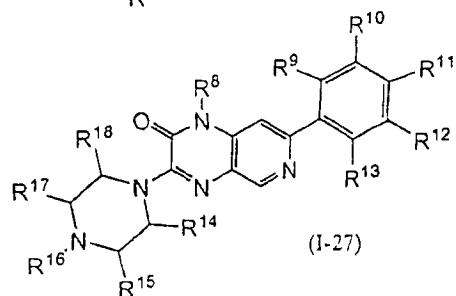
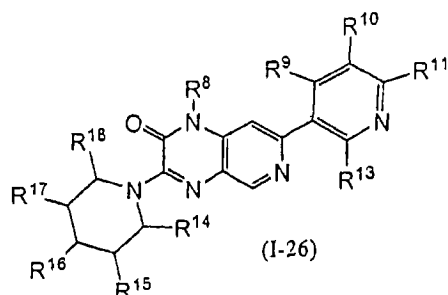
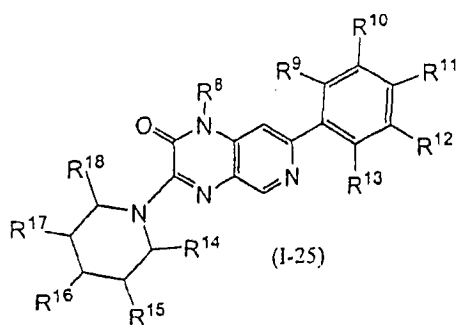
[0076]



[0077]



[0078]



[0079] 其中

[0080] $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 选自氢、卤素、 C_1 到 C_4 烷基、 $-OR^{201}$ 和 $-NR^{201}R^{202}$; 其中 (a) 当所述烷基是甲基时, 该甲基可以任选地被 1、2 或 3 个卤素取代基所取代, (b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时, 该烷基可以任选地被选自卤素、氧代基、 C_1 到 C_2 烷氧基和羟基的一个或多个取代基所取代, 其中 R^{201} 和 R^{202} 独立地选自氢和 C_1 到 C_2 烷基; 并且

[0081] $R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ 和 R^{19} 选自氢、卤素、烷基和 $-OR^{601}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0082] 在另一种实施方式中, $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 选自氢、卤素、 C_1 到 C_4 烷基、 $-OR^{201}$ 和 $-NR^{201}R^{202}$; 其中 (a) 当所述烷基是甲基时, 该甲基可以任选地被 1、2 或 3 个卤素取代基取代, (b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时, 该烷基可以任选地被选自卤素、氧代基、 C_1 到 C_2 烷氧基和羟基的一个或多个取代基所取代, 其中 R^{201} 和 R^{202} 独立地选自氢和 C_1 到 C_2 烷基。

[0083] 在另一个实施方案中, $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ 选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、丁基、戊

基、己基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基和二乙基氨基。

[0084] 在另一种实施方式中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 选自氢、烷基和 $-OR^{601}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0085] 在另一种实施方式中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 选自氢、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

[0086] R^2 取代基的实施方式

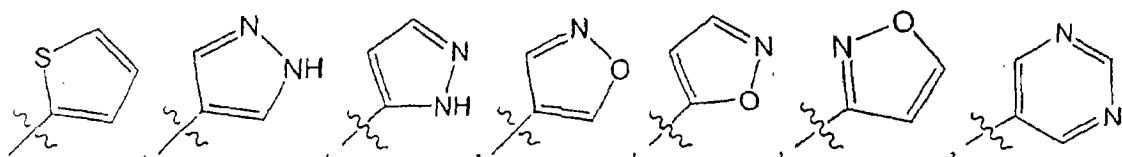
[0087] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自芳基和 3 到 10 元环状杂环基, 其中 R^2 可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0088] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基和 3 到 10 元环状杂环基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 7 元环状杂环基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 7 元环状杂芳基, 并且其任选的按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 6 元环状杂芳基, 并且任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是 5 到 6 元环状杂芳基, 其含有 1、2 或 3 个选自氧和氮的杂原子。

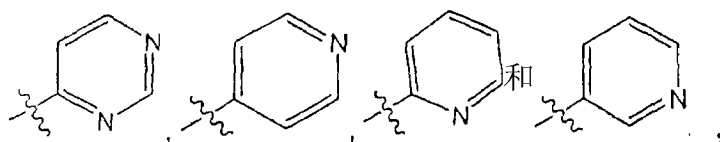
[0089] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基吡啶基、三嗪基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、吡唑基 (pyrazyl)、嘧啶基、哒嗪基、苯并呋喃和苯并间二氧杂环戊烯基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、异噻唑基、吡唑基、苯并呋喃和苯并间二氧杂环戊烯基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0090] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基,

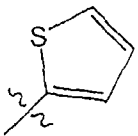
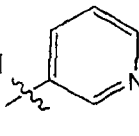
[0091]



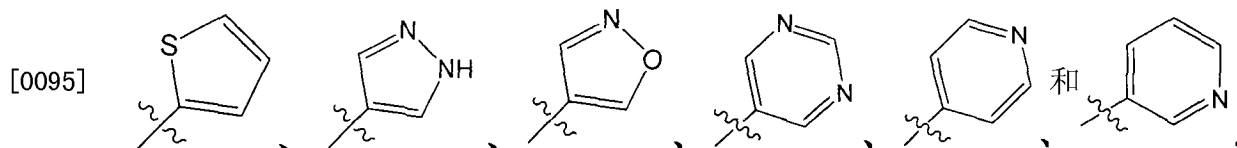
[0092]



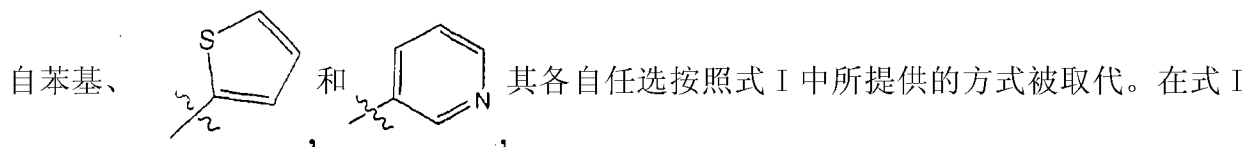
[0093] 其各自任选按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选

自苯基、 和  其各自任选按照式 I 中所提供的方式被取代。

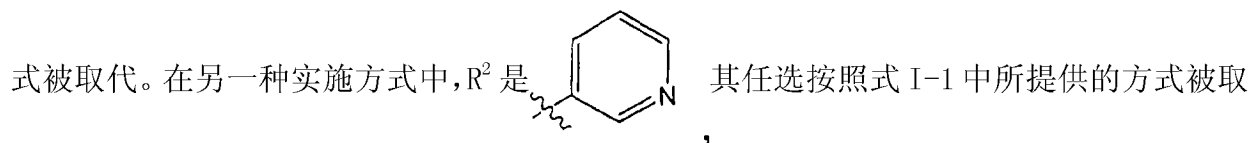
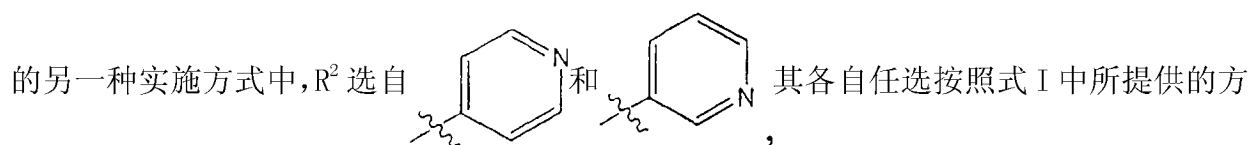
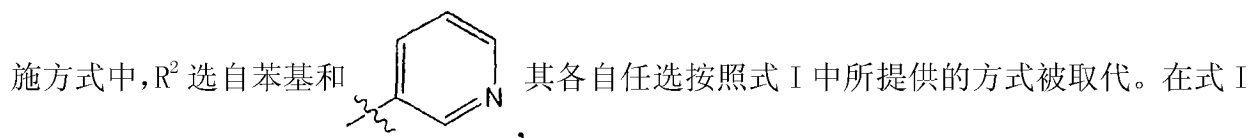
[0094] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、



[0096] 其各自任选按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选



的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基, 其各自任选按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是苯基, 其任选按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是吡啶基, 其任选按照式 I 中所提供的方式被取代。式 I 的另一种实



代。

[0097] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自卤素、氧代基、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $-C(O)NR^{201}R^{202}$, 其中所述烷基取代基可以任选地被独立地选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$ 的一个或多个取代基所取代; 其中 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和 C_1 到 C_4 烷基。

[0098] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代基、 C_1 到 C_4 烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 和 $-C(O)NR^{201}R^{202}$, 其中 (a) 当所述烷基是甲基时, 该甲基可以任选地被 1、2 或 3 个卤素取代基所取代, (b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时, 该烷基可以任选地被选自卤素、 C_1 到 C_4 烷氧基和羟基的一个或多个取代基所取代; 其中 R^{201} 和 R^{202} 独立地选自氢和 C_1 到 C_2 烷基。

[0099] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自卤素、 C_1 到 C_4 烷基、 $-OR^{201}$ 和 $-NR^{201}R^{202}$; 其中 (a) 当所述烷基是甲基时, 该甲基可以任选地被 1、2 或 3 个卤素取代基所取代, (b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时, 该烷基可以任选地被选自卤素、氧代基、 C_1 到 C_2 烷氧基和羟基的一个或多个取代基所取代; 其中 R^{201} 和 R^{202} 独立地选自氢和 C_1 到 C_2 烷基。

[0100] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氯、氟、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基和二乙基氨基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氟、甲基、三氟甲基、甲氧基、三

氟甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基。

[0101] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 被一个或多个氟取代基所取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 被一个氟取代基所取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 被两个氟取代基所取代。

[0102] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 被甲氧基所取代。

[0103] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 在对位上被选自氟、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基的取代基所取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 在对位上被选自氟, 甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基的取代基所取代。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 在对位上被甲氧基所取代。

[0104] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自表 A 中式 I-1、式 I-5、式 I-6 和式 I-11 的基团, 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、氧代基、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $-C(O)NR^{201}R^{202}$, 其中所述烷基取代基可以任选地被选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$ 的一个或多个取代基所取代; 其中 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和 C_1 到 C_4 烷基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自表 A 中式 I-1 和式 I-6 的基团, 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、氧代基、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $-C(O)NR^{201}R^{202}$, 其中所述烷基可以任选地被选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$ 的一个或多个取代基所取代; 其中 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和 C_1 到 C_4 烷基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自表 A 中式 I-1 和式 I-5 的基团, 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、氧代基、烷氧基、羟基和羧基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自表 A 中式 I-1 和式 I-6 的基团, 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氟、甲基、三氟甲基和甲氧基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自表 A 中式 I-1 和式 I-6 的基团, 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氟、甲基、三氟甲基和甲氧基。

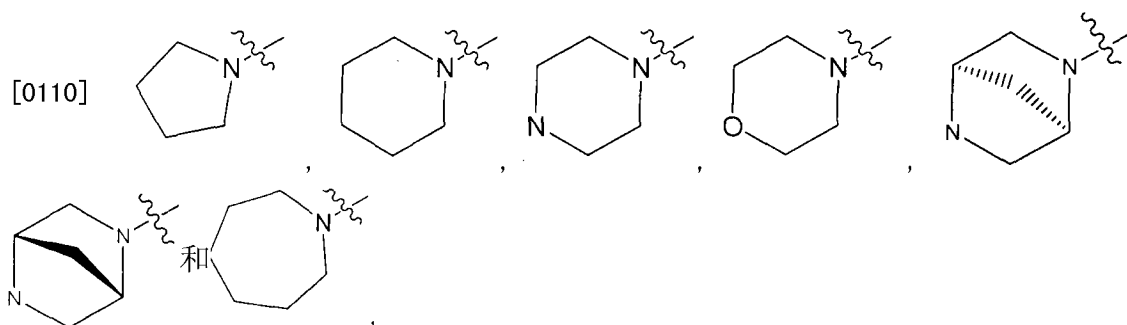
[0105] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是表 A 中式 I-3 所提供的形式, 其中 R^{11} 选自氢、氟、甲基、三氟甲基和甲氧基。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 取代基是表 A 中式 I-4 所提供的形式。

[0106] $-NR^{6A}R^{6B}$ 取代基的实施方式

[0107] 在式 I 的一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 3 到 14 元环状杂环基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 6 元环状杂环基, 并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

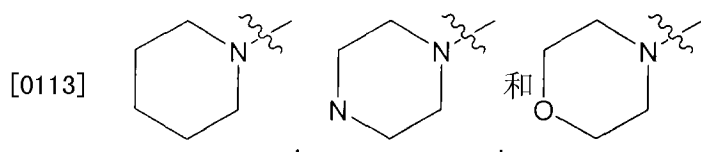
[0108] 在式 I 的一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基 (piperadiny1), 哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0109] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自



[0111] 其各自任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0112] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自



[0114] 其各自任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成式 I-22 中所提供的哌嗪基。

[0115] 在一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且

[0116] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基, 其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0117] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、烷基和 $-OR^{601}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0118] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、烷基和 $-OR^{601}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0119] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、烷基和 $-OR^{601}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0120] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、羟基、烷基、羟基烷基、烷基羧基烷基、羧基烷基和氨基羰基。

[0121] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_3$

、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在另一种实施方式中， $\text{R}^{6\text{A}}$ 和 $\text{R}^{6\text{B}}$ 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_1\text{H}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

[0122] 在另一种实施方式中， $\text{R}^{6\text{A}}$ 和 $\text{R}^{6\text{B}}$ 杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自氢和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一种实施方式中， $\text{R}^{6\text{A}}$ 和 $\text{R}^{6\text{B}}$ 杂环基可以任选地被一个或多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所取代。

[0123] R^8 取代基的实施方式

[0124] 在式 I 的一种实施方式中， R^8 是 C_1 到 C_{10} 烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是 C_1 到 C_8 烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是 C_1 到 C_6 烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是 C_1 到 C_4 烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是乙基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0125] 在式 I 的一种实施方式中， R^8 被 $-\text{OR}^{801}$ 所取代，其中 R^{801} 如式 I 中所提供的。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素和 $-\text{OR}^{801}$ ，其中 R^{801} 选自氢和 C_1 到 C_6 烷基，其中 (a) 当所述 C_1 到 C_6 烷基是甲基时，该甲基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基所取代，(b) 当所述 C_1 到 C_6 烷基包含至少两个碳原子时，该烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0126] 在式 I 的另一种实施方式中， R^{801} 是 C_2 到 C_4 烷基，并且其任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、羧基烷基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、卤代烷氧基、羟基和烷氧基。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤代烷氧基和烷氧基。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是乙基，并且其任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基和烷氧基。在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是乙基，并且其任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤代烷氧基和烷氧基。

[0127] 在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{OR}^{801}$ 取代的烷基，其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0128] 在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是烷氧基烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0129] 在式 I 的另一种实施方式中， R^8 是 $(\text{C}_1$ 到 $\text{C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_1$ 到 $\text{C}_4)$ 烷基，并且其任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0130] 在式 I 的另一种实施方式中，如表 A 中式 I-13 所提供的， R^8 是甲氧基乙基。

[0131] 在式 I 的另一种实施方式中，如表 A 中式 I-14 所提供的， R^8 是乙氧基乙基。

[0132] 在式 I 的另一种实施方式中，如表 A 中式 I-15 所提供的， R^8 是丙氧基乙基。

[0133] 在式 I 的另一种实施方式中，如表 A 中式 I-16 所提供的， R^8 是三氟乙基乙氧基。

[0134] 其它实施方式

[0135] 以下是式 I 化合物的其它实施方式。除非另有说明,否则取代基均是式 I 中所提供的。当 R^2 、 R^{6A} 、 R^{6B} 和 R^8 选自以上所提供的各个实施方案时,提供了式 I 的其它实施方式。

[0136] 其中 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基, R^2 是苯基或 5 到 6 元杂芳环的实施方式

[0137] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 6 元环状杂环基,其中所述 R^2 苯基和杂环基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0138] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 6 元环状杂芳基,其中所述 R^2 苯基和杂芳基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 6 元环状杂芳基,其中 R^2 苯基和杂环基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是烷氧基烷基,其中 R^8 烷氧基烷基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0139] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基、吡啶基和异喹啉基,其中所述 R^2 苯基、噻吩基、吡啶基和异喹啉基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是 (C_1 到 C_4) 烷氧基 (C_1 到 C_4) 烷基,其中 R^8 烷氧基烷基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代。

[0140] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 选自甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、和三氟乙氧基乙基。

[0141] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基和吡啶基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,和 R^8 选自甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基和三氟乙基乙氧基。

[0142] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟基、羟甲基、乙酮、二甲基氨基和乙基磺酰基,并且 R^8 选自甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基和三氟乙基乙氧基。

[0143] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基,并且 R^8 选自甲氧基乙基、乙氧基乙基和丙氧基乙基。

[0144] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是吡啶基,其任选地被甲氧基所取代,并且 R^8 是丙氧基乙基。

[0145] 在另一种实施方式中, R^2 和 R^8 如表 A 中式 I-18 所提供。

[0146] 其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和 5 到 7 元环状杂环基并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基的实施方案

[0147] 在一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,其中所述 5 到 7 元环状杂环基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0148] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基,其中

所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0149] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0150] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌啶基,其任选地按照式 I 所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0151] 在另一种实施方式中, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基,其任选地按照式 I 所提供的方式被取代,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0152] 其中 R^2 是苯基或 5 到 6 元杂芳基, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成 5 到 7 元完全饱和杂环基,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基的实施方式

[0153] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基和 5 到 6 元环状杂芳基,其中所述 R^2 苯基和杂芳基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,其中所述 5 到 7 元环状杂环基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代;并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0154] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基、吡啶基和异喹啉基,其中所述 R^2 苯基、噻吩基、吡啶基和异喹啉基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,其选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地按照式 I 中所提供的方式被取代;并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基,其中 R^{801} 如式 I 中所提供。

[0155] 其中 R^2 是苯基、噻吩基或吡啶基, R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,并且 R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基的实施方式

[0156] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基,其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、烯基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$;其中所述烷基和烯基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$;并且

[0157] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基和烷氧基;

[0158] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成部分或完全饱和的 5 到 7 元环状杂环基,其中所述 5 到 7 元环状杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$,其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 和 $-C(O)NR^{603}R^{604}$ 的一个或多个取代基所取代;并且

[0159] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基,其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基;

[0160] R^8 是被 $-OR^{801}$ 取代的烷基 ; 并且

[0161] R^{801} 选自氢和烷基, 其中 (a) 当所述烷基是甲基时, 所述甲基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基所取代, (b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时, 所述烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、氧代基和炔基。

[0162] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基。

[0163] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基并且 R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $NR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$; 其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-OR^{203}$ 所取代, 并且 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基。在另一种实施方式中, 所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

[0164] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自卤素、烷基、 $-OR^{601}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$, 其中所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中所述 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基所取代的 C_1 到 C_4 烷基并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基, 其中所述哌嗪基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

[0165] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 选自苯基和吡啶基, 其中所述苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$, 并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

[0166] 在另一种实施方式中, R^2 是被甲氧基取代的吡啶基; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基, 其任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自氯、羟基、乙基、

羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；并且 R^8 是丙氧基乙基。

[0167] 其中 R^2 是苯基、噻吩基或吡啶基， R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代，并且 R^8 是被 $-\text{OR}^{801}$ 取代的烷基的实施方式

[0168] 在式 I 的一种实施方式中， R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基，其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、烯基、 $-\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$ ；其中所述烷基和烯基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、氧代基、 $-\text{OR}^{202}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$ ；并且

[0169] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基，其中所述烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基和烷氧基；

[0170] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基，其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ ，其中所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基选自卤素、 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ ；并且

[0171] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基，其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0172] R^8 是被 $-\text{OR}^{801}$ 取代的烷基；并且

[0173] R^{801} 选自氢和烷基，其中 (a) 当所述烷基是甲基时，所述甲基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基取代，(b) 当所述烷基包含至少两个碳原子时，所述烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、氧代基和炔基。

[0174] 在另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{R}^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基，其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基。在另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{R}^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基，其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。在另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{R}^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基，其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基； R^2 选自苯基和吡啶基，其中所述 R^2 苯基和吡啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代，并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。在另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{R}^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基，其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基； R^2 是苯基，其中所述苯基可以任选地按照以上所提供的方式被取代，并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基和哌嗪基，其中所述哌啶基和哌嗪基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。在另一种实施方式中， R^8 是被 $-\text{R}^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基，其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基； R^2 是苯基，其任选地按照以上所提供的方式被取代并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌啶基，其中所

述哌啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。

[0175] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 是吡啶基, 其中所述吡啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代, 并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自哌啶基和哌嗪基, 其中所述哌啶基和哌嗪基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。

[0176] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 是吡啶基, 其中所述吡啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代, 并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基, 其中所述哌嗪基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。

[0177] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 是吡啶基, 其中所述吡啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代, 并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌啶基, 其中所述哌啶基可以任选地按照以上所提供的方式被取代。

[0178] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $S(O)_2R^{201}$; 其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-OR^{203}$ 取代; 并且 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基。在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 其中所述 R^2 苯基、噻吩基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

[0179] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选地被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、烷基、 $-OR^{601}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$, 其中所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-NR^{603}R^{604}$, 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 、 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0180] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基, 其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

[0181] 在另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基, 其中所述苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、烯基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$; 其中所述烷基和烯基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氧代基、 $-OR^{203}$ 和 $-C(O)OR^{203}$;

并且

[0182] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基和烷氧基;

[0183] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$,其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-NR^{603}R^{604}$;并且

[0184] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基,其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0185] 在另一种实施方式中, R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述苯基和吡啶基可以任选地被羟基、卤素、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $MR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$ 取代;其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-OR^{203}$ 取代;

[0186] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基;

[0187] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、 $-OR^{601}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$,其中所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-MR^{603}R^{604}$;并且

[0188] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0189] 在另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{804}$ 取代的 C_1 到 C_4 烷基,其中 R^{801} 是任选被 1、2 或 3 个氟取代基取代的 C_1 到 C_4 烷基; R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$,并且

[0190] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

[0191] 另一种实施方式中, R^8 是被 $-R^{801}$ 取代的乙基,其中 R^{801} 选自氢、甲基、乙基和丙基,其中所述甲基、乙基和丙基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基取代; R^2 选自苯基和吡啶基,其中所述苯基和吡啶基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基选自羟基、氯、氟、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$,并且

[0192] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 和 $-C(O)NH_2$ 。

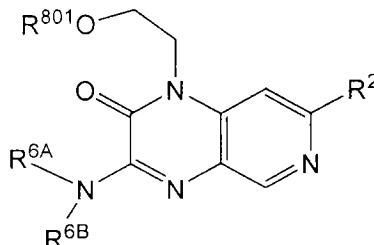
[0193] 在另一种实施方式中, R^2 是甲氧基取代的吡啶基,并且 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基,其中所述哌嗪基可以任选地被一个或多个取代基所取代,所述取代基选

自氯、羟基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；并且 R^8 是丙氧基乙基。

[0194] 式 I-12 的实施方式

[0195] 在一种实施方式中,本发明包括具有表 A 中式 I-12 结构的化合物:

[0196]



[0197] 其中:

[0198] R^2 是吡啶基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、 $-\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;其中所述烷基、烯基和炔基以及环烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氧代基、 $-\text{OR}^{203}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

[0199] R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基,其中所述烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、烷氧基、羧基和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

[0200] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成 5 到 7 元部分或完全饱和的环状杂环基,其中所述杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氢、卤素、氧代基、烷基、烯基、炔基、氰基、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、环烷基、芳基和杂环基,其中 (a) 所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烷基羰基、烯基、炔基和环烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代基、 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, 并且 (b) 所述 R^6 芳基和杂环基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、氰基、氧代基、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{SR}^{601}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{601}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{602}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$;

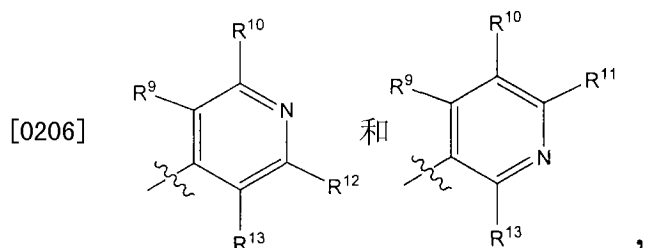
[0201] R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢、烷基、烯基和炔基,其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基,并且 (b) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烯基和炔基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基;并且

[0202] R^{801} 选自氢、以及甲基、乙基和丙基,其中所述甲基、乙基和丙基可以任选地被 1、2 或 3 个氟取代基取代。

[0203] 在式 I-12 的另一种实施方式中, R^2 是吡啶基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $NR^{201}R^{202}$ 和 $-S(O)_2R^{201}$; 其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-OR^{203}$ 所取代, 并且 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基。

[0204] 在式 I-12 的另一种实施方式中, R^2 是吡啶基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基、氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)C(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

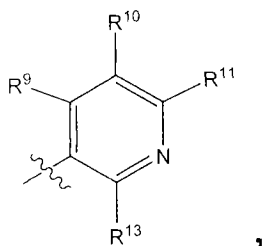
[0205] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基选自



[0207] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷基氨基、氨基磺酰基、和烷基磺酰基。

[0208] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基具有如下结构

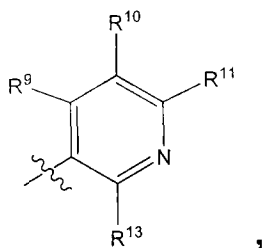
[0209]



[0210] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷基氨基、氨基磺酰基和烷基磺酰基。

[0211] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基具有如下结构

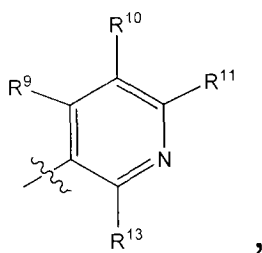
[0212]



[0213] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

[0214] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基具有如下结构

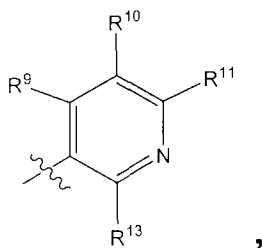
[0215]



[0216] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 中的至少一个独立地选自氯、氟、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

[0217] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基具有如下结构

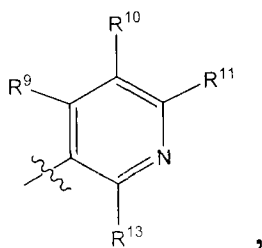
[0218]



[0219] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢,并且 R^{11} 选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ 。

[0220] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基具有如下结构

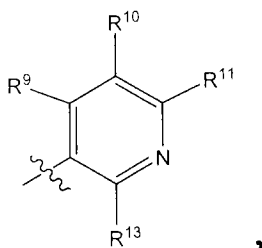
[0221]



[0222] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢,并且 R^{11} 选自氢、甲基、甲氧基和 $-N(CH_3)_2$ 。

[0223] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基具有如下结构

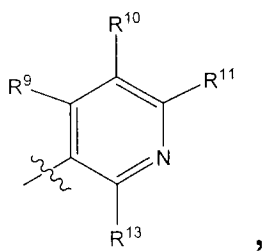
[0224]



[0225] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢,并且 R^{11} 是甲氧基。

[0226] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基具有如下结构

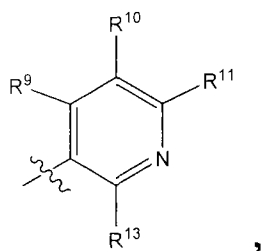
[0227]



[0228] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢, 并且 R^{11} 选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成 5 到 7 元部分或完全饱和的环状杂环基, 其中所述杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 和 $-NR^{603}R^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基, 其中所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0229] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基具有如下结构

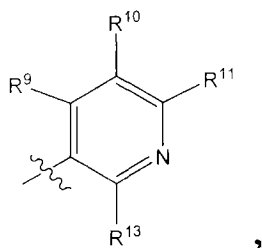
[0230]



[0231] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成 5 到 7 元部分或完全饱和的环状杂环基, 其中所述杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自氢、卤素、烷基、 $-OR^{601}$ 和 $-C(O)NR^{601}R^{602}$, 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0232] 在式 I-12 的另一种实施方式中, 所述 R^2 吡啶基具有如下结构

[0233]

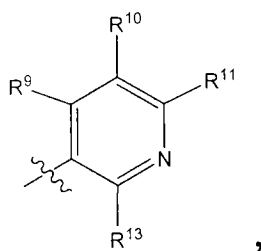


[0234] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基, 所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂 𐄀 基, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂 𐄀 基可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙

基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0235] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基具有如下结构

[0236]



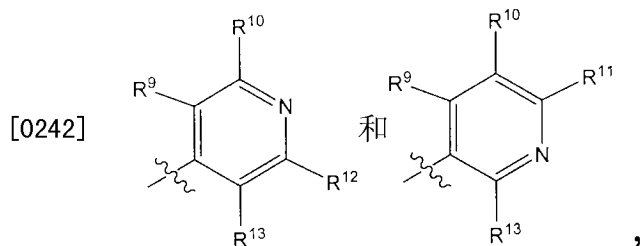
[0237] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、氯、氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 和 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基,其中 (a) 所述 R^{601} 和 R^{602} 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、炔基、卤代炔基、羟基炔基、羧基炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基和羧基烷氧基。

[0238] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、 $-\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$ 、 $\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; 其中所述烷基可以任选地被一个或多个 $-\text{OR}^{203}$ 取代,并且 R^{201} 、 R^{202} 和 R^{203} 独立地选自氢和烷基;

[0239] R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、烷基、 $-\text{OR}^{601}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, 其中 (a) 所述烷基取代基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 和 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; 并且 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 和 R^{604} 独立地选自氢和烷基。

[0240] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自羟基、氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基,所述杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二氮杂~~革~~基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

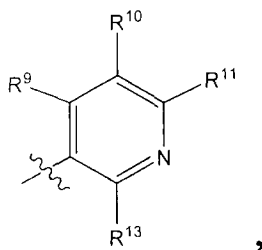
[0241] 在式 I-12 的另一种实施方式中,所述 R^2 吡啶基选自



[0243] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷基氨基、氨基磺酰基和烷基磺酰基； R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0244] 在式 I-12 的另一种实施方式中，所述 R^2 吡啶基具有如下结构

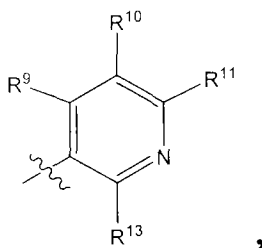
[0245]



[0246] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{13} 各自是氢； R^{11} 选自氢、羟基、氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟甲基、羟乙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$ ； R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；并且 R^{801} 是丙基。

[0247] 在式 I-12 的另一种实施方式中，所述 R^2 吡啶基具有如下结构

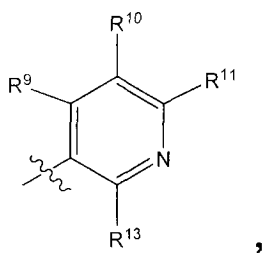
[0248]



[0249] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 中的一个为甲氧基并且其余的 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 是氢； R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基选自哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；并且 R^{801} 是丙基。

[0250] 在式 I-12 的另一种实施方式中，所述 R^2 吡啶基具有如下结构

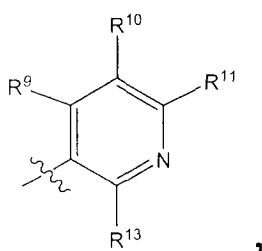
[0251]



[0252] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 中的一个为甲氧基并且其余的 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 为氢； R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基，所述哌嗪基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自氯、羟基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0253] 在式 I-12 的另一种实施方式中，所述 R^2 吡啶基具有如下结构

[0254]



[0255] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 中的一个为甲氧基并且其余的 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 为氢； R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮一起形成哌嗪基，所述哌嗪基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

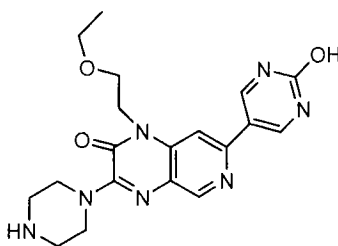
[0256] C、异构体

[0257] 当式 (I) 到 (I-32) 化合物中存在不对称中心时，化合物可以以对映异构体或非对映异构体的形式存在。在一种实施方式中，本发明包含对映异构体形式及其混合物，其中包括式 (I) 到 (I-32) 化合物的外消旋混合物。在另一种实施方式中，本发明包含式 (I) 到 (I-32) 化合物的非对映形式（单独的非对映异构体及其混合物）。当式 (I) 到 (I-32) 化合物含有烯基基团或部分时，可以出现几何异构体。

[0258] D、互变异构体

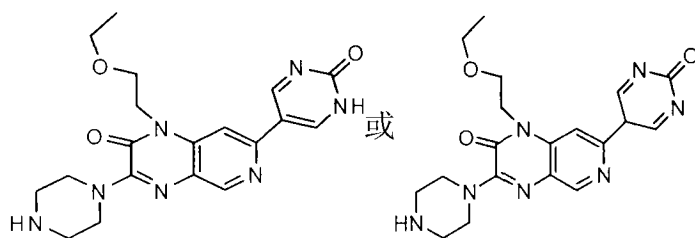
[0259] 本发明包含式 (I) 到 (I-32) 化合物的互变异构体形式。例如，如下化合物的互变异构形式：

[0260]



[0261] 可以由以下结构所代表：

[0262]



[0263] 固体和液体形式的互变异构体的各种比例取决于分子上的各种取代基以及用来分离化合物的具体结晶技术。

[0264] E、盐

[0265] 本发明的化合物可以以衍生自无机或有机酸的盐的形式使用。根据具体的化合物,化合物的盐可能是有利的,这是由于盐的一种或多种物理性能的原因,例如在不同温度和湿度下提高的药物稳定性,或者在水或油中的所期望的溶解性。在一些情况下,化合物的盐也可以在化合物的分离、提纯和 / 或拆分中作为辅助手段使用。

[0266] 当计划将盐给予患者时(例如,与用于体外环境相反),所述盐优选是药学上可接受的。术语“药学上可接受的盐”是指通过将式(I)-(I-32)化合物与酸或碱结合所制备的盐,所述酸的阴离子或者所述碱的阳离子通常被认为是适于人类用的。药学上可接受的盐作为本发明方法的产品是特别有效的,因为它们相对于母体化合物具有更大的水溶性。为了用于药物,本发明化合物的盐是无毒的“药学上可接受的盐”。涵盖在术语“药学上可接受的盐”范围内的盐是指本发明化合物的无毒的盐,其通常是通过游离碱与适宜的有机或无机酸反应而制备的。

[0267] 当可能时,本发明化合物的适宜的药学上可接受酸加成盐包括那些衍生自无机酸和有机酸的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、亚硫酸和硫酸,所述有机酸例如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙二醇酸、异硫酸(isothionic)、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。适宜的有机酸通常包括,例如,脂肪类、环状脂肪类、芳香类、芳香脂肪类、杂环类、羧酸类和磺酸类有机酸。

[0268] 适宜有机酸的具体例子包括乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、二葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、双羟基萘酸(双羟基萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、褐色酸(algenic acid)、β-羟基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、海藻酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、环戊烷丙酸、十二烷基硫酸、甘油庚酸(glycoheptanoate)、甘油磷酸、庚酸、己酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、棕榈酸、果胶酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、硫氰酸和十一烷酸。

[0269] 在另一种实施方式中,所形成的适宜的酸加成盐的例子包括乙酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、碳酸氢酸 / 碳酸、硫酸氢酸 / 硫酸、硼酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、六氟磷酸、羟苄基苯甲酸、盐酸 / 氯化物、氢溴酸 / 溴化物、氢碘酸 / 碘化物、羟乙基磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、硝酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟基萘酸、磷酸 / 磷酸氢酸 / 磷酸二氢酸、蔗糖酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、甲苯磺酸和三氟乙酸的盐。

[0270] 在另一种实施方式中,代表性的盐包括苯磺酸盐、氢溴酸盐和盐酸盐。

[0271] 此外,当本发明的化合物带有酸性部分时,其适宜的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如,钠或钾盐;碱土金属盐,例如,钙或镁盐;以及与合适的有机配体形成的盐,例如,季铵盐。

[0272] 在另一种实施方式中,碱盐是由形成无毒盐的碱所形成的,包括铝、精氨酸、苄星青霉素、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、葡甲胺、乙醇胺、缓血酸胺和锌的盐。

[0273] 有机盐可以由仲、叔或季铵盐所形成,例如缓血酸胺、二乙胺、N, N' - 二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N- 甲基葡萄糖胺) 和普鲁卡因。碱性含氮基团可以使用如下试剂进行季铵化,例如低级烷基 (C_1 到 C_6) 卤化物 (例如,甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物),二烷基硫酸盐 (例如,二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐),长链卤化物 (例如,癸基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物),芳基烷基卤化物 (例如,苯甲基和苯乙基溴化物),以及其它。

[0274] 在一种实施方式中,本发明化合物的盐包括盐酸 (HCl) 盐、三氟乙酸 (CF_3COOH 或 “TFA”) 盐、甲磺酸盐和甲苯磺酸盐。

[0275] 式 (I) 到 (I-32) 化合物的药学上可接受的盐可以通过以下三种方法中的一种或多种制备:

[0276] (i) 通过将式 (I) 到 (I-32) 任意一项的化合物与期望的酸或碱反应;

[0277] (ii) 通过从式 (I) 到 (I-32) 任意一项化合物的合适的前体上除去酸 - 或碱 - 不稳定保护基团,或者通过使用期望的酸或碱使适宜的环状前体例如内酯或内酰胺开环;和

[0278] (iii) 通过与适宜的酸或碱反应或者依靠适宜的离子交换柱,使式 (I) 到 (I-32) 化合物从一种盐转化成另一种盐。

[0279] 所有的三种反应一般是在溶液中进行的。所产生的盐可以沉淀析出并且通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂而回收。所产生盐的电离度可以在完全电离到几乎不电离之间变化。

[0280] F、治疗方法

[0281] 本发明还进一步包括在患有或者易于患有这种疾病的患者中治疗疾病的方法,所述方法是通过给予对象治疗有效量的一种或多种上述式 (I) 到 (I-32) 化合物而实现的。在另一种实施方式中,所述治疗是预防性治疗。在另一种实施方式中,所述治疗是缓解性治疗。在另一种实施方式中,所述治疗是恢复性治疗。

[0282] 在另一种实施方式中,所述疾病是 PDE5 介导的疾病。在另一种实施方式中,所述疾病是 cGMP 介导的疾病。因此,例如,主要因素是缺乏 cGMP 的疾病被认为是由 cGMP 所介导的障碍,所述 cGMP 的产生或作用是由对 PDE5 酶的应答来调节的。

[0283] 根据本发明能够治疗的疾病包括,但不限于,心血管疾病、代谢疾病、中枢神经系统疾病、肺部疾病、性功能障碍、疼痛和肾脏功能障碍。

[0284] 在另一种实施方式中,所述疾病是一种心血管疾病,其选自高血压 (包括原发性高血压、肺部高血压、肺动脉高压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、与糖尿病有关的高血压、与动脉粥样硬化有关的高血压、和肾脏血管高血压);与高血压有关的并发症 (包括血管器官损伤、充血性心力衰竭、绞痛、中风、青光眼以及肾功能受损);心瓣膜闭锁不全;稳定的、不稳定的以及变异型 (Prinzmetal) 的绞痛;外周性血管疾病;心肌梗塞;中风 (包括

中风恢复) ;血栓栓塞性疾病 ;再狭窄 ;动脉硬化 ;动脉粥样硬化 ;旁通管后的血管狭窄 ;血管成形术 (包括经皮经腔血管成形术和经皮冠状动脉成形术) ;高脂血症 ;缺氧性血管收缩 ;血管炎 (包括 Kawasaki 氏综合征) ;心力衰竭 (包括充血性心力衰竭,失代偿心力衰竭,心脏收缩性心力衰竭,心脏舒张性心力衰竭,左心室心力衰竭,右心室心力衰竭以及左心室肥厚) ;雷诺现象 ;先兆子痫,妊娠诱引发的高血压 ;心肌病 ;以及动脉闭塞障碍。

[0285] 在另一种实施方式中,所述疾病是高血压。

[0286] 在另一种实施方式中,所述疾病是肺性高血压。

[0287] 在另一种实施方式中,所述疾病是肺动脉高压。

[0288] 在另一种实施方式中,所述疾病是心力衰竭。

[0289] 在另一种实施方式中,所述疾病是心脏舒张性心力衰竭。

[0290] 在另一种实施方式中,所述疾病是心脏收缩性心力衰竭。

[0291] 在另一种实施方式中,所述疾病是绞痛。

[0292] 在另一种实施方式中,所述疾病是血栓形成。

[0293] 在另一种实施方式中,所述疾病是中风。

[0294] 在另一种实施方式中,所述疾病是与内皮功能障碍有关的疾病 (包括选自动脉粥样硬化损伤、心肌局部缺血、外周局部缺血、心瓣膜闭锁不全、肺动脉高压、绞痛、凝块、血管旁通管后的血管并发症,血管扩张,血管再渗透 (repermeabilisation) 和心脏移植的疾病)。

[0295] 在另一种实施方式中,所述疾病是代谢疾病,其选自 X 综合征 (又名代谢综合征) ;糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病) ;胰岛素抗药性 ;胰岛素抗药性综合征 (包括胰岛素受体障碍、Raboson-Mendenhall 综合征、矮妖精貌综合征、Kobberling-Dunnigan 综合征、Seip 综合征、Lawrence 综合征、Cushing 综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、胰升糖素瘤、原发性醛固酮增多症、生长抑素瘤、脂肪萎缩性糖尿病、 β -细胞毒素所诱发的糖尿病、Grave 氏疾病、Hashimoto 氏甲状腺炎和自发性 Addison 氏疾病) ;葡萄糖耐受不良 ;糖尿病并发症 (包括糖尿病性坏疽、糖尿病性关节病、糖尿病性肾病、糖尿病性肾小球硬化、糖尿病性皮肤病 (dermatopathy)、糖尿病性神经病变、外周性糖尿病性神经病变、糖尿病性白内障、和糖尿病性视网膜病) ;高血糖症 ;以及肥胖。

[0296] 在另一种实施方式中,所述疾病是胰岛素抗药性。

[0297] 在另一种实施方式中,所述疾病是肾病。

[0298] 在另一种实施方式中,所述疾病是中枢神经系统疾病,其选自痴呆,包括血管性痴呆和 AIDS 诱发的痴呆 ;脊髓外伤,头外伤 ;外伤性脑损伤 ;低血糖性神经元损伤 ;颅脑外伤 ;大脑梗塞 ;脑血管意外 ;注意力障碍 ;慢性退化障碍,包括阿尔茨海默氏病 ;帕金森氏病,包括自发性和药物诱发的帕金森氏病 ;肌萎缩性侧索硬化 ;肌萎缩性脊髓侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis) ;亨廷顿氏病,包括亨廷顿氏舞蹈病 ;肌肉痉挛以及与肌肉痉挛有关的障碍,包括战栗,癫痫,惊厥 ;多动腿综合征 ;多发性硬化 ;Creutzfeldt-Jacob 疾病 ;睡眠障碍,包括发作性睡病 ;认知障碍,包括与精神分裂症有关的认知障碍 ;精神病,精神分裂症 ;物质戒断,包括物质例如鸦片剂,烟碱,香烟制品,酒精,苯二氮杂䓬,可卡因,镇静剂,安眠药的戒断 ;焦虑,包括广泛性焦虑症,社会性焦虑症,惊恐障碍,创伤后应激障碍和强迫性障碍 ;注意力缺陷 / 多动障碍,行为障碍 ;情绪障碍,包括抑郁,狂躁,双相情感障碍 ;

三叉神经痛,听力损失,耳鸣,呕吐,脑水肿,迟发性运动障碍;以及偏头痛,包括偏头痛。

[0299] 在另一种实施方式中,所述疾病是阿尔茨海默氏病。

[0300] 在另一种实施方式中,所述疾病是帕金森氏病。

[0301] 在另一种实施方式中,所述疾病是肌萎缩性脊髓侧索硬化。

[0302] 在另一种实施方式中,所述疾病是大脑栓塞。

[0303] 在另一种实施方式中,所述疾病是注意力障碍。

[0304] 在另一种实施方式中,所述疾病是中风。

[0305] 在另一种实施方式中,本发明进一步包括在脑损伤之后促进机能恢复的方法。在另一种实施方式中,本发明进一步包括在颅脑外伤之后促进机能恢复的方法。在另一种实施方式中,本发明进一步包括在中风之后促进机能恢复的方法 (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., 和 Menniti, F.S. The PDE5inhibitor sildenafil improves functional recovery after middlecerebral artery occlusion in rats:mechanism ofaction? 582.15 Society for Neuroscience,36th Annual Meeting2006)。

[0306] 在另一种实施方式中,本发明进一步包括促进神经恢复的方法,包括中风后的神经恢复,例如与冠状动脉旁路移植 (CABG) 相关的中风后的神经恢复;外伤性脑损伤后的神经恢复;脑缺血后的神经恢复,其中包括与 CABG 有关的脑缺血;与多发性梗塞性痴呆有关的神经恢复;以及与 CABG 后痴呆有关的神经恢复。

[0307] 在另一种实施方式中,所述疾病是注意力障碍。

[0308] 在另一种实施方式中,所述疾病是肺部疾病,其选自哮喘;急性呼吸窘迫;囊性纤维化;慢性阻塞性肺病;支气管炎;以及慢性可逆肺栓塞。

[0309] 在另一种实施方式中,所述疾病是疼痛。在另一种实施方式中,所述疾病是急性疼痛。急性疼痛的实例包括与损伤或手术有关的急性疼痛。在另一种实施方式中,所述疾病是慢性疼痛。慢性疼痛的例子包括神经痛(包括疱疹神经痛以及与外周、癌症或糖尿病性神经病变有关的疼痛),腕管综合征,背部疼痛(包括与突出或破裂的椎间盘或者腰椎小关节畸形,骶骨关节,椎旁肌肉或者后纵韧带有关的疼痛),头疼,癌症疼痛(包括与肿瘤相关的疼痛例如骨痛,头痛,面部疼痛或内脏疼痛)或者与癌症治疗有关的疼痛(包括化疗后综合征,慢性术后疼痛综合征,放疗后综合征,与免疫治疗相关的疼痛,或者与激素治疗相关的疼痛),关节炎性疼痛(包括骨关节炎和类风湿性关节炎疼痛),慢性术后疼痛,疱疹后神经痛,三叉神经痛,HIV 神经痛,幻肢痛,中风后中枢疼痛,以及与慢性酒精中毒,甲状腺机能减退,尿毒症,多发性硬化,脊髓损伤,帕金森氏病,癫痫症以及维生素缺乏症有关的疼痛。在另一种实施方式中,所述疾病是伤害性疼痛(包括来自中枢神经系统外伤,拉伤/扭伤,烧伤,心肌梗死和急性胰腺炎的疼痛,手术后疼痛(任意种类手术操作后的疼痛),外伤后疼痛,肾绞痛,癌症疼痛和背部疼痛)。在另一种实施方式中,所述疾病是与炎症有关的疼痛(包括关节炎疼痛(例如骨关节炎和类风湿性关节炎疼痛),强直性脊柱炎,内脏疼痛(包括炎性肠病,功能性肠紊乱,胃食管反流,消化不良,肠易激综合征,功能性腹月困难合症, Crohn 氏病,回肠炎,溃疡性结肠炎,月经困难,膀胱炎,胰腺炎和骨盆痛)。在另一种实施方式中,所述疾病是肌肉-骨骼障碍所产生的疼痛(包括肌痛,纤维肌痛,脊椎炎,血清阴性(非风湿性)关节病,非关节风湿病,营养障碍性疾病,糖原分解,多肌炎和化脓性肌

炎)。在另一种实施方式中,所述疾病选自心脏和血管疼痛(包括由绞痛,心肌梗塞,二尖瓣狭窄,心包炎,雷诺现象,硬化病(scleredoma)和骨骼肌缺血所引起的疼痛)。在另一种实施方式中,所述疾病选自头痛(包括偏头痛例如有先兆的偏头痛和没有先兆的偏头痛),从集性头痛,紧张型头痛,混合性头痛,以及与血管障碍有关的头痛;口面疼痛,包括牙痛,耳痛,口灼伤综合征以及颞下颌肌筋膜疼痛)。

[0310] 在另一种实施方式中,所述疾病是性功能障碍(包括选自如下的性功能障碍:阳痿(机体性或精神性);男性勃起功能障碍;阴蒂功能障碍;脊髓损伤后的性功能障碍;女性性唤起障碍;女性性高潮功能障碍;女性性交痛障碍;以及女性性心理障碍)。

[0311] 在另一种实施方式中,所述疾病是男性勃起功能障碍。

[0312] 在另一种实施方式中,所述疾病是肾脏功能障碍(包括选自如下的肾脏功能障碍:急性肾衰竭,慢性肾衰竭;肾病(例如糖尿病肾病);肾小管间质障碍;肾小球病;以及肾炎)。在另一种实施方式中,所述疾病是选自癌性恶病质;肿瘤转移和肿瘤形成的癌症疾病。

[0313] 在另一种实施方式中,所述疾病是骨质疏松症。

[0314] 在另一种实施方式中,所述疾病是胃肠疾病,选自瘰嘴食管;肛裂;肠能动性障碍;肠易激综合征,Crohn 氏病和痔疮。在另一种实施方式中,所述疾病是泌尿疾病,选自膀胱活动过度;膀胱出口气闭;失禁和良性前列腺肥大。

[0315] 在另一种实施方式中,所述疾病是皮肤疾病,选自银屑病;荨麻疹和皮肤坏死。

[0316] 在另一种实施方式中,所述疾病是眼科疾病,选自视网膜疾病;黄斑变性和青光眼。

[0317] 在另一种实施方式中,所述疾病是硝酸盐不耐受。

[0318] 在另一种实施方式中,所述疾病是脱发。

[0319] 在另一种实施方式中,所述疾病是妇科疾病,选自痛经(原发性和继发性);不孕和早产。在另一种实施方式中,所述疾病是继发性痛经。

[0320] 在另一种实施方式中,本发明进一步包括通过给予对象治疗有效量的式(I)到(I-32)的化合物而在对象中引起体重减轻或体重维持的方法。

[0321] G、对象

[0322] 本发明的方法和化合物适用于,例如,哺乳动物对象例如人,其它灵长类(例如猴子、黑猩猩),伴侣动物(例如,狗、猫、马),家畜(例如,山羊、绵羊、猪、牛),实验动物(例如,小鼠、大鼠),以及野生和动物园里的动物(例如,狼、熊、鹿)。在一种实施方式中,所述对象是哺乳动物对象。在另一种实施方式中,所述对象是人。

[0323] H、假设的机理

[0324] 不受具体理论的束缚,假设式(I)到(I-32)的化合物是PDE5酶的抑制剂。还进一步假设式(I)到(I-32)的化合物抑制了PDE5酶导致胞内cGMP水平增加的作用。该胞内cGMP水平的增加减少了胞内的钙信号,其会导致血管平滑肌松弛和血压的降低。

[0325] I、给药和剂量

[0326] 一般地,本说明书中所描述的化合物是以抑制PDE5有效的量给药的。本发明的化合物通过任意适宜的路线以适于这样路线的药物组合物的形式,并且以计划治疗的有效剂量进行给药。本领域普通技术人员使用医药领域公知的临床前和临床方法可以容易地确定

预防或阻止内科疾病发展或者治疗内科疾病所需要的化合物的治疗有效剂量。

[0327] 化合物和 / 或含有化合物的组合物的给药制度是基于各种因素的, 包括患者的类型、年龄、体重、性别和医疗条件; 疾病的严重程度; 给药途径; 以及所使用具体化合物的活性。因此, 给药制度可以广泛地变化。约 0.01mg 到约 100mg 每 kg 体重每天左右的剂量水平在上述疾病的治疗中是有效的。在一种实施方案中, 式 (I) 到 (I-32) 的化合物的日常总剂量 (以单一或者分离的剂量给药) 一般为约 0.01 到约 100mg/kg。在另一种实施方式中, 式 (I) 到 (IX) 的化合物的日常总剂量为约 0.1 到约 50mg/kg, 在另一种实施方式中, 为约 0.5 到约 30mg/kg (即, mg (I) 到 (I-32) 化合物每 kg 体重)。在一种实施方式中, 剂量为 0.01 到 10mg/kg/ 天。在另一种实施方式中, 剂量为 0.1 到 1.0mg/kg/ 天。剂量单元组合物可以含有上述的量或者含有上述量的整除份数来组成日常剂量。在许多情况下, 化合物的给药将在一天重复多次 (一般不大于 4 次)。如果需要, 一般可以采用每天多次剂量来增加总的日常剂量。

[0328] 对于口服给药, 组合物可以以片剂的形式提供, 其含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250 和 500 毫克的活性成分, 以用于根据所要治疗的患者的症状调节剂量。药物一般含有约 0.01mg 到约 500mg 的活性成分, 或者在另一种实施方式中, 含有约 1mg 到约 100mg 活性成分。在恒速输液的静脉给药中, 剂量的范围可以为约 0.1 到约 10mg/kg/ 分钟。

[0329] J、药物制备中的用途

[0330] 在一种实施方式中, 本发明包括用作药物 (例如单位剂量片剂或单位剂量胶囊) 的式 (I) 到 (I-32) 的化合物。应当理解, 所述药物可以与一种或多种药学上可接受的载体和 / 或其它活性成分结合使用。

[0331] 在另一种实施方式中, 本发明包括一种或多种式 (I) 到 (I-32) 化合物用作药物 (例如单位剂量片剂或单位剂量胶囊) 的用途, 所述药物用于治疗一种或多种上述治疗方法部分所确定的疾病。

[0332] 在另一种实施方式中, 本发明包括一种或多种式 (I) 到 (I-32) 的化合物在制备用于治疗高血压的药物中的用途。

[0333] K、药物组合物

[0334] 为了治疗上述疾病, 式 (I) 到 (I-32) 的化合物可以以化合物本身的形式进行给药。或者, 也可以给予式 (I) 到 (I-32) 化合物的药学上可接受的盐。在另一种实施方式中, 式 (I) 到 (I-32) 的化合物可以以化合物本身与化合物本身的一种或多种药学上可接受的盐的混合物形式进行给药。

[0335] 在另一种实施方式中, 本发明包括药物组合物。这样的药物组合物包含与至少一种药学上可接受的载体一起存在的式 (I) 到 (I-32) 化合物。所述载体可以是固体、液体或者二者, 并且可以与所述化合物配制成单位剂量的组合物, 例如, 片剂, 其可以含有 0.05% 到 95% 重量的式 (I) 到 (I-32) 的化合物。式 (I) 到 (I-32) 的化合物可以与作为靶向药物载体的适宜的聚合物偶合。还可以存在其它药理学活性物质。

[0336] 式 (I) 到 (I-32) 化合物可以通过任意适宜的路线进行给药, 优选以适于这样的路线的药物组合物的形式, 并且以计划治疗的有效剂量进行给药。式 (I) 到 (I-32) 的化合物和组合物, 例如, 可以口服、直肠、肠胃外或局部给药。

[0337] 固体剂型的口服给药可以例如,以不连续的单元的形式进行,所述不连续的单元例如硬或软胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂,其各自含有预定量的至少一种本发明的化合物。在另一种实施方式中,所述口服剂型可以是粉剂或颗粒剂形式的。在另一种实施方式中,所述口服剂型是舌下的,例如,锭剂。在这样的固体剂型中,式(I)到(I-32)的化合物通常是与一种或多种助剂结合的。在胶囊、片剂或丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂或者可以用肠包衣制备。

[0338] 在另一种实施方式中,口服给药可以是液体剂型。用于口服给药的液体剂型包括,例如,药学上可接受的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂,其含有本领域常用的惰性稀释剂(例如水)。这样的组合物还可以包括助剂,例如润湿剂、乳剂、悬浮剂、调味剂(例如,甜味剂)和/或芳香剂。

[0339] 在另一种实施方式中,本发明包括肠胃外剂型。“肠胃外给药”包括,例如,皮下注射、静脉注射、腹膜内注射、肌肉注射、胸骨内注射和注入。可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮剂)可以根据公知技术使用合适的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂进行配制。

[0340] 在另一种实施方式中,本发明包括局部剂型。“局部给药”包括,例如,经皮给药,例如通过经皮贴剂或离子电渗装置给药,眼内给药,或者鼻内或吸入给药。局部给药的组合物还包括,例如,局部凝胶剂、喷雾剂、软膏剂和霜剂。局部制剂可以包括提高活性成分通过皮肤或其它作用区域的吸收或渗透的化合物。当本发明的化合物通过经皮装置给药时,给药将使用存储和多孔膜类型或者固体基质品种的贴剂完成。适于眼部局部给药的制剂包括,例如,滴眼剂,其中本发明的化合物被溶于或者悬浮于适宜的载体中。对于鼻内给药或吸入给药来说,式(I)到(I-32)的化合物以溶液剂或悬浮剂的形式从压力喷雾容器中被方便地递送,所述传递是通过患者压握或者泵送而进行的,或者是作为气溶胶喷雾剂制剂从压力容器或喷雾器中使用适宜的抛射剂而传递的。

[0341] 在另一种实施方式中,本发明包括直肠剂型。这样的直肠剂型可以是例如栓剂。

[0342] 还可以使用药学领域已知的其它载体材料和给药方式。本发明的药物组合物可以通过任何公知的制药工艺制备,例如有效的制剂和给药方法。关于有效制剂和给药方法的上述考虑因素是本领域中公知的,并且描述于标准教科书中。药物的制剂描述在,例如, HooVer, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman 等人编辑, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 以及 Kibbe 等人编辑, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*(第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999。

[0343] L、组合物和组合治疗

[0344] 在对上面讨论的多种疾病或疾病状态的治疗中,可以单独使用一种或多种本发明的化合物,也可以将其与其它治疗剂结合使用。本发明的化合物(复数)和其它治疗剂(复数)可以同时(以同一剂型中或者在分开的剂型中)或连续给药。因此,在一种实施方式中,本发明包括在患有或者易于患有上述疾病的患者中治疗疾病的方法,其是通过给予患者治疗有效量的一种或多种式(I)到(I-32)的化合物和一种或多种其它治疗剂进行的。在另一种实施方式中,本发明包括一种药物组合物,其包含一种或多种式(I)到(I-32)的化合物、一种或多种其它的治疗剂和药学上可接受的载体。

[0345] 例如,在一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以和阿司匹林

一起给予。

[0346] 在一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种利尿剂联合给药。适宜的利尿剂的例子包括双氢克尿噻(例如 MICROZIDE™ 或 ORETIC™)、双氢氟噻嗪(例如 SALURON™)、bemetanide(例如 BUMEX™)、托拉塞米(例如 DEMADEx™)、甲苯噻磺胺(例如 ZAROXOLYN™)、氯噻嗪(例如 DIURIL™、ESIDRIX™ 或 HYDRODIURIL™)、氨苯喋啶(例如 DYRENIUM™)、利尿酸(例如 EDECRIN™)、氯噻酮(例如 HYGROTON™)、呋喃苯胺酸(例如 LASIX™)、呋达帕胺(例如 LOZOL™)或者氨氯吡脒(例如 MIDAMOR™ 或 MODURETIC™)。

[0347] 在一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种血管紧张素转化酶抑制剂联合给药。适宜的血管紧张素转化酶抑制剂的例子包括喹那普利(例如 ACCUPRIL™)、培哚普利(例如 ACEON™)、甲巯病脯酸(例如 CAPOTEN™)、依那普利(例如 VASOTEC™)、ENALAPRILAT™、雷米普利(例如 ALTACE™)、西拉普利、地拉普利、福辛普利(例如 MONOPRIL™)、佐芬普利、呋咪普利、贝那普利(例如 LOTENSIN™)、赖诺普利(例如 PRINIVIL™ 和 ZESTRIL™)、螺普利、群多普利(例如 MAVIK™)、perindep、喷托普利、莫昔普利(例如 UNIVASC™)、法西多曲、S-烯丙基巯基卡托普利(S-allylmercaptocaptopril)和匹伏普利。

[0348] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种血管紧张素 II 受体阻断剂联合给药。适宜的血管紧张素 II 受体阻断剂的例子包括坎地沙坦(例如 ATACAND™)、依普罗沙坦(例如 TEVETEN™)、伊贝沙坦(例如 AVEPRO™)、洛沙坦(例如 COZAAR™)、奥美沙坦、奥美沙坦酯(例如 BENICAR™)、他索沙坦、替米沙坦(例如 MICARDIS™)、缬沙坦(例如 DIOVAN™)、佐拉沙坦、FI-6828K、RNH-6270、UR-7198、Way-126227、KRH-594、TAK-536、BRA-657 和 TA-606。

[0349] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种钙通道阻断剂联合给药。适宜的钙通道阻断剂的例子包括硝苯吡啶(例如 ADALAT™, ADALAT CC™ 和 PROCARDIA™)、异搏定(例如 CALAN™、COVERA-HS™、ISOPTIN SR™ 和 VERELAN™)、地尔硫革(例如 CARDIZEM™、CARDIZEM CD™、CARDIZEM LA™、CARDIZEM SR™、DILACOR™、TIAMATE™ 和 TIAZAC™)、伊拉地平(例如 DYNACIRC™ 和 DYNACIRC CR™)、氨氯地平(例如 NORVASC™)、非洛地平(例如 PLENDIL™)、尼索地平(例如 SULAR™)、苜蓿地尔(例如 VASCOR™)、伐尼地平、丁氯维地平、乐卡地平、dilitiazem 和 NNC-55-0396。

[0350] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种 β 阻断剂联合给药。适宜的 β 阻断剂的例子包括噻吗洛尔(例如 BLOCARDEN™)、卡替洛尔(例如 CARTROL™)、卡维地洛(例如 COREG™)、蔡羟心安(例如 CORGARD™)、心得安(例如 INNOPRANXL™)、倍他索洛尔(例如 KERLONE™)、喷布洛尔(例如 LEVATOL™)、美托洛尔(例如 LOPRESSOR™ 和 TOPROL-XL™)、氨酰心安(例如 TENORMIN™)、心得静(例如 VISKEN™)和比索洛尔。

[0351] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种 α 阻断剂联合给药。适宜的 α 阻断剂的例子包括哌唑嗪、喹唑嗪(例如 CARDURA™)、酚苄明(例如 DIBENZYLINE™)、特拉唑嗪(例如 HYTRIN™)、CDRI-93/478 和 CR-2991。

[0352] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种 α - β 阻断剂联合给药。适宜的 α - β 阻断剂的例子是柳胺苄心定(例如 NORMODYNE™ 或

TRANDATE™)。

[0353] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种醛甾酮受体拮抗剂联合给药。适宜的醛甾酮受体拮抗剂的例子包括依普利酮(例如 INSPRA™)或螺甾内酯(例如 ALDACTONE™)。

[0354] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种肾素抑制剂联合给药。适宜的肾素抑制剂的例子包括阿利吉仑(SPP 100)、SPP-500/600 和 YS-004-39。

[0355] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种中枢性抗肾上腺素剂联合给药。适宜的中枢性抗肾上腺素剂的例子包括甲基多巴(例如 ALDOMET™)、可乐宁(例如 CATAPRES™ 或 CATAPRES-TTS™)、胍法新(例如 TENEX™)和胍那苄(例如 WYTENSIN™)。

[0356] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种糖苷/正性肌力剂联合给药。适宜的糖苷/正性肌力剂的例子是地高辛(例如 LANOXIN™)。

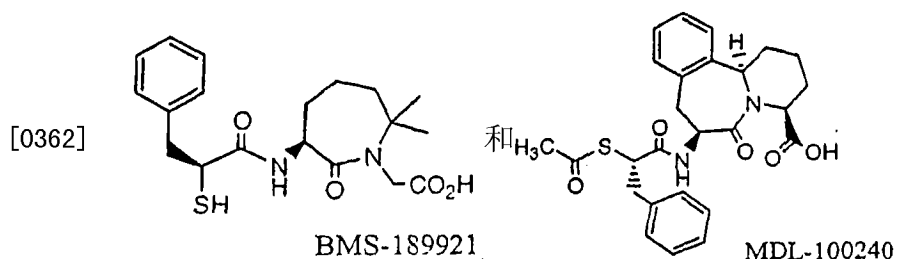
[0357] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种人B型钠尿肽例如(hBNP)奈西立肽(例如 NATRECOR™)联合给药。

[0358] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种有机硝酸盐或NO给体联合给药。“氧化氮给体”是指给出、释放和/或直接或间接转移一氧化氮物质,和/或刺激氧化氮或内皮细胞衍生的松弛因子(EDRF)在体内的内源性产生,和/或提高体内氧化氮或EDRF的内生水平的化合物。其还包括作为氧化氮合成酶底物的化合物。适宜的氧化氮给体的例子包括S-亚硝基硫醇、亚硝酸盐、硝酸盐、N-氧代-N-亚硝胺、SPM 3672、SPM 5185、SPM 5186 和它们的类似物、硝普酸钠、硝酸甘油、消心痛、单硝酸异山梨糖醇、脉心导敏、SIN-1 和氧化氮合成酶多种同工酶的底物。

[0359] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种可溶性鸟苷酸环化酶活化剂(“sGCα”)联合给药。适宜的可溶性鸟苷酸环化酶活化剂的例子是BAY-41-8543。

[0360] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种缓激肽联合给药。

[0361] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种中性肽链内切酶抑制剂联合给药。适宜的中性肽链内切酶抑制剂的例子包括奥马曲拉、法西多曲、mixelanpril、山帕曲拉、Z13752A。



[0363] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种内皮素拮抗剂联合给药。适宜的内皮素拮抗剂的例子包括 ambisentan、达卢生坦、J-104132、SPP-301、TBC-3711、YM-62899、YM-91746 和 BMS-193884。

[0364] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂联合给药。适宜的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂的例子包括氟伐他汀(例如LESCOL™)、阿托伐他汀(例如LIPITOR™)、洛伐他汀(例如ALTOCOR™或MEVACOR™)、普伐他汀(例如PRAVACHOL™)、舒伐他汀(例如CRESTOR™)和辛伐他汀(例如ZOCOR™)。

[0365] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与烟酸或者一种或多种烟酸衍生物联合给药。适宜的烟酸或烟酸衍生物的例子包括NIACOR™、NIASPAN™、NICOLAR™和SLO-NIACIN™。

[0366] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种纤维酸衍生物联合给药。适宜的纤维酸衍生物的例子包括氯贝丁酯(例如ATROMID-S™)、吉非罗齐(例如LOPID™)和非诺贝特(例如TRICOR™)。

[0367] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种胆汁酸螯合剂联合给药。适宜的胆汁酸螯合剂的例子包括考来替泊(例如COLESTID™),考来烯胺(例如LOCHOLEST™、PREVALITE™、QUESTRAN™和QUESTRAN LIGHT™)、考来维仑(例如WELCHOL™)。

[0368] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种胆固醇吸收抑制剂联合给药。适宜的胆固醇吸收抑制剂的例子是依替米贝(例如ZETIA™)。

[0369] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种胆固醇酯转运蛋白抑制剂联合给药。适宜的胆固醇酯转运蛋白抑制剂的例子是托彻普。

[0370] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种顶端钠依赖性胆汁酸协同转运蛋白抑制剂联合给药。适宜的顶端钠依赖性胆汁酸协同转运蛋白抑制剂包括SD-5613、AZD7806和264W94。

[0371] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种α-葡萄糖苷酶抑制剂联合给药。适宜的α-葡萄糖苷酶抑制剂的例子包括米格列醇(例如GLYSET™)和阿卡波糖(例如PRECOSE™)。

[0372] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种双胍联合给药。适宜的双胍的例子包括罗格列酮(例如AVANDAMET™)和二甲双胍(例如GLUCOPHAGE™和GLUCOPHAGE XR™)。

[0373] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种胰岛素联合给药。适宜的胰岛素的例子包括HUMALOG™、HUMALOG 50/50™、HUMALOG 75/25™、HUMULI N50/50™、HUMALIN 75/25™、HUMALIN L™、HUMALIN N™、HUMALIN R™、HUMALIN RU-500™、HUMALIN U™、ILETIN II LENTE™、ILETIN II NPH™、ILETINII REGULAR™、LANTUS™、NOVOLIN 70/30™、NOVILIN N™、NOVILINR™、NOVOLOG™、VELOSULIN BR™和EXUBERA™。

[0374] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种氯茴苯酸(meglitnides)联合给药。适宜的氯茴苯酸的例子包括瑞格列奈(例如PRANDIN™)和那格列奈(例如STARLIX™)。

[0375] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种磺酰脲联合给药。适宜的磺酰脲的例子包括格列美脲(例如AMARYL™),格列本脲(例如DIABETA™、GLYNASE PRESTAB™或MICRONASE™)和格列吡嗪(例如GLUCOTROL™和GLUCOTROL

XL™)。

[0376] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种噻唑烷二酮联合给药。适宜的噻唑烷二酮的例子包括吡格列酮(例如ACTOS™)和罗格列酮(例如AVANDIA™)。

[0377] 在另一种实施方式中,一种或多种式(I)到(I-32)的化合物可以与一种或多种 α -2- δ 配体联合给药。适宜的 α -2- δ 配体的例子包括加巴喷丁、普瑞巴林(例如LYRICA™)、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸和(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯代苯氧基)脯氨酸(praline)和(2S,4S)-4-(3-氟代苄基)脯氨酸(praline)。

[0378] M、试剂盒

[0379] 本发明进一步包括适用于执行上述治疗或预防方法的试剂盒。在一种实施方式中,所述试剂盒以足够实施本发明方法的量,含有包含一种或多种本发明化合物的第一剂型和所述剂型的容器。

[0380] 在另一种实施方式中,本发明的试剂盒包含一种或多种式(I)到(I-32)的化合物和血管紧张素转化酶抑制剂。

[0381] 在另一种实施方式中,本发明的试剂盒包含一种或多种式(I)到(I-32)的化合物和血管紧张素 II 受体拮抗剂。

[0382] 在另一种实施方式中,本发明的试剂盒包含一种或多种式(I)到(I-32)的化合物和醛甾酮受体拮抗剂。

[0383] 在另一种实施方式中,本发明的试剂盒包含一种或多种式(I)到(I-32)的化合物和NO给体。

[0384] N、化合物的制备

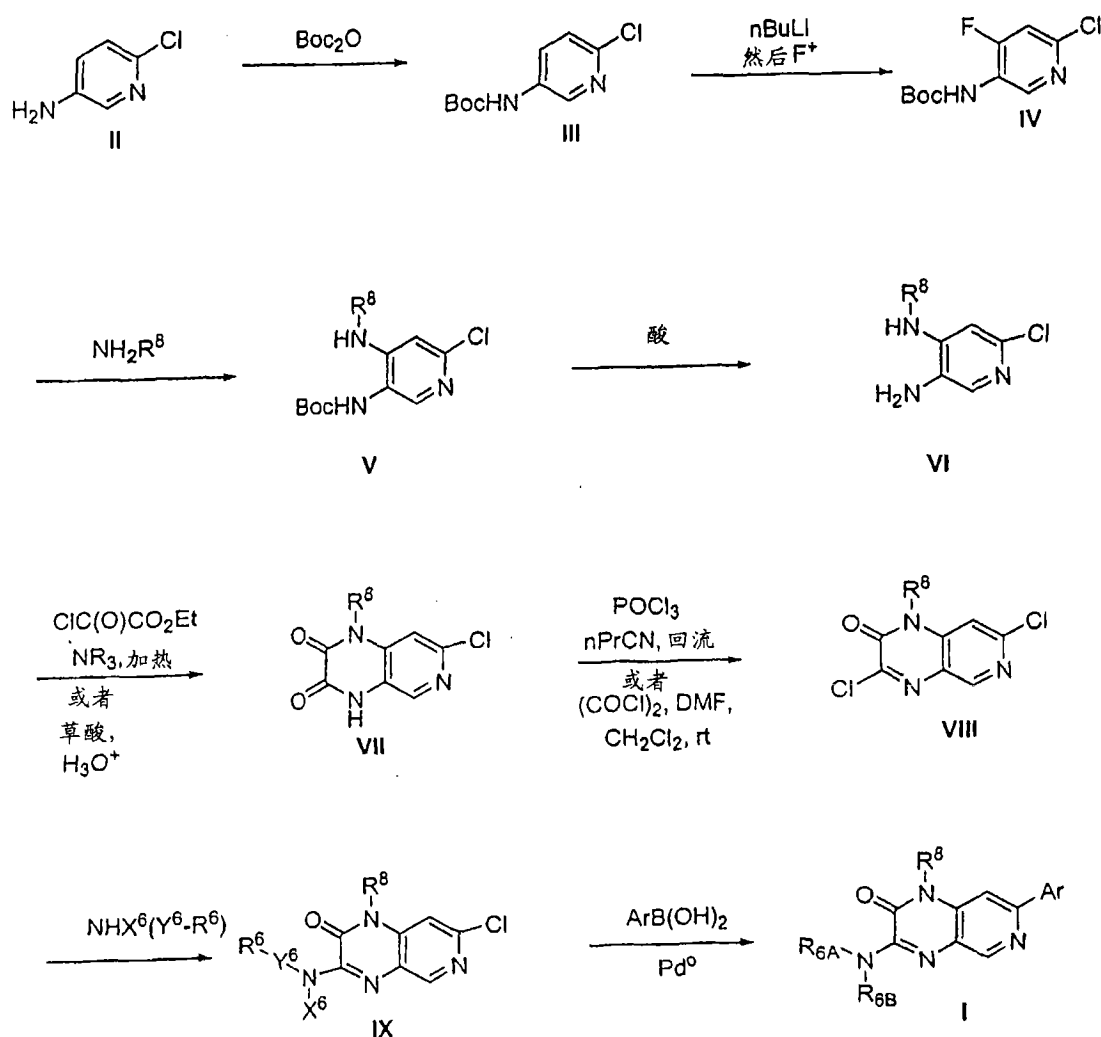
[0385] 流程

[0386] 本文中所使用的起始原料是可购得的或者其可以通过本领域普通技术人员已知的常规方法(例如标准参考书如COMPENDIUM OF ORGANICSYNTHETIC METHODS,第I-VI卷(Wiley-Interscience出版)中所公开的方法)制备。

[0387] 本发明的化合物可以使用以下详述的一般合成流程和实验方法所举例说明的方法进行制备。提供一般合成流程的目的是为了举例说明,而不是用于进行限制。

[0388] 流程 1

[0389]



[0390] 流程 1 概括了制备式 I 的 7-芳基吡啶并 [3,4-b] 吡嗪的一般步骤。

[0391] 起始原料是可商购获得的 6-氯代吡啶-3-氨 II。对 6-氯代吡啶-3-氨 II 进行保护,例如通过用试剂如重碳酸二叔丁酯、(2E)-{[(叔丁氧基羰基)氧基]亚氨基}(苯基)乙腈和苯基叔丁基碳酸酯对其进行处理,从而将其转化成 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III。该反应是在溶剂例如二氧六环、四氢呋喃、水、乙酸乙酯和二氯甲烷中,在存在或不存在无机碱例如碳酸钾或碳酸氢钠或者有机碱例如三乙胺、4-甲基吗啉、吡啶或 N,N-二异丙基乙胺的情况下,在室温到 110°C 的温度范围内进行的。

[0392] 通过金属化然后用亲电氟源进行淬灭,将 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III 转化成 6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 IV。

[0393] 锂化是通过用有机锂例如正丁基锂或叔丁基锂,在存在或不存在添加剂例如 N,N,N',N'-四甲基乙二胺的情况下,在溶剂例如二乙醚或四氢呋喃中,在 -80°C 到 0°C 的温度范围内处理 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III 而进行的。适宜的亲电氟源包括 N-氟代双苯磺酰胺。

[0394] 在 6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 IV 上加成伯胺和苯甲胺从而获得式 V 的胺。该转化是通过用胺在溶剂例如乙醇、异丙醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲苯、二氧六环和二氯乙烷中,在存在或不存在无机碱例如碳酸钾或碳酸氢钠或者有机碱例如三乙胺、4-甲基吗啉、吡啶或 N,N-二异丙基乙胺的情况下,在室温到 110°C 的温度范围内

处理 IV 而实现的。通过在标准条件下除去氨基甲酸酯保护基团,将式 V 的胺转化成式 VI 的二胺,所述标准条件如 Green, T., Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC, 第二版, 1991, 第 309-405 页中所描述的。

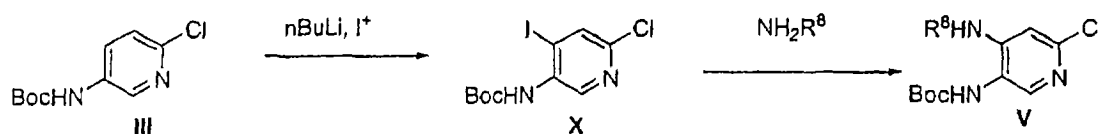
[0395] 使用各种反应方式将式 VI 的二胺转化成式 VII 的二酮。在一个方式中,该转化是通过在草酸和催化量的无机酸例如 HCl 的存在下回流 VI 的水溶液而实现的。代替地,这种到式 VII 结构的转化是通过在有机碱例如三乙胺、4-甲基吗啉或 N, N-二异丙基乙胺的存在下在 0℃ 下向 VI 的溶液中加入氯氧乙酸甲酯或草酰氯,然后加热到室温或者溶剂的回流温度而实现的。适宜的溶剂包括甲苯,二氯甲烷,二氯乙烷,二氧六环或四氢呋喃。

[0396] 式 VIII 的氯代亚胺酯是通过许多方法制备的。在一个程序中,将 VII 的二酮在氯氧磷和相转移催化剂例如四乙基氯化铵的存在下加热到回流温度。该反应的适宜溶剂包括丙腈或乙腈。在代替的程序中, VII 的氯代亚胺酯的形成是通过在适宜的溶剂例如二氯甲烷,四氢呋喃或二氧六环中溶解 VII 并且将其用草酰氯在催化量的二甲基甲酰胺的存在下,在 0℃ 到室温之间进行处理而实现的。

[0397] 式 IX 的 6-氨基吡嗪酮是通过在有机碱例如三乙胺、4-甲基吗啉或 N, N-二异丙基乙胺的存在下,在 0℃ 到室温的温度范围内,通过向氯代亚胺酯 VIII 中加成多种伯胺和仲胺而制备的。适宜的溶剂包括二氯甲烷,四氢呋喃和二氧六环。期望的式 I 的蝶啶酮的形成是通过氯化物 IX 和适宜硼酸之间的标准钯催化 Suzuki 偶合而制备的,如 Miyaura, N., Suzuki, A; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483 中所述。在期望的硼化物、无机碱例如碳酸钠或碳酸铯和钯 (0) 源例如醋酸钯 (II) 或四(三苯基膦)钯的存在下,将氯化物 IX 在适宜溶剂例如四氢呋喃或二氧六环中的溶液加热到回流,从而得到式 I 化合物。

[0398] 流程 2

[0399]



[0400] 流程 2 概括了 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III 到式 V 的胺的代替转化方式。

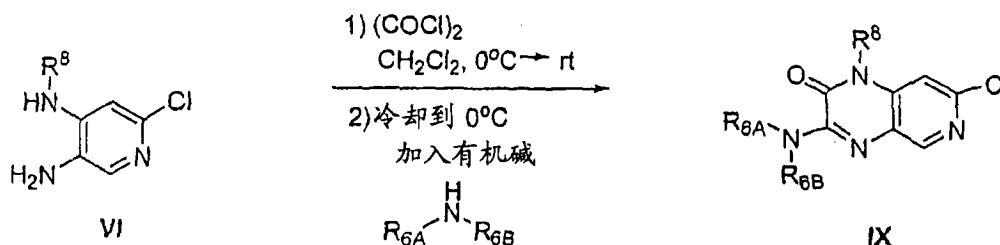
[0401] 通过金属化然后用亲电碘源淬灭,将 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III 转化成 6-氯代-4-碘代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 X。锂化是通过用有机锂例如正丁基锂或叔丁基锂,在存在或不存在添加剂例如 N, N, N', N' -四甲基乙二胺的情况下,在溶剂例如二乙醚或四氢呋喃中,在 -80℃ 到 0℃ 的温度范围内处理 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 III 而实现的。适宜的亲电碘源包括分子碘和 1-碘代吡咯烷-2,5-二酮。在 6-氯代-4-碘代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 IV 上加成伯胺和苯甲胺获得式 V 的胺。

[0402] 式 X 的胺是通过 Ley, S., Thomas, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449 中所描述的标准偶合技术转化成式 V 的二胺的。在期望的胺,碱例如碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾或叔丁醇钠以及具有配体的钯和 / 或铜源的存在下,在室温到回流的温度范围内,搅拌碘化物 X 在适宜溶剂例如四氢呋喃、二氧六环、甲苯、苯、N, N-二甲基甲酰胺、异丙醇、乙醇或丙腈中的溶液。适宜的钯源包括醋酸钯 (II)、四(三苯基膦)钯、二氯代 [1,1' -双(二苯基膦)二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物和三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (0)。适宜的配

体包括三苯基膦、三-2-呋喃基膦、4,5-双(二苯基膦)-9-9-二甲基占吨、三环己基膦、叔丁基膦和2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘。适宜的铜源包括乙酸铜(II),碘化铜(I)和氯化铜(I)。

[0403] 流程3

[0404]

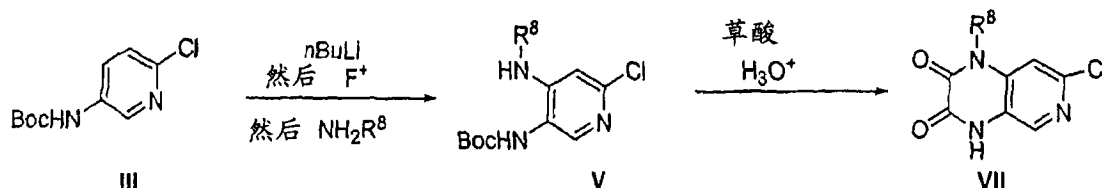


[0405] 流程3概括了式VI的二胺吡啶转化到式IX的氨基取代吡嗪酮的一锅法程序。

[0406] 将吡啶VI溶于溶剂例如二氯甲烷,四氢呋喃或二氧六环中并且冷却到0°C。用草酰氯处理混合物,并且使其慢慢升温到室温。一般将反应物混合4-24小时。然后将反应混合物冷却到0°C,用有机碱例如三乙胺,4-甲基吗啉或N,N-二异丙基乙胺进行处理,接着加成所需的伯胺或仲胺,导致期望的式IX胺的分离。

[0407] 流程4

[0408]



[0409] 流程4概括了6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯III到式VII的二酮的代替转化方式。

[0410] 通过金属化然后用亲电氟源淬灭以及用伯胺或苯甲胺置换氟,将6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯III转化成式V的胺。

[0411] 锂化是通过用有机锂例如正丁基锂或叔丁基锂,在存在或不存在添加剂例如N,N,N',N'-四甲基乙二胺的情况下,在溶剂例如二乙醚或四氢呋喃中,在-80°C到0°C的温度范围内处理6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯III而实现的。适宜的亲电氟源包括N-氟代双苯磺酰亚胺。

[0412] 在6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯上加成伯胺和苯甲胺获得了式V的胺。该转化是通过用胺在溶剂例如乙醇、异丙醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲苯、二氧六环和二氯乙烷中,在存在或不存在无机碱例如碳酸钾或碳酸氢钠或者有机碱例如三乙胺、4-甲基吗啉、吡啶或N,N-二异丙基乙胺的情况下,在室温到110°C的温度范围内处理粗6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯而实现的。

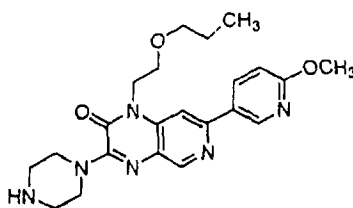
[0413] 式V的胺是通过用草酸和其它的质子酸例如盐酸,在25°C到110°C的温度范围内,或者以方案1中所详述的多步方式进行处理,从而转化成式VII的二酮。

[0414] 化合物实施例

[0415] 以下举例说明了式(I)-(I-32)的各种化合物的合成。本发明的其它化合物可以使用这些实施例中列举的方法制备,单独或者与本领域中公知的技术结合。

[0416] 实施例 1

[0417]

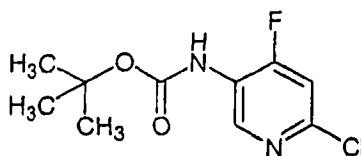


[0418] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]哌嗪-2(1H)-酮

[0419] 步骤 1:6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0420] 在回流下,将 5-氨基-2-氯代吡啶 (30.94g, 236mmol, Aldrich) 和二碳酸二叔丁酯 (65.36g, 299mmol, Aldrich) 在 1,4-二氧六环 (300mL) 中的溶液搅拌 20 小时。加入额外的二碳酸二叔丁酯 (8.30g, 38mmol) 并且将反应物在回流下搅拌 7 小时。反应物冷却到室温并且倾倒入水中。分层,水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸镁干燥,并且减压除去溶剂,从而得到褐色油状物。将该油状物用二乙醚研磨并过滤,从而以茶色固体的形式得到 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (49.84g, 92% 的产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (1H), 7.27 (1H), 6.65 (1H), 1.51 (9H)。

[0421]

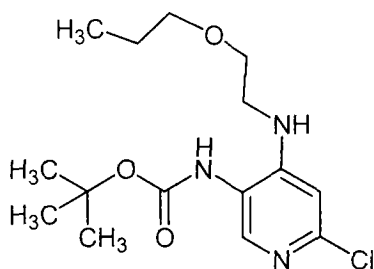


[0422] 步骤 2:6-氯-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0423] 在 30 分钟的时间段内,向 -63°C 的 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (24.99g, 109.3mmol) 和 TMEDA (39mL, 260.0mmol, Aldrich) 的二乙醚 (700mL) 溶液中加入 1.6M 正丁基锂的己烷溶液 (193mL, 308.8mmol, Aldrich), 同时将反应温度保持在 -60°C 到 -50°C。加入完成之后,在 -60°C 下将反应物继续搅拌 10 分钟,然后加热到 -10°C 并且在 -25°C 到 -10°C 搅拌 2.0 小时。将反应物冷却到 -60°C,加入 N-氟代双苯磺酰亚胺 (53.49g, 169.6mmol, Aldrich) 的四氢呋喃 (155mL) 溶液,同时保持温度低于 -50°C。随着加入发生沉淀并且搅拌变得困难。然后在 1 小时内使反应物缓慢升温至 0°C。用饱和氯化铵溶液 (400mL) 淬灭反应。分层,用乙酸乙酯 (2x250mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,通过硫酸镁进行干燥,并且在减压下除去溶剂,从而得到油状褐色固体。使用 20% 乙酸乙酯/己烷,使所述材料通过硅胶柱。以黄色固体的形式获得了 6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸酯。(15.88g, 59% 的产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09 (1H), 7.12 (1H), 6.55 (1H), 1.54 (s, 9H)。

[0424] 步骤 3:6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

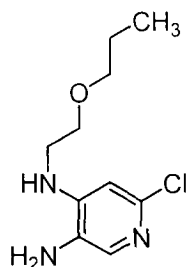
[0425]



[0426] 在回流下,将 6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (11.96g, 48.5mmol) 和 2-正丙氧基乙胺 (11.8mL, 97.2mmol, TCI) 的乙醇 (120mL) 溶液搅拌 22 小时。将反应物冷却到室温并且减压除去溶剂,从而得到黄色固体,将其与乙醚一起研磨并过滤,以白色固体的形式得到 6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸酯。(13.08g, 82% 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.92(1H), 6.54(1H), 5.77(1H), 5.11(1H), 3.65(2H), 3.44(2H), 3.34-3.29(2H), 1.65-1.56(2H), 1.49(9H), 0.94(3H)。

[0427] 步骤 4: 6-氯-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺的制备。

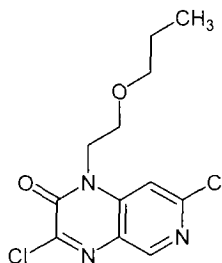
[0428]



[0429] 用 4N HCl 的 1,4-二氧六环 (100mL) 溶液处理 6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (7.08g, 21.4mmol) 的 1,4-二氧六环 (20mL) 溶液,并且在室温下搅拌一小时。反应物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分层,用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,通过硫酸镁进行干燥,并且在减压下除去溶剂,从而以褐色油状物的形式得到 6-氯代-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺。(4.93g, 100% 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.63(1H), 6.45(1H), 4.67(1H), 3.67(2H), 3.43(2H), 3.32-3.27(2H), 2.92(2H), 1.64-1.55(2H), 0.93(3H)。

[0430] 步骤 5: 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮的制备。

[0431]

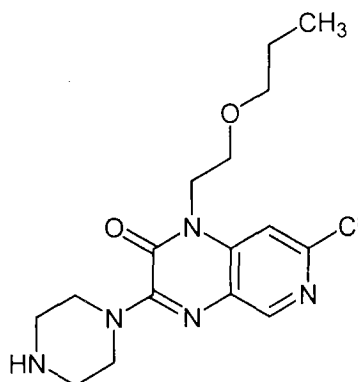


[0432] 用氯氧乙酸甲酯 (1.1mL, 11.7mmol, Aldrich) 处理 0℃ 的 6-氯代-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺 (2.80g, 12.2mmol) 和二异丙基乙胺 (4.6mL, 25.7mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液,使其升温至室温并且搅拌四小时。用二氯甲烷稀释反应物并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,通过硫酸镁进行干燥,并且减压除去溶剂。将残余物溶于甲苯 (30mL) 中并且在 105℃ 下加热四小时。减压除去溶剂,将所产生的固体放入二氯甲烷 (100mL) 中,并且用

草酰氯 (2.1mL, 24.1mmol) 和 DMF (3 滴) 进行处理。反应物在室温下搅拌 6 小时。减压除去溶剂, 从而得到褐色固体。使用 70% 的乙酸乙酯 / 己烷, 将其通过硅胶柱, 从而以白色固体的形式得到 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。(2.44g, 66% 的产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.78(1H), 7.59(1H), 4.40(2H), 3.80(2H), 3.35(2H), 1.52-1.46(2H), 0.82(3H)。

[0433] 步骤 6: 7-氯-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0434]



[0435] 在室温下, 将 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮 (193mg, 0.64mmol), 哌嗪 (118mg, 0.91mmol, Aldrich) 和三乙胺 (0.15mL, 1.07mmol) 的 THF (3mL) 溶液搅拌一个小时。反应物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分层, 用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 通过硫酸镁进行干燥, 并且在减压下除去溶剂, 从而得到褐色油状物。使用 80-100% 的乙酸乙酯 / 己烷, 将其通过硅胶柱, 从而得到 7-氯-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。(183mg, 72% 的产率)。

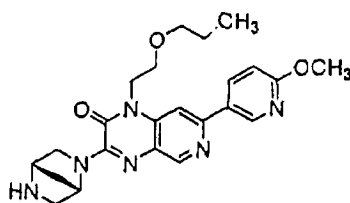
[0436] 步骤 7: 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮的制备。

[0437] 用四(三苯基膦)钯 (0) (19mg, 0.016mmol, Strem) 处理 7-氯-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮 (72mg, 0.18mmol) 的 1,4-二氧六环 (2.5mL) 溶液, 并且在室温下搅拌五分钟。加入温暖的 2-甲氧基-5-吡啶硼酸 (41mg, 0.27mmol, Frontier) 的乙醇 (0.5mL) 溶液和 2.0M 的碳酸钠水溶液 (1.5mL)。将混合物回流 2.0 小时, 通过硅藻土趁热过滤, 减压浓缩滤液。残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配, 分层。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 通过硫酸镁进行干燥, 减压浓缩, 并且使用 2% 的甲醇 / 二氯甲烷, 将其通过硅胶柱。减压浓缩级分并用乙醚研磨。以粉红色粉末的形式获得 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0438] ^1H NMR(CDCl_3) δ (8.77-8.74(2H), 8.27-8.23(1H), 7.64(1H), 6.85(1H), 4.42(2H), 4.00-3.95(7H), 3.79(2H), 3.37(2H), 3.07-3.03(4H), 1.53-1.46(2H), 0.78(3H); HRMS m/z 425.2293 (计算值 $M+H$, 425.2296)。

[0439] 实施例 2

[0440]



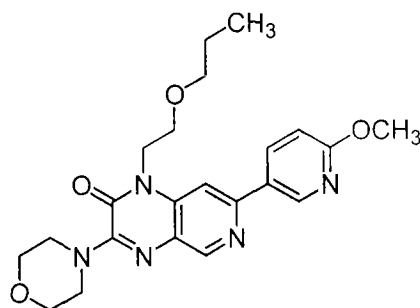
[0441] 3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0442] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 (1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷进行制备。

[0443] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.74-8.70 (2H), 8.41-8.22 (1H), 7.59 (1H), 6.84 (1H), 4.39 (2H), 4.00 (3H), 3.85-3.73 (5H), 3.37 (2H), 3.17 (2H), 1.87-1.76 (2H), 1.54-1.47 (3H), 0.87-0.76 (4H); HRMS m/z 437.2316 (计算值 $M+H$, 437.2296)。

[0444] 实施例 3

[0445]



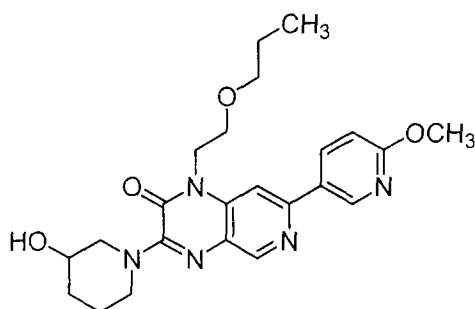
[0446] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-吗啉-4-基-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0447] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用吗啉进行制备。

[0448] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.02-4.00 (7H), 3.86-3.83 (4H), 3.79 (2H), 3.36 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS m/z 426.2109 (计算值 $M+H$, 426.2136)。

[0449] 实施例 4

[0450]



[0451] 3-(3-羟基哌啶-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

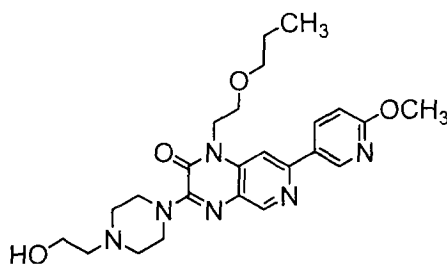
[0452] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 3-羟基哌啶进行制备。

[0453] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.76 (2H), 8.28-8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.43 (2H), 4.17-4.14 (2H), 4.06 (1H), 4.01 (3H), 3.84-3.69 (4H), 3.37 (2H), 2.84 (1H),

1. 97-1. 92 (1H), 1. 88-1. 84 (2H), 1. 54-1. 47 (2H), 0. 78 (3H); HRMS m/z 440. 2280 (计算值 $M+H$, 440. 2292)。

[0454] 实施例 5

[0455]

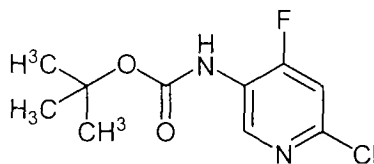


[0456] 3-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0457] 步骤 1: 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0458] 在回流下, 将 5-氨基-2-氯代吡啶 (30. 94g, 236mmol, Aldrich) 和二碳酸二叔丁酯 (65. 36g, 299mmol, Aldrich) 的 1,4-二氧六环 (300mL) 溶液搅拌 20 小时。加入额外的二碳酸二叔丁酯 (8. 30g, 38mmol) 并且将反应物在回流下搅拌 7 小时。反应物冷却到室温并且倾倒入水中。分层, 水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 并且减压除去溶剂, 从而得到褐色油状物。将该油状物用乙醚研磨并过滤, 从而以茶色固体的形式得到 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (49. 84g, 92% 的产率)。(49. 84g, 92% 的产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8. 24(m, 1H), 7. 96(1H), 7. 27(1H), 6. 65(1H), 1. 51(9H)。

[0459]

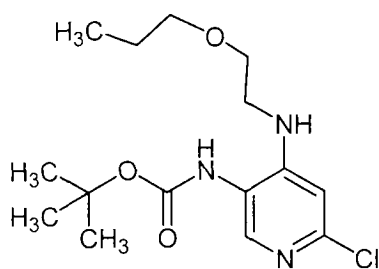


[0460] 步骤 2: 6-氯-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0461] 在 30 分钟的时间段内, 向 -63°C 的 6-氯代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (24. 99g, 109. 3mmol) 和 TMEDA (39mL, 260. 0mmol, Aldrich) 的二乙醚 (700mL) 溶液中加入 1. 6M 正丁基锂的己烷溶液 (193mL, 308. 8mmol, Aldrich), 同时将反应温度保持在 -60°C 到 -50°C 。加入完成之后, 在 -60°C 下将反应物继续搅拌 10 分钟, 然后加热到 -10°C 并且在 -25°C 到 -10°C 搅拌 2. 0 小时。将反应物冷却到 -60°C , 加入 N-氟代双苯磺酰亚胺 (53. 49g, 169. 6mmol, Aldrich) 的四氢呋喃 (155mL) 溶液, 同时保持温度低于 -50°C 。随着加入发生沉淀并且搅拌变得困难。然后在 1 小时内使反应物缓慢升温至 0°C 。用饱和氯化铵溶液 (400mL) 淬灭反应。分层, 用乙酸乙酯 (2x250mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 通过硫酸镁进行干燥, 并且在减压下除去溶剂, 从而得到油状褐色固体。使用 20% 乙酸乙酯/己烷, 使所述材料通过硅胶柱。以黄色固体的形式获得了 6-氯代-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸酯。(15. 88g, 59% 的产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 9. 09(1H), 7. 12(1H), 6. 55(1H), 1. 54(s, 9H)。

[0462] 步骤 3: 6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备。

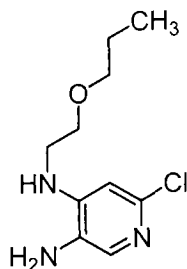
[0463]



[0464] 在回流下,将 6-氯-4-氟代吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (11.96g, 48.5mmol) 和 2-正丙氧基乙胺 (11.8mL, 97.2mmol, TCI) 的乙醇 (120mL) 溶液搅拌 22 小时。将反应物冷却到室温并且减压除去溶剂,从而得到黄色固体,将其与二乙醚一起研磨并过滤,以白色固体的形式得到 6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸酯。(13.08g, 82% 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.92(1H), 6.54(1H), 5.77(1H), 5.11(1H), 3.65(2H), 3.44(2H), 3.34-3.29(2H), 1.65-1.56(2H), 1.49(9H), 0.94(3H)。

[0465] 步骤 4: 6-氯-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺的制备。

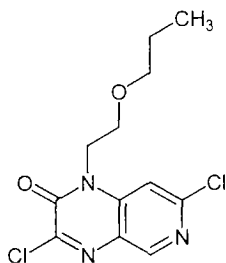
[0466]



[0467] 用 4N HCl 的 1,4-二氧六环 (100mL) 溶液处理 6-氯-4-[(2-丙氧基乙基)氨基]吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (7.08g, 21.4mmol) 的 1,4-二氧六环 (20mL) 溶液,并且在室温下搅拌一小时。反应物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分层,用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,通过硫酸镁进行干燥,并且在减压下除去溶剂,从而以褐色油状物的形式得到 6-氯-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺。(4.93g, 100% 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.63(1H), 6.45(1H), 4.67(1H), 3.67(2H), 3.43(2H), 3.32-3.27(2H), 2.92(2H), 1.64-1.55(2H), 0.93(3H)。

[0468] 步骤 5: 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮的制备。

[0469]



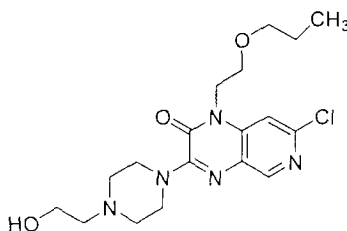
[0470] 用氯氧乙酸甲酯 (1.1mL, 11.7mmol, Aldrich) 处理 0℃ 的 6-氯-N⁴-(2-丙氧基乙基)吡啶-3,4-二胺 (2.80g, 12.2mmol) 和二异丙基乙胺 (4.6mL, 25.7mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液,使其升温至室温并且搅拌四小时。用二氯甲烷稀释反应物并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,通过硫酸镁进行干燥,并且减压除去溶剂。将残余物溶于甲苯 (30mL) 中并且在 105℃ 下加热四小时。减压除去溶剂,将所产生的固体放入二氯甲烷 (100mL) 中,并且用

草酰氯 (2.1mL, 24.1mmol) 和 DMF (3 滴) 进行处理。反应物在室温下搅拌 6 小时。减压除去溶剂, 从而得到褐色固体。使用 70% 的乙酸乙酯 / 己烷, 将其通过硅胶柱, 从而以白色固体的形式得到 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮。(2.44g, 66 % 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.78(1H), 7.59(1H), 4.40(2H), 3.80(2H), 3.35(2H), 1.52-1.46(2H), 0.82(3H)。

[0471] 代替地, 步骤 3 的 6-氯-N⁴-(2-丙氧基乙基) 吡啶-3,4-二胺到步骤 5 的 7-氯-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶 [4,3-b] 吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮的转化可以按照方案 4 中步骤 V 到 VII 的描述使用水性溶剂在一锅法合成中进行。

[0472] 步骤 6: 7-氯-3-[4-(2-羟乙基) 哌嗪-1-基]-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮。

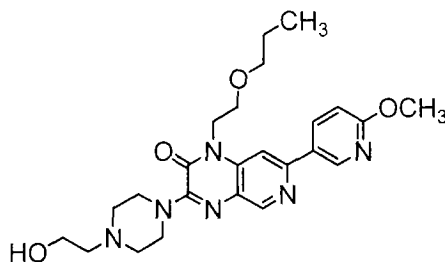
[0473]



[0474] 在室温下, 将 3,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (200mg, 0.66mmol), 1-(2-羟乙基) 哌嗪 (117mg, 0.90mmol, Aldrich) 和三乙胺 (0.27mL, 1.94mmol) 的 THF (3mL) 溶液搅拌一小时。反应物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分层, 用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 通过硫酸镁进行干燥, 并且在减压下除去溶剂, 从而得到 7-氯-3-[4-(2-羟乙基) 哌嗪-1-基]-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮。(218mg, 83 % 的产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.48(1H), 7.34(1H), 4.33-4.30(2H), 4.04-4.00(4H), 3.76-3.72(2H), 3.69-3.65(2H), 3.38-3.34(2H), 2.67-2.64(4H), 2.62-2.58(2H), 1.55-1.48(2H), 0.87-0.82(3H)。

[0475] 步骤 7: 3-[4-(2-羟乙基) 哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮的制备。

[0476]

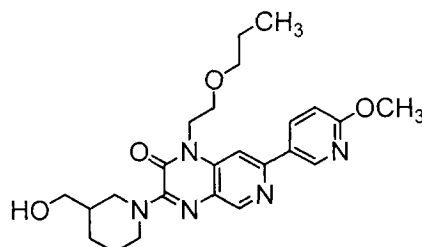


[0477] 用四(三苯基膦) 钯 (0) (19mg, 0.016mmol, Strem) 处理 7-氯-3-[4-(2-羟乙基) 哌嗪-1-基]-1-(2-丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-2(1H)-酮 (218mg, 0.55mmol) 的 1,4-二氧六环 (3.0mL) 溶液, 并且在室温下搅拌五分钟。加入温暖的 2-甲氧基-5-吡啶硼酸 (41mg, 0.27mmol, Frontier) 的乙醇 (0.5mL) 溶液和 2.0M 的碳酸钠水溶液 (1.5mL)。将混合物回流 2.0 小时, 通过硅藻土趁热过滤, 减压浓缩滤液。残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配, 分层。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 通过硫酸镁进行干燥, 减压浓缩, 并且使用 2.5% 的甲醇 / 二氯甲烷, 将其通过硅胶柱。减压浓缩级分并用二乙醚

研磨。以粉红色粉末的形式获得 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.77-8.76(2H), 8.24(1H), 7.64(1H), 6.86(1H), 4.43(2H), 4.06-4.03(4H), 4.00(3H), 3.79(2H), 3.71-3.67(2H), 3.37(2H), 2.78(1H), 2.72-2.69(4H), 2.66-2.62(2H), 1.53-1.46(2H), 0.78(3H); HRMS m/z 469.2572(计算值 M+H, 469.2558)。

[0478] 实施例 6

[0479]



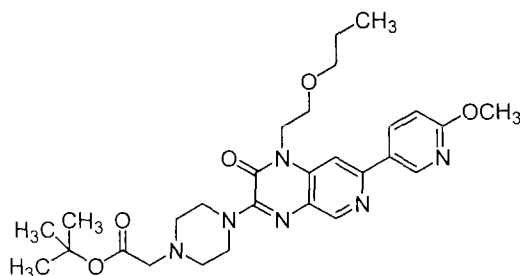
[0480] 3-[3-(羟甲基)哌啶-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0481] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用哌啶-3-基甲醇进行制备。

[0482] ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.69(1H), 8.67(1H), 8.16(1H), 7.56(1H), 6.78(1H), 4.39-4.32(2H), 3.94-3.81(6H), 3.79-3.64(4H), 3.56-3.52(1H), 3.32(2H), 2.05-1.95(1H), 1.84-1.78(1H), 1.70-1.62(2H), 1.50-1.41(3H), 0.73(3H); HRMS m/z 454.2419(计算值 M+H, 454.2449)。

[0483] 实施例 7

[0484]



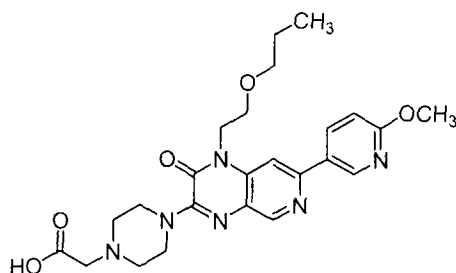
[0485] {4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基} 乙酸叔丁酯。

[0486] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯进行制备。

[0487] ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.77-8.75(2H), 8.24(1H), 7.64(1H), 6.86(1H), 4.42(2H), 4.08(4H), 4.01(3H), 3.78(2H), 3.37(2H), 3.19(2H), 2.77(4H), 1.53-1.44(11H), 0.78(3H)。HRMS m/z 539.2949(计算值 M+H, 539.2976)。

[0488] 实施例 8

[0489]



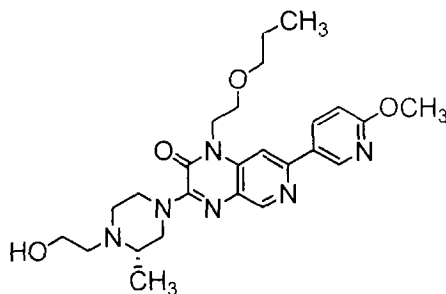
[0490] {4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基}乙酸。

[0491] 用三氟乙酸 (2mL) 处理 {4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基}乙酸叔丁酯 (174mg, 0.32mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液, 并且在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 用二乙醚研磨, 浓缩, 在乙酸乙酯和己烷中重结晶, 并且过滤。以白色固体的形式获得了 {4-[7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)-1,2-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]哌嗪-1-基}乙酸。(81mg, 52%的产率)。

[0492] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.76-8.74 (2H), 8.24 (1H), 8.09 (1H), 7.02 (1H), 4.61 (2H), 4.40 (4H), 4.17 (2H), 4.02 (3H), 3.84 (2H), 3.61-3.59 (4H), 3.38 (2H), 1.47-1.40 (2H), 0.73 (3H)。HRMS m/z 483.2361 (计算值 $M+H$, 483.2350)。

[0493] 实施例 9

[0494]



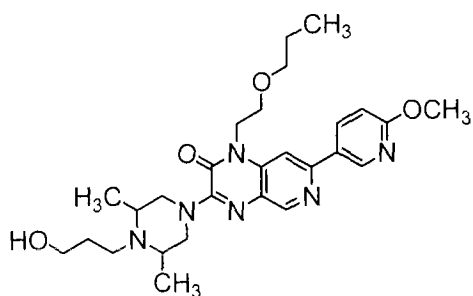
[0495] 3-[(3S)-4-(2-羟乙基)-3-甲基哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0496] 按照实施例 1 中的描述, 在步骤 6 中使用 2-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)乙醇进行制备。

[0497] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.44-4.40 (4H), 4.00 (3H), 3.79 (2H), 3.74-3.67 (1H), 3.63-3.57 (2H), 3.41-3.35 (3H), 3.04-2.96 (2H), 2.76-2.72 (2H), 2.53-2.43 (1H), 2.41-2.36 (1H), 1.53-1.44 (2H), 1.17 (3H), 0.78 (3H)。HRMS m/z 483.2732 (计算值 $M+H$, 483.2714)。

[0498] 实施例 10

[0499]



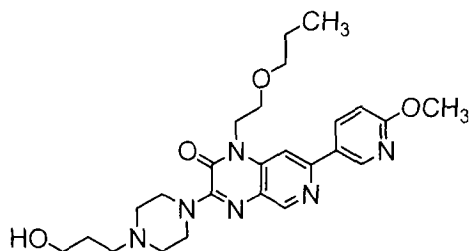
[0500] 3-[4-(3-羟丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0501] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 3-(2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-1-醇进行制备。

[0502] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.76-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.63 (1H), 6.86 (1H), 4.78-4.73 (2H), 4.42 (2H), 4.00 (3H), 3.97 (1H), 3.81-3.77 (4H), 3.37 (2H), 2.93-2.86 (4H), 2.70 (2H), 1.77-1.73 (2H), 1.53-1.46 (2H), 1.23 (6H), 0.78 (3H)。HRMS m/z 511.3026 (计算值 $M+H$, 511.3027)。

[0503] 实施例 11

[0504]



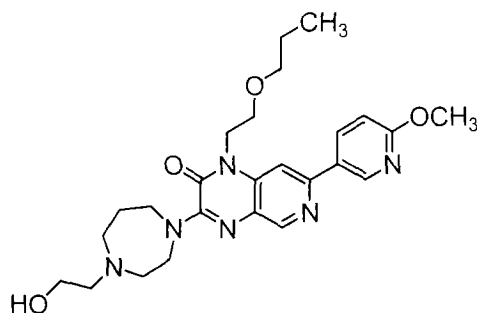
[0505] 3-[4-(3-羟丙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0506] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇进行制备。

[0507] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.78-8.76 (2H), 8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.13-4.06 (4H), 4.01 (3H), 3.86 (2H), 3.79 (2H), 3.37 (2H), 2.76 (6H), 1.83 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H)。HRMS m/z 483.2747 (计算值 $M+H$, 483.2714)。

[0508] 实施例 12

[0509]



[0510] 3-[4-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮。

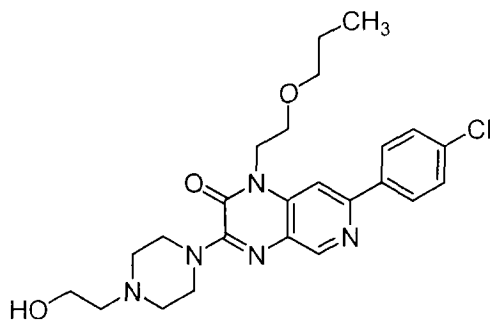
[0511] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(1,4-二氮杂~~革~~-1-基)乙醇进行制

备。

[0512] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75–8.73 (2H), 8.24 (1H), 7.60 (1H), 6.86 (1H), 4.41 (2H), 4.13–4.11 (2H), 4.05–4.00 (5H), 3.78 (2H), 3.64 (2H), 3.38 (2H), 3.03 (2H). 2.82–2.76 (4H), 2.12 (2H), 1.54–1.47 (2H), 0.80 (3H)。HRMS m/z 483.2720 (计算值 $M+H$, 483.2714)。

[0513] 实施例 13

[0514]

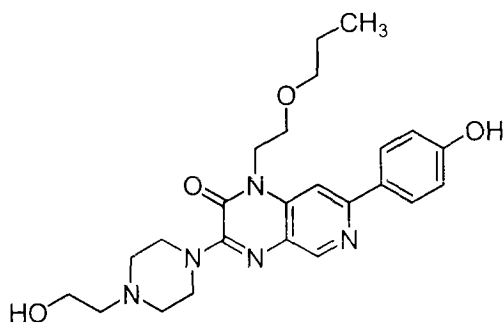


[0515] 7-(4-氯代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0516] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-氯代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 472.2177 (计算值 $M+H$, 472.2115)。

[0517] 实施例 14

[0518]

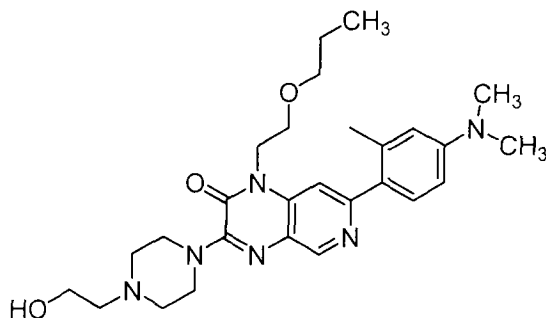


[0519] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(4-羟基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0520] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-羟基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 454.2456 (计算值 $M+H$, 454.2454)。

[0521] 实施例 15

[0522]

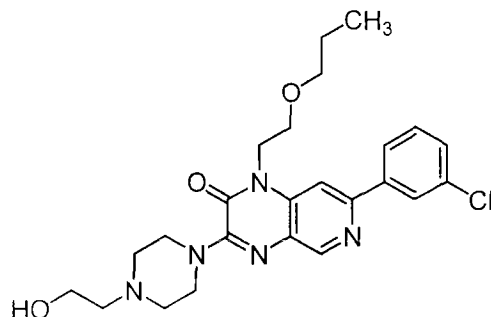


[0523] 7-(4-(二甲基氨基)-2-甲基苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0524] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-(二甲基氨基)-2-甲基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 496. 2983 (计算值 $M+H$, 496. 3036)。

[0525] 实施例 16

[0526]

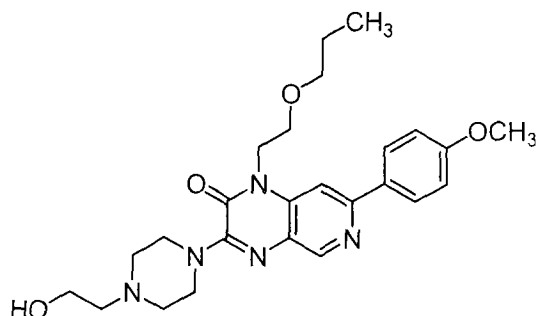


[0527] 7-(3-氯代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0528] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-氯代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 472. 2095 (计算值 $M+H$, 472. 2115)。

[0529] 实施例 17

[0530]

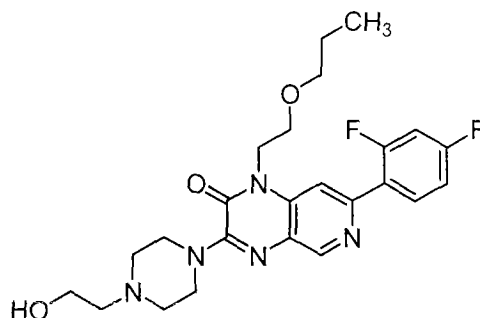


[0531] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(4-甲氧基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0532] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-甲氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 468. 2527 (计算值 $M+H$, 468. 2611)。

[0533] 实施例 18

[0534]



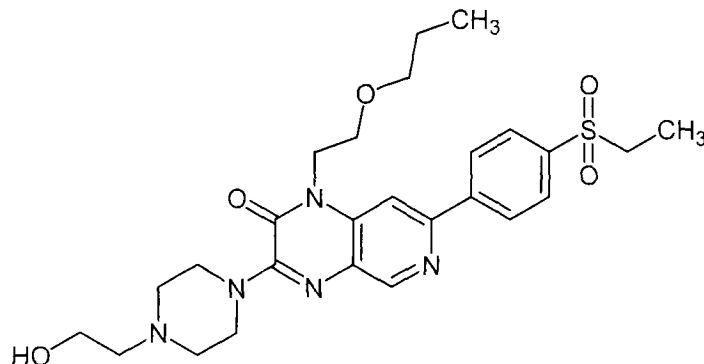
[0535] 7-(2,4-二氟代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶

并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0536] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用 2,4- 二氟代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 474. 2299 (计算值 $M+H$, 474. 2317)。

[0537] 实施例 19

[0538]

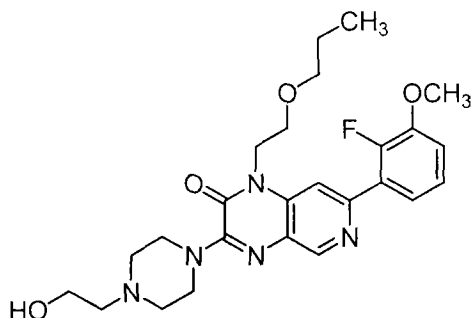


[0539] 7-(4-(乙基磺酰基) 苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0540] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用 4-(乙基磺酰基) 苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 530. 2369 (计算值 $M+H$, 530. 2437)。

[0541] 实施例 20

[0542]

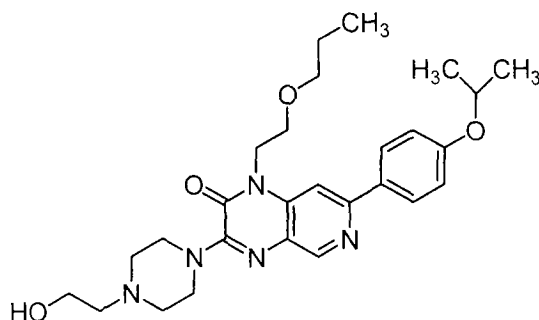


[0543] 7-(2- 氟 -3- 甲氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0544] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用 2- 氟 -3- 甲氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 486. 2464 (计算值 $M+H$, 486. 2516)。

[0545] 实施例 21

[0546]



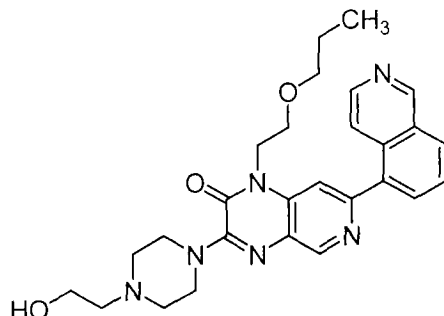
[0547] 3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(4- 异丙氧基苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶

并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0548] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用 4- 异丙氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 496. 2932(计算值 $M+H$, 496. 2924)。

[0549] 实施例 22

[0550]

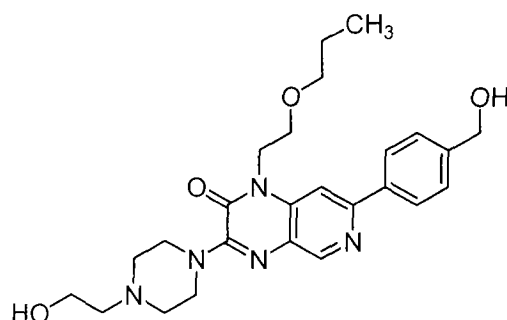


[0551] 3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(异喹啉 -5- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0552] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用异喹啉 -5- 基 -5- 硼酸进行制备。HRMS m/z 489. 2621(计算值 $M+H$, 489. 2621)。

[0553] 实施例 23

[0554]

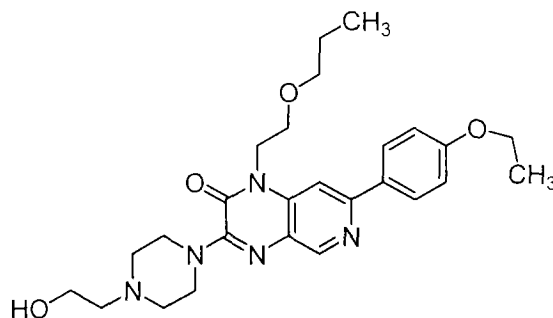


[0555] 3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-7-(4-(羟甲基) 苯基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0556] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪 -1- 基) 乙醇,在步骤 7 中使用 4-(羟甲基) 苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 468. 2537(计算值 $M+H$, 468. 2611)。

[0557] 实施例 24

[0558]

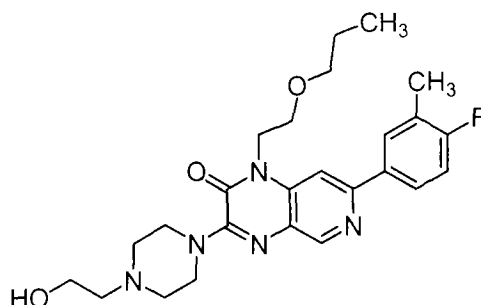


[0559] 7-(4- 乙氧基苯基)-3-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-1-(2- 丙氧基乙基) 吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 -2(1H)- 酮

[0560] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-乙氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 482.2747(计算值 $M+H$,482.2767)。

[0561] 实施例 25

[0562]

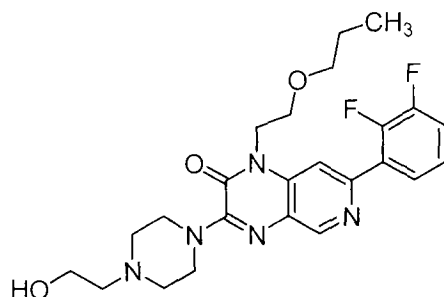


[0563] 7-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0564] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-氟-3-甲基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 470.2620(计算值 $M+H$,470.2567)。

[0565] 实施例 26

[0566]

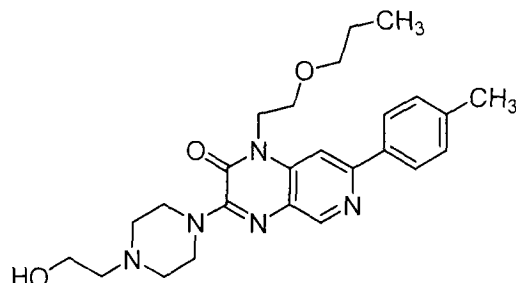


[0567] 7-(2,3-二氟代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0568] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 2,3-二氟代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 474.2396(计算值 $M+H$,474.2317)。

[0569] 实施例 27

[0570]

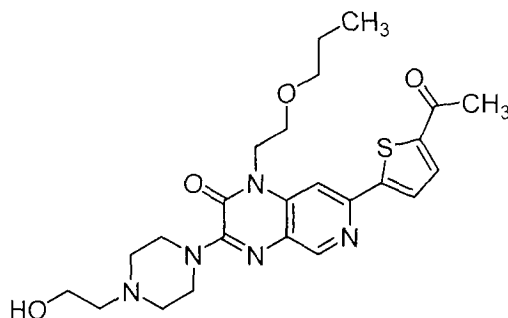


[0571] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)-7-对甲苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0572] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-甲基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 452.2651(计算值 $M+H$,452.2661)。

[0573] 实施例 28

[0574]

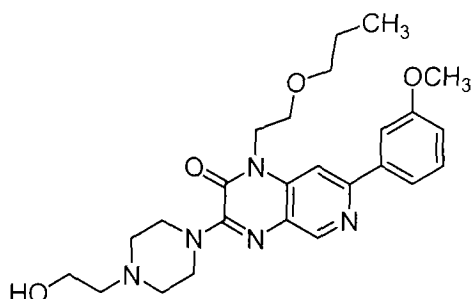


[0575] 7-(5-乙酰基噻吩-2-基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0576] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 5-乙酰基噻吩-2-基-2-硼酸进行制备。HRMS m/z 486. 2128 (计算值 $M+H$, 486. 2175)。

[0577] 实施例 29

[0578]

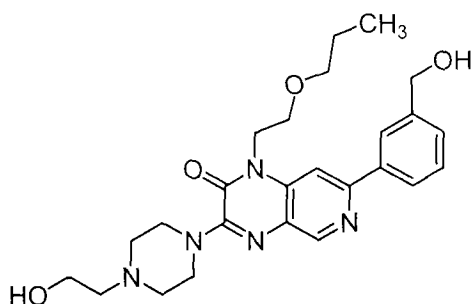


[0579] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(3-甲氧基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0580] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-甲氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 468. 2603 (计算值 $M+H$, 468. 2611)。

[0581] 实施例 30

[0582]

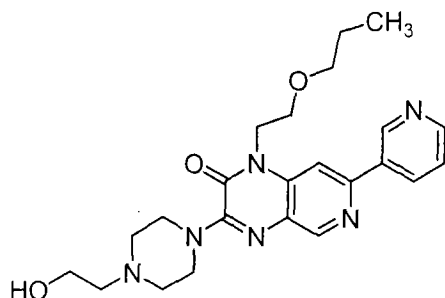


[0583] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(3-(羟甲基)苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0584] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-(羟甲基)苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 468. 2550 (计算值 $M+H$, 468. 2611)。

[0585] 实施例 31

[0586]

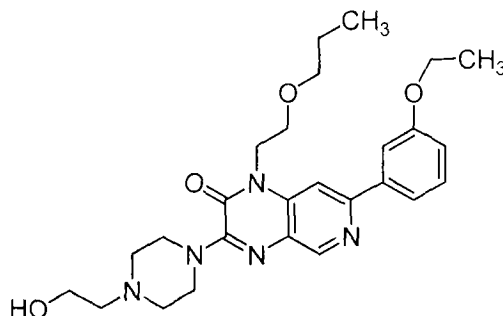


[0587] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)-7-(吡啶-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0588] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用吡啶-3-基-3-硼酸进行制备。HRMS m/z 439.2361(计算值 $M+H$, 439.2458)。

[0589] 实施例 32

[0590]

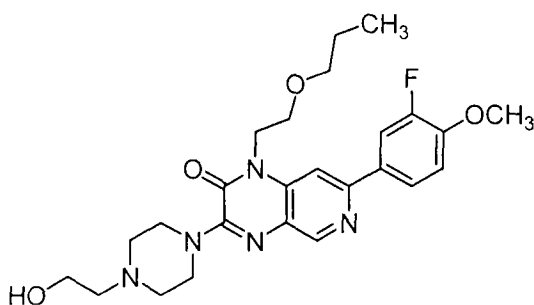


[0591] 7-(3-乙氧基苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0592] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-乙氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 482.2743(计算值 $M+H$, 482.2767)。

[0593] 实施例 33

[0594]

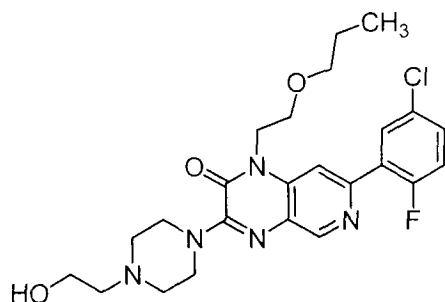


[0595] 7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0596] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-氟-4-甲氧基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 486.2608(计算值 $M+H$, 486.2516)。

[0597] 实施例 34

[0598]

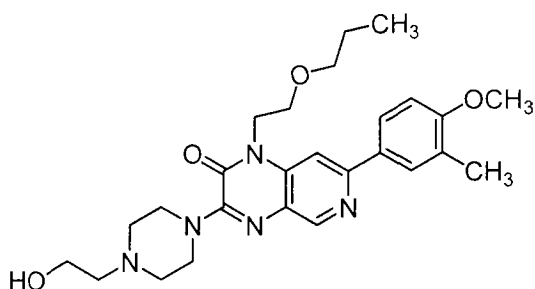


[0599] 7-(5-氯-2-氟代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0600] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 5-氯-2-氟代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 490.1991(计算值 $M+H$, 490.2021)。

[0601] 实施例 35

[0602]

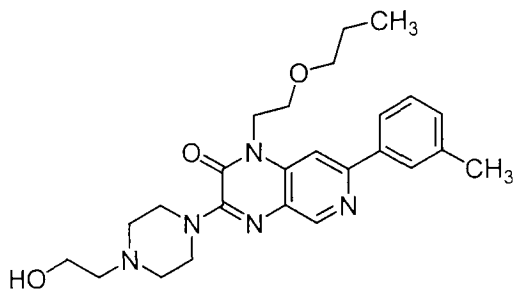


[0603] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0604] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 4-甲氧基-3-甲基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 482.2771(计算值 $M+H$, 482.2767)。

[0605] 实施例 36

[0606]

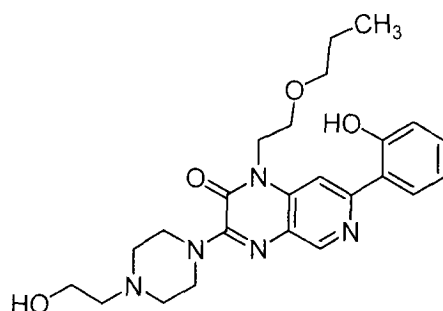


[0607] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)-7-间甲苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0608] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 3-甲基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 452.2672(计算值 $M+H$, 452.2661)。

[0609] 实施例 37

[0610]

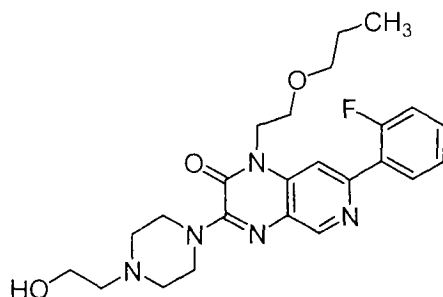


[0611] 3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-7-(2-羟基苯基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0612] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 2-羟基苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 454. 2383 (计算值 $M+H$, 454. 2383)。

[0613] 实施例 38

[0614]

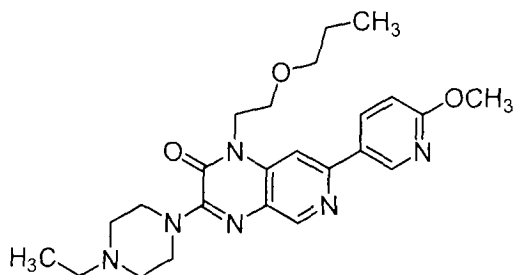


[0615] 7-(2-氟代苯基)-3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0616] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇,在步骤 7 中使用 2-氟代苯基硼酸进行制备。HRMS m/z 456. 2417 (计算值 $M+H$, 456. 2411)。

[0617] 实施例 39

[0618]

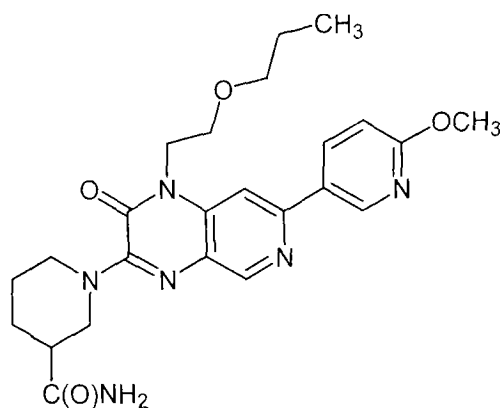


[0619] 3-(4-乙基哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0620] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 1-乙基哌嗪进行制备。LRMS m/z 453. 3 (计算值 $M+H$, 453. 5)。

[0621] 实施例 40

[0622]



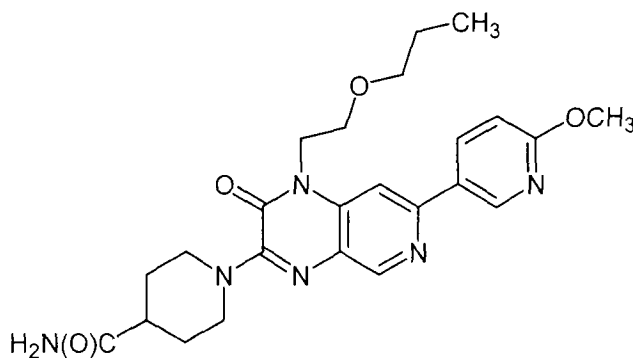
[0623] 1-(1,2-二氢-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)哌啶-3-甲酰胺

[0624] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用哌啶-3-甲酰胺进行制备。

[0625] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.82-8.78(2H), 8.28-8.26(1H), 7.69(1H), 7.26(1H), 6.88-6.85(1H), 5.67(1H), 4.52-4.40(2H), 4.23-4.18(1H), 4.02(3H), 3.90-3.71(4H), 3.44-3.37(2H), 2.71-2.66(1H), 2.31-2.25(1H), 1.92-1.77(3H), 1.60-.45(3H), 0.90-0.80(3H); LRMS m/z 467.2(计算值 $M+H$, 467.5)。

[0626] 实施例 41

[0627]

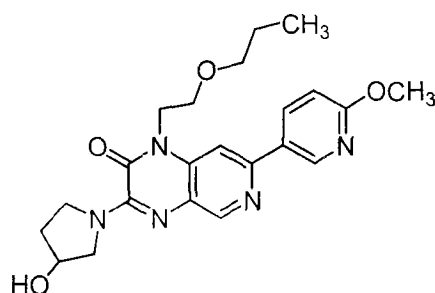


[0628] 1-(1,2-二氢-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0629] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用哌啶-4-甲酰胺进行制备。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.78-8.74(2H), 8.28-8.25(1H), 7.66(1H), 6.88-6.85(1H), 5.58-5.53(2H), 4.99-4.96(2H), 4.46-4.28(2H), 4.02(3H), 3.84-3.79(2H), 3.44-3.37(2H), 3.13-3.07(2H), 2.65(1H), 2.06-1.86(3H), 1.56-1.47(3H), 0.90-0.82(3H); LRMS m/z 467.2(计算值 $M+H$, 467.5)。

[0630] 实施例 42

[0631]

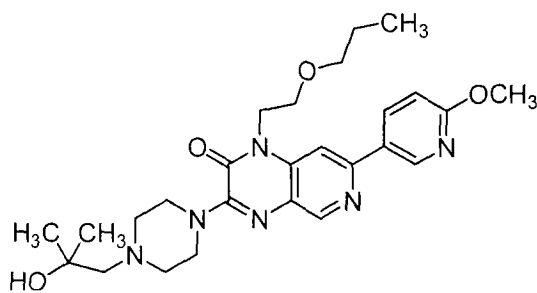


[0632] 3-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0633] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用吡咯烷-3-醇进行制备。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.74-8.71(2H), 8.26-8.23(1H), 7.61(1H), 6.86-6.84(1H), 4.73(1H), 4.43-4.01(9H), 3.79-3.76(2H), 3.40-3.37(2H), 2.08(3H), 1.57-1.39(2H), 0.90-0.82(3H); LRMS m/z 426.2(计算值 M+H, 426.5)。

[0634] 实施例 43

[0635]

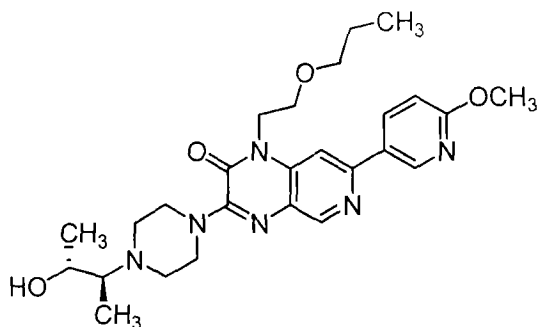


[0636] 3-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0637] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇进行制备。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.75(2H), 8.24-8.22(1H), 7.61(1H), 6.84-6.82(1H), 4.42-4.39(2H), 3.99(7H), 3.81-3.76(2H), 3.38(2H), 3.10-3.00(1H), 2.81-2.78(4H), 2.39(2H), 1.53-1.46(2H), 1.25(6H), 0.81-0.75(3H); LRMS m/z 497.4(计算值 M+H, 497.6)。

[0638] 实施例 44

[0639]



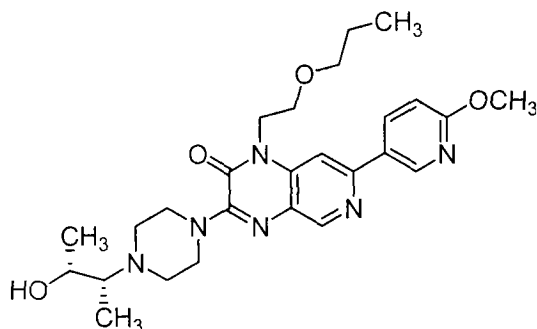
[0640] 3-(4-((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0641] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 (2R,3S)-3-(哌嗪-1-基)丁-2-醇进

行制备。HRMS m/z 497.4 (计算值 $M+H$, 497.6)。

[0642] 实施例 45

[0643]

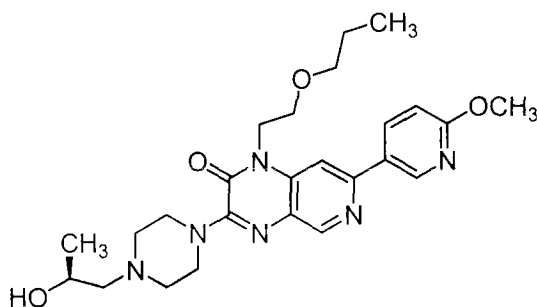


[0644] 3-(4-((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0645] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 (2R,3R)-3-(哌嗪-1-基)丁-2-醇进行制备。HRMS m/z 497.4 (计算值 $M+H$, 497.6)。

[0646] 实施例 46

[0647]

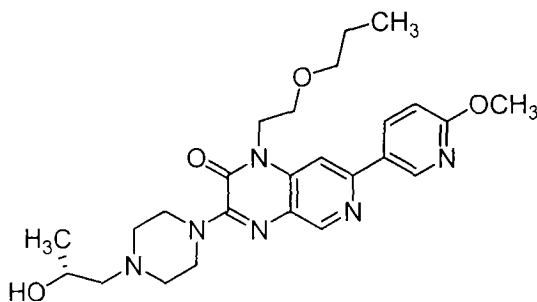


[0648] 3-(4-((S)-2-羟基丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0649] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 (S)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇进行制备。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.76(2H), 8.25(1H), 7.62(1H), 6.85-6.82(1H), 4.71(2H), 4.43-3.91(7H), 3.80-3.74(2H), 3.38-3.35(2H), 2.83-2.80(2H), 2.57-2.54(2H), 2.38-2.29(2H), 1.54-1.45(2H), 1.32-1.25(5H), 0.96-0.79(3H); HRMS m/z 483.3 (计算值 $M+H$, 483.6)。

[0650] 实施例 47

[0651]

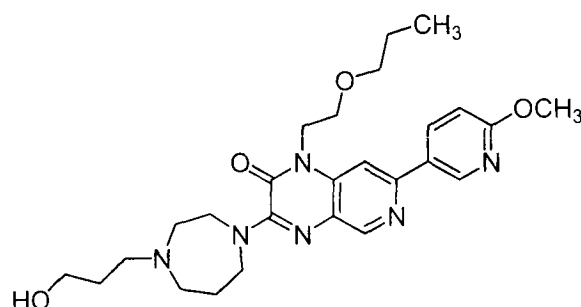


[0652] 3-(4-((R)-2-羟基丙基)哌嗪-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0653] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 (R)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇进行制备。HRMS m/z 483.3 (计算值 $M+H$, 483.6)。

[0654] 实施例 48

[0655]



[0656] 3-(4-(3-羟丙基)-1,4-二氮杂-1-基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0657] 按照实施例 1 中的描述,在步骤 6 中使用 3-(1,4-二氮杂-1-基)丙-1-醇进行制备。HRMS m/z 497.4 (计算值 $M+H$, 497.6)。

[0658] 0、体外试验

[0659] 方法 1:人血小板 PDE5 酶抑制闪烁逼近分析法

[0660] 测试化合物的 IC_{50} 可以用采用从人血小板中分离的 PDE5 酶的体外试验来测量。该 IC_{50} 是相对于未抑制对照组 PDE5 酶抑制 50% 的 cGMP 水解为 GMP 所需测试化合物的浓度。试验中所使用的 PDE5 酶可以从人血小板中通过对 Thompson, WJ 等人;Biochemistry 18(23),5228-5237,1979, 如 Ballard SA 等人;J.Urology 159(6),2164-2171,1998 中所描述方法进行的适当改进而获得。这样获得的 PDE5 酶可以用于催化由 [3H] cGMP (Amersham Biosciences) 到 5' 核苷酸 [3H]GMP 的水解。该 [3H]GMP 与硅酸钇 SPA 小球 (AmershamBiosciences) 相结合,并且通过闪烁计数检测。更准确地说,不同浓度下测试化合物的效果可以在试验中通过将化合物与定量的 PDE5 酶在底物 (cGMP 或 cAMP, 其中未标记的与 [3H] 标记的比例为 3:1) 的存在下接触而进行评价。按照如上所述使用闪烁计数,测定相对的 PDE5 酶的活性。然后,计算相对未抑制对照组的总 PDE5 酶活性的 PDE5 酶活性抑制。

[0661] PDE5 IC_{50} 试验:96 孔微量滴定板规格

[0662] 试剂

[0663] 缓冲液 A:20mM Tris-HCl、5mM $MgCl_2$ 、pH 7.4

[0664] 缓冲液 B:缓冲液 A 中的 2mg/ml BSA (酶缓冲液)

[0665] cGMP 底物:试验终浓度为 500nM。

[0666] 所加入的 3H 标记底物的量取决于 [3H]cGMP 的具体活性,并且该 cGMP 底物是用缓冲液 A 中的 10mM 冷 cGMP 储备液稀释的,试验中最终的底物浓度为 500nM。

[0667] PDE 酶:在缓冲液 B 中制备。稀释因子由酶的活性决定。

[0668] SPA 小球:在 dH_2O 中制备的 20mg/ml 的悬浮液。

[0669] 阳性对照

阴性对照

标准 / 测试化合物

[0670] 2 μ l 100% DMSO

2 μ l 100% DMSO

2 μ l 标准 / 测试化合物

[0671]	25 μ l 缓冲液 A	25 μ l 缓冲液 A	25 μ l 缓冲液 A
[0672]	25 μ l 酶	25 μ l 缓冲液 B	25 μ l 酶
[0673]	50 μ l 底物	50 μ l 底物	50 μ l 底物
[0674]	50 μ l SPA 以停止	50 μ l SPA 以停止	50 μ l SPA 以停止

[0675] 标准储备液和测试化合物是在 100% 的 DMSO 中以 5mM 的浓度制备的。所述化合物在稀释板上用 10 点 1/2 对数稀释形式连续地稀释。将两份 2 μ l 化合物稀释液加入到试验板的孔上。将 2 μ l 的 100% DMSO 加入到指定的对照孔中。每个孔中都加入 25 μ l 的缓冲液 A。在阴性对照孔中加入 25 μ l 的缓冲液 B。在剩余孔中加入 25 μ l 的酶。向各个孔中都加入 50 μ l 的底物。将板密封并且在板振荡器上在 30℃ 下温育 60 分钟。加入 50 μ l SPA 小球以停止反应。将板再次密封并且振荡 15 分钟,从而使珠粒与 GMP 产物结合。将珠粒放置 30 分钟,然后在 NXT TopCount 闪烁计数器上读数。使用板类筛选的曲线拟合程序分析数据。按照如下方式计算该试验的百分比抑制率:

[0676] 抑制率 (%) = [(平均最大值 - 化合物值) / (平均最大值 - 平均最小值)] $\times$ 100。

[0677] IC₅₀ 值由酶活性对化合物浓度的 S 形剂量响应曲线确定。

[0678] 方法 2:代替的人血小板 PDE5 酶抑制闪烁逼近分析法

[0679] 测试化合物的 IC₅₀ 也可以在不同于方法 1 的代替的体外试验中测量,如下所述:

[0680] PDE5 IC₅₀ 试验:96 孔微量滴定板规格

[0681] 试剂

[0682] 缓冲液 A:20mM Tris-HCl、5mM MgCl₂、pH 7.4

[0683] 缓冲液 B:缓冲液 A 中的 2mg/ml BSA(酶缓冲液)

[0684] cGMP 底物:试验终浓度为 50nM。

[0685] 所加入的 ³H 标记底物的量取决于 [³H]cGMP 的具体活性,并且其是在缓冲液 A 中稀释的。

[0686] PDE 酶:在缓冲液 B 中制备。稀释因子由酶的活性决定。

[0687] SPA 珠粒:在 dH₂O 中制备的 4mg/ml 的悬浮液。

[0688]	<u>阳性对照</u>	<u>阴性对照</u>	<u>标准 / 测试化合物</u>
[0689]	3 μ l 100% DMSO	3 μ l 100% DMSO	3 μ l 标准 / 测试化合物
[0690]	27 μ l 缓冲液 A	27 μ l 缓冲液 A	27 μ l 缓冲液 A
[0691]	30 μ l 酶	30 μ l 缓冲液 B	30 μ l 酶
[0692]	30 μ l 底物	30 μ l 底物	30 μ l 底物
[0693]	30 μ l SPA 以停止	30 μ l SPA 以停止	30 μ l SPA 以停止

[0694] 标准原料液和测试化合物是在 100% 的 DMSO 中以 2mM 的浓度制备的。测试化合物在稀释板上用 8 点 1/5 对数稀释形式连续地稀释,从而使试验中用于最初 IC₅₀ 筛选的起始浓度为 2 μ M。向试验板的孔中加入 27 μ l 的缓冲液 A。从稀释板中输送 3 μ l 的稀释化合物,一式两份,或者加入 3 μ l 的 100% DMSO(用于阳性和阴性对照)。加入 30 μ l 的酶。对于阴性对照孔,使用缓冲液 B 代替所述酶。向各个孔中都加入 30 μ l 标记的底物。

[0695] 将在室温下温育 60 分钟以后,通过加入 30 μ l 硅酸钇小球而停止反应。这些小球是稠密的,因此要求在加入到板中时进行持续振荡。将板密封并且在板振荡器上振荡十五分钟,从而使小球与 GMP 产物结合。

[0696] 将珠粒放置 30 分钟,然后在 NXT TopCount 闪烁计数器上读数,数据分析如下。百分比抑制率的值是使用各个板上 0% 和 100% 对照的平均值计算的。然后使用化合物的孔 - 水平百分比抑制率值计算对数 S 型剂量响应模型的 4 个参数的估计值。所述四个参数对数模型可以表示为 $Y = ((a-d)/(1+(X/c)^b)) + d$, 其中 Y 是响应, X 是浓度, a 是下渐近线 (最小响应), d 是上渐近线 (最大响应), c 是模型 IC_{50} (与 X 单位相同), 并且 b 是斜率 (如 De Lean, A., P. J. Munson 和 D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves. " Am. J. Physiol. 235 (2) :E97-E102, 1978 中所描述)。使用这些估计值计算 50% 抑制率所对应的浓度。

[0697] 按照上述方法 2 测试的化合物所产生的 IC_{50} 值描述在表 C 中。

[0698] 表 C

[0699]	实施例 #	PDE5	IC_{50} (nM)	实施例 #	PDE5	IC_{50} (nM)
[0700]	1		3.28	25		1.87
[0701]	2		2.38	26		47.1
[0702]	3		1.01	27		9.31
[0703]	4		0.225	28		43.1
[0704]	5		0.203	29		3.07
[0705]	6		0.313	30		311
[0706]	7		0.083	31		45.8
[0707]	8		0.517	32		158
[0708]	9		0.248	33		13.6
[0709]	10		0.193	34		12.6
[0710]	11		0.177	35		1.69
[0711]	12		0.721	36		423
[0712]	实施例 #	PDE5	IC_{50} (nM)	实施例 #	PDE5	IC_{50} (nM)
[0713]	13		1.35	37		18.1
[0714]	14		832	38		42.2
[0715]	15		1190	39		0.217
[0716]	16		3.34	40		0.296
[0717]	17		7.71	41		0.249
[0718]	18		29.9	42		0.421
[0719]	19		102	43		0.208
[0720]	20		1.59	44		0.33
[0721]	21		413	45		0.295
[0722]	22		>2000	46		0.306
[0723]	23		1790	47		0.226
[0724]	24		1400	48		1.07

[0725] P、用活体材料的试验

[0726] 方法 3 : 主动脉环试验

[0727] 测试化合物可以在用活体材料的试验中进行测试,该试验测量了服用所述化合物之后大鼠主动脉环的直接松弛性。在该试验中,测试化合物通过提高由稳定外源性氧化氮给体,二乙基三胺 NONO 盐(二氮-1-鎓-1,2-二醇盐)(“DETA-NO”)所激发的 cGMP 信号而引起主动脉环的松弛。在 95% 的置信区间内计算化合物所引起松弛的 EC_{50} ,作为药效指数。该 EC_{50} 是产生测试化合物最大可能有效响应的 50% 的测试化合物浓度。

[0728] 使用 CO_2 气体将雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (250-350g) 窒息,小心地切除它们的胸主动脉并且放入 Krebs 缓冲液中。然后小心地将主动脉解剖,除去结缔组织,并分成 8 段,每段 3-4mm 长。

[0729] 在 1 克的静止张力下,在水浴 (37°C) 的 15mL 组织浴中,将主动脉环固定在平行的不锈钢丝之间。使用等长张力传感器测量张力,使用 Ponemah 组织平台系统进行记录。在测试化合物之前,使各种制剂平衡至少 60 分钟。这期间,组织也使用 200uM NG- 单甲基 L- 精氨酸 (“L-NMMA”) 进行温育,每 15 到 20 分钟变化一次培养基(在每次洗涤之后加入 L-NMMA 从而将各个组织浴的最终浓度维持在 200uM)。

[0730] 在平衡之后,记录各个组织的基线张力。评价去氧肾上腺素 (phenylephrine) (1uM) 的血管收缩响应,当去氧肾上腺素的响应达到最大值时,接着通过乙酰胆碱 (1uM) 的激发评价血管反应性。在另一次洗涤之后,向各个浴中加入血管收缩剂去甲肾上腺素 (25nM) 并且将组织培育足够的时间(约 15 分钟)使组织获得稳定基线,然后记录第二基线值。使用稳定的氧化氮给体 DETA-NO 供应外源性氧化氮动力。滴定 DETA-NO 的浓度(以半对数增量累加),从而获得大约 5 到 15% 的由去甲肾上腺素引起的预收缩的松弛度。累加浓度响应曲线是以单环的方式构造的,一般使用 5 剂量/环,在各次加入之间间隔 15 分钟。

[0731] 方法 4:代替的主动脉环测试

[0732] 可以对方法 3 进行修改,从而提供服用测试化合物之后测试大鼠主动脉环直接松弛性的代替方法。该替代方法与方法 3 之间的差异在于如下:

[0733] 对于代替方法,在制备环(裸环)之前首先通过在手指和容器网眼之间逐渐摩擦而除去内皮。将静止张力设置在 2 克,评价对最大去氧肾上腺素 (phenylephrine) 浓度 (1 μ M) 的血管收缩响应,然后(洗涤之后)继续两次暴露于 300nM 的去氧肾上腺素中。在各个组织中在 0.1 到 300nM 的浓度范围内,构建对去甲肾上腺素的浓度响应关系。在洗涤一次之后,将组织用对于测试化合物来说 EC_{90} 浓度的去甲肾上腺素进行收缩。

[0734] Q、生物方法-体内试验

[0735] 方法 5:Culex™ 试验

[0736] 测试化合物对全身动脉血压的影响可以在有意识的预插管自发性高血压大鼠 (“SHR”) 模型中进行评价。该试验使用自动采血样 (“ABS”) 系统进行。Culex™ ABS 系统 (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) 包括便携计算机,四个控制单元和代谢笼。该 ABS 系统可以从单个大鼠中采集多个血样而不使动物产生过度的紧张。另外,ABS 可以收集尿样,其可以潜在地用于生物标志物的确定。通过该方法,在有意识非限制的 SHR 大鼠中同时进行效能和标准药代动力学研究,从而定义血浆游离药物浓度或潜在生物标志物(复数)与药理效果(平均动脉血压降低)之间的关系。

[0737] 在 12 到 16 周龄重约 300g SHR 大鼠的颈静脉和右颈动脉进行外科插管。手术复原后,将动物置于 Culex™ 笼中并且将传感器栓在运动响应臂上,当动物移动时所述传感器控

制笼的运动以防导管缠绕。连接右颈静脉导管和Culex™无菌管组用于采血,左静脉导管用于化合物给药,并且将右颈动脉导管与压力传感器相连以监测血压。为了保持导管的通畅,通过Culex™的“护理”功能维持右静脉插管,即每12分钟或采样发生之间用20 μL肝素盐水(10单位/mL)冲洗导管,并且用肝素盐水(20单位/mL)充满左颈静脉插管。右颈动脉插管的通畅是通过当没有记录血压时直接在延长输液管中缓慢注入肝素盐水或者在血压监测期间将肝素盐水通过压力传感器而维持的。在化合物评价之前,使动物适应至少两小时。可以通过静脉或口服管饲给予测试化合物。采血方法(采样时间和体积)使用Culex™软件编程进行。从各个动物中抽出的总血量不超过750 μL/24小时,并且在两周内不超过10mL/kg。监测心率、血压和药物浓度。根据试验方法,通过PONEMAH(Gould Instrument System, Valley View, OH)记录系统动脉压和心率6到24小时,该PONEMAH是一种通过数据获取系统记录血压和心率的压力传感器。分析平均动脉血压(基础终点),以评价化合物的效力。

[0738] 使用下述的LC/MS/MS分析血样,以测定血浆药物浓度,并且评价潜在的生物标志物。

[0739] LC/MS/MS方法

[0740] 样品制备:将血浆样品(50 μL未知、对照或空白)与10 μL乙腈:水或者测试化合物的标准溶液和150 μL内标溶液(100ng/mL测试化合物的乙腈溶液)混合。混合物在3000rpm下离心5分钟,将125 μL上清液转移到96孔板上。在氮气流下蒸发溶剂,剩余物用80 μL乙腈/0.1%蚁酸水溶液(20:80v/v)重新溶解。

[0741] 将20 μL体积的各自制备的样品注射到Phenomenex Synergi 4 μm MAX-RP 2.0×75mm的柱上,并且以0.4mL/min使用从0.1%蚁酸水溶液(流动相A)到乙腈(流动相B)的洗脱梯度进行洗脱。所述梯度程序是由90%流动相A的起始程序,接着在注射后0.2到1.15min内达到75%流动相B的线性梯度以及在75%的流动相B上保持直到2.0min所组成。在2.00到2.10分钟时,流动相线性变化回到90%的流动相A,在3.00min进行下次注射。通过使用阳离子电喷雾(ESI)的质谱进行检测,所述质谱具有多重反应监测器,其能够监测m/z454.00(MH⁺测试化合物)→m/z 408.00, m/z 466.24(MH⁺测试化合物)→409.33的跃迁。离子喷雾电压设置在5000。使用被分析物相对于内标的峰面积比来确定校准曲线。对象的浓度是通过它们的峰面积按校准曲线的反向推算而确定的。

[0742] 方法6:在自然高血压大鼠中的无线电发射器植入以及之后通过遥测技术进行的血压筛查

[0743] 通过异氟烷麻醉机使用异氟烷气体将SHR大鼠麻醉,校准该麻醉机使其在氧气通过机器内室时释放一系列百分比的异氟烷。将动物置于吸气室并且给予4-5%的异氟烷,以达到手术水平的麻醉。然后在手术程序中通过鼻锥将它们维持在1-2%的水平上,异氟烷是通过手术台上的小型异氟烷麻醉装置输送的。

[0744] 在进行麻醉之后,用可购得的无菌无线电遥测单元(DataSciences, International, Roseville, MN 55113-1136),使用无菌程序,将发射器植入到大鼠中。在手术之前,将手术区域剃毛,用Dial™牌抗菌溶液(含有4%的葡萄糖酸氯己定和4%的异丙醇)进行刷洗,然后施用碘(10%)喷雾溶液。预先进行2.5到3.0cm的剖腹手术,并且将无线电遥测单元植入到腹部,导管末端插入到腹部主动脉中。使用Baby Weitlaner牵引

器固定软组织。将 1cm 的腹主动脉部分解剖,并且短时间横跨钳闭该段,用 21 号针刺入并且将发射器导管末端插入到血管中,通过单根 4.0 号缝合线将其连接在附近的腰肌上从而固定。然后将发射器本体插入到腹腔中,同时固定到腹肌壁上,然后使用 4.0 号缝合线关闭操作口。使用皮下连续 4.0 号可吸收缝合线缝合皮肤层。在缝合之前皮下 (s. c.) 给药麻卡因,接着在缝合线上及其周围分别局部施用碘。在恢复知觉以前,所有的大鼠都接受丁丙诺啡 0.05mg/kg, s. c. 的术后注射。0.300kg 大鼠的一般剂量体积为 0.050ml。在给予丁丙诺啡之前,大鼠必须完全从手术麻醉中恢复。然后它们每天接受一次相同的剂量,连续 2 天,除非动物显示其已经不受术后疼痛的影响。

[0745] 手术之后,将大鼠放回到它们的笼子中,在带有纸垫的固体底笼中分别饲养。在实验开始前,使其痊愈至少 7 天时间。已经观察到大鼠在手术之后的几天内一般会高血压,在手术后大约第 7 天时回到正常血压水平。在整个实验时间里使用标准大鼠食物和水无限制的对它们进行喂养。

[0746] 使用具有球状末端的不锈钢 2 1/2 英寸 18 号管喂针,通过管喂法将测试化合物进行胃内 (i. g.) 给药。对于单剂的日常剂量,目标体积为 3.33ml/kg, i. g.。测试化合物的剂量体积大约为 1ml/大鼠。测试化合物给药的介质是 50mM 柠檬酸缓冲液中的甲基纤维素 (0.5%) + Tween 80 (0.1%), pH = 5.0。

[0747] 使用 Data Sciences International 的数据采集程序 (3.0 版) 获得血压数据。血压样品以 1.5-3 分钟的间隔记录 5 秒的时间,整个研究中每天持续 24 小时。使用 Data Science 的数据分析软件将该数据处理成期望时间间隔的平均值。在 Microsoft Excel™ 电子表格中进行所有其它数据还原。

[0748] 本申请中所提到的所有文件都明确地被引入作为参考,如同其全文在此完全公开一样。当介绍本发明的要素或其优选实施方式 (复数) 时,冠词“一种 (a)”、“一种 (an)”、“该 (the)”和“所述”意思是指有一个和多个要素。术语“包含”、“包括”和“具有”是指包括,意思是除了所列要素外还可以有其它的要素。