



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104761498 B

(45)授权公告日 2017. 12. 26

(21)申请号 201510030389.9

(22)申请日 2007.05.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104761498 A

(43)申请公布日 2015.07.08

(30)优先权数据

60/801,699 2006.05.18 US

(62)分案原申请数据

200780014847.3 2007.05.17

(73)专利权人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福利亚州

(72)发明人 布拉德利·蒂加登

丹尼斯·查普曼 马克·德凯尔

彼得·I·多莎

康拉德·费什廷吉

洪纳帕·贾亚库马尔

索尼娅·斯特拉-普莱内特

翠英·陈 徐静东

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 陈静

(51)Int.Cl.

C07D 231/12(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 25/02(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

(56)对比文件

US 20050080124 A1,2005.04.14,

WO 03062206 A2,2003.07.31,

审查员 府莹

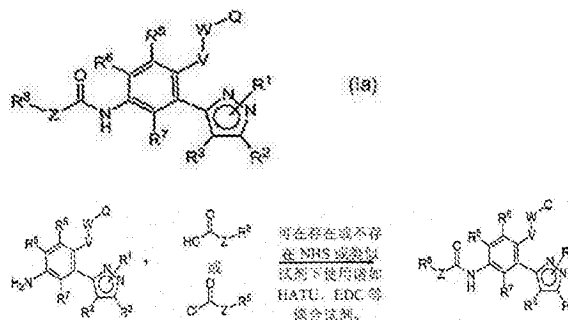
权利要求书2页 说明书85页 附图8页

(54)发明名称

5-HT_{2A}血清素受体的调节剂

(57)摘要

本发明是关于调节5-HT_{2A}血清素受体活性的某些式(Ia)化合物及其医药组合物。所述化合物及其医药组合物针对可用于治疗以下疾病的方法:血小板聚集、冠状动脉疾病、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、绞痛症、中风、心房颤动、形成血凝块、哮喘病或其症状、焦虑不安或其症状、行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症(Gilles de la Tourette's syndrome)、躁狂性精神病、器质性或NOS精神病、精神障碍、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症及相关病症、及睡眠障碍、睡眠障碍、糖尿病相关病症、进行性多病灶脑白质病及诸如此类。本发明还关于与分别或同时投与的其它药剂组合治疗5-HT_{2A}血清素受体相关病症的方法。



1. 一种化合物,其选自下列化合物及其医药上可接受的盐:

2,4-二氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

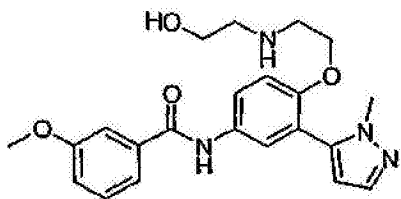
N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-乙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;及

N-[4-[2-(2-异丙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺。

2. 如权利要求1所述的化合物,其选自下列化合物及其医药上可接受的盐:



3. 一种医药组合物,其包含化合物及医药上可接受的载剂,其中所述化合物选自下列化合物及其医药上可接受的盐:

2,4-二氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

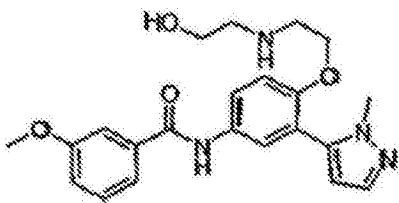
N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-乙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;及

N-[4-[2-(2-异丙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺。

4. 如权利要求3所述的医药组合物,其中所述化合物选自下列化合物及其医药上可接受的盐:



5. 一种如权利要求1或2所述的化合物的用途,其用以生产用于治疗5-HT_{2A}介导的病症的药剂。

6. 一种如权利要求1或2所述的化合物的用途,其用以生产用于治疗血小板聚集的药剂。

7. 一种如权利要求1或2所述的化合物的用途,其用以生产用于治疗哮喘病、糖尿病性周围神经病变、进行性多病灶脑白质病、高血压、或疼痛的药剂。

8. 一种如权利要求1或2所述的化合物的用途,其用以生产用于治疗睡眠障碍的药剂。

9. 一种制备组合物的方法,其包含将化合物与医药上可接受的载剂混合,其中所述化合物选自下列化合物及其医药上可接受的盐:

2,4-二氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;

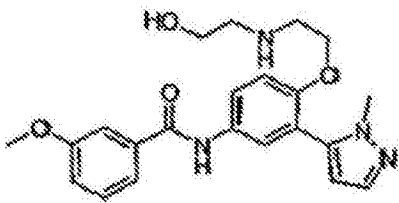
N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-乙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;

N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;及

N-[4-[2-(2-异丙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述化合物选自下列化合物及其医药上可接受的盐:



5-HT_{2A}血清素受体的调节剂

[0001] 本申请是申请日为2007年5月17日、申请号为200780014847.3、发明名称为“5-HT_{2A}血清素受体的调节剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明是关于调节5-HT_{2A}血清素受体活性的某些式(Ia)化合物及其医药组合物。所述化合物及其医药组合物针对可用于治疗以下疾病的方法：血小板聚集、冠状动脉疾病、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、绞痛症、中风、心房颤动、形成血凝块、哮喘病或其症状、焦虑不安或其症状、行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、器质性或NOS精神病、精神障碍、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症及相关病症、睡眠障碍、糖尿病相关病症、进行性多病灶脑白质病及诸如此类。

[0003] 本发明还关于与分别或同时投与的其它药剂组合治疗5-HT_{2A}血清素受体相关病症的方法。

背景技术

[0004] G蛋白偶合受体

[0005] G蛋白偶合受体具有共同的结构基序。所有这些受体都具有七个含22至24个疏水性氨基酸的序列，它们形成七个 α 螺旋，每一都跨越细胞膜。所述跨膜螺旋在细胞膜外侧通过在介于第四与第五跨膜螺旋之间具有较大环的氨基酸链连接。主要由亲水性氨基酸构成的另一较大环在细胞膜内侧与跨膜螺旋五和六连接。所述受体的羧基末端位于细胞内，其氨基末端位于细胞外间隙中。据认为，所述与螺旋五和六连接的环以及所述羧基末端与G蛋白相互作用。目前，G_q、G_s、G_i和G_o是已经鉴定的G蛋白。

[0006] 在生理条件下，G蛋白偶合受体在细胞膜中在以下两种不同状态或构象之间均衡存在：“不活动”状态及“活动”状态。处于不活动状态的受体不能连接至细胞内转导路径以引起生物学反应。将受体构象改变为活动状态允许连接至转导路径并引起生物学反应。

[0007] 借助内源配体或外源激动剂配体，受体在活动状态下可以是稳定的。近期发现(例如(包括但不排外地限于)对受体氨基酸序列的修饰)提供了除配体之外的稳定所述活动状态构象的手段。这些手段通过模拟与所述受体结合的配体的效果可有效地稳定所述受体。借助所述不依赖配体的手段的稳定作用称为“组成性受体激活”。

[0008] 血清素受体

[0009] 血清素(5-羟色胺, 5-HT)受体是一类重要的G蛋白偶合受体。据认为，血清素在与学习及记忆、睡眠、体温调节、情绪、运动活动、疼痛、性行为及攻击行为、食欲、神经变性调节、及生物节律有关的过程中起重要作用。毫不奇怪，血清素与诸如焦虑、抑郁、强迫症、精神分裂症、自杀、孤独症、偏头痛、呕吐、酒精中毒、及神经变性病症等病理生理学病状有关。关于抗精神病治疗，方法集中在血清素受体上，这些类型的治疗剂可大体分成两类：“典型的”和“非典型的”。两者都具有抗精神病效果，但所述典型治疗剂也包括伴发性与运动神经

相关的副作用(锥体外综合症,例如唇动、舌急动、移动动作等)。据认为,所述副作用同与其它受体(例如黑质纹状体路径中的人类多巴胺D₂受体)相互作用的化合物有关。因此,优选非典型治疗。据认为,氟派啶醇(Haloperidol)是一种典型抗精神病药,且据认为,氯氮平(clozapine)是一种非典型抗精神病药。

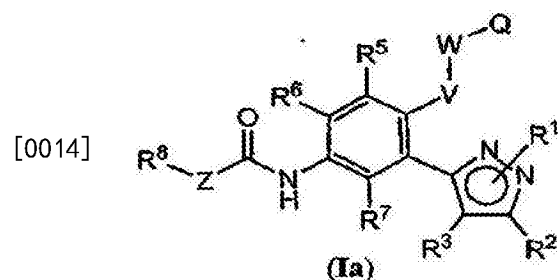
[0010] 血清素受体分为七个亚类,称为5-HT₁至5-HT₇(包括在内)。这些亚类进一步分成多个亚型。例如,5-HT₂亚类分为三种受体亚型:5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及5-HT_{2C}。人类5-HT_{2C}受体在1987年首次被分离及克隆,而人类5-HT_{2A}受体在1990年首次被分离及克隆。此两种受体被认为是致幻觉药物的作用位点。另外,5-HT_{2A}及5-HT_{2C}受体的拮抗剂据认为可用于治疗抑郁、焦虑、精神病、及进食障碍。

[0011] 美国专利第4,985,352号阐述编码完全人类5-HT_{1C}受体(现称为5-HT_{2C}受体)的功能性cDNA纯系的分离、定性及表达。美国专利第5,661,024号及第6,541,209号阐述编码完全人类5-HT_{2A}受体的功能性cDNA纯系的分离、定性及表达。

[0012] 已报导,大鼠5-HT_{2A}及大鼠5-HT_{2C}受体的内源形式的突变导致这些受体组成性激活(5-HT_{2A}:凯西(Casey,C.)等人,(1996)神经科学学会文摘(Society for Neuroscience Abstracts),22:699.10,下文中“凯西”;5-HT_{2C}:赫里克-戴维(Herrick-Davis,K.)及特特勒(Teittler,M.) (1996)神经科学学会文摘,22:699.18,下文中“赫里克-戴维1”;及赫里克-戴维等人,(1997)神经化学(J.Neurochemisiry)69(3):1138,下文中“赫里克-戴维2”)。凯西阐述大鼠5-HT_{2A}受体位置322上的半胱氨酸残基突变成赖氨酸(C322K)、谷氨酰胺(C322Q)及精氨酸(C322R),此据报导导致组成性激活。赫里克-戴维1及赫里克-戴维2阐述大鼠5-HT_{2C}受体位置312上的丝氨酸残基突变成苯丙氨酸(S312F)及赖氨酸(S312K),此据报导导致组成性激活。

发明内容

[0013] 本发明的一个方面是关于式(Ia)中所示的某些化合物:



[0015] 或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物;

[0016] 其中:

[0017] V是O或NH;

[0018] W是视情况经1、2、3、4、5、6、7或8个独立选自由下列组成的群组的取代基取代的C₁₋₄亚烷基:C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₃卤代烷基、卤素、及氧代基;

[0019] Q是-NR^{4a}R^{4b}或-OR^{4c},其中:

[0020] R^{4a}是H或代谢不稳定基团;

[0021] R^{4b}是C₁₋₆烷基、芳基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆卤代烷基、杂环基、或杂芳基,其中每一基团都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代:C₁₋₅酰基、C₁₋₅酰基氧基、

C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₄烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺酰胺、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基脒基、氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄卤代烷基磺酰基、C₁₋₄卤代烷基硫基、羟基、亚氨基、硝基、磺酰胺及苯基；且

[0022] R^{4c}是H,或R^{4c}是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₂酰基、芳基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆卤代烷基、杂环基、或杂芳基,其中每一基团都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代:C₁₋₅酰基、C₁₋₅酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₄烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺酰胺、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄卤代烷基磺酰基、C₁₋₄卤代烷基硫基、杂环基、羟基、亚氨基、硝基、磺酰胺及苯基；

[0023] Z是视情况经1、2、3、4、5、6、7或8个独立选自由下列组成的群组的取代基取代的C₁₋₄亚烷基:C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃卤代烷基、卤素及氧代基；或Z不存在；

[0024] R¹选自由下列组成的群组:H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₃₋₇环烷基；

[0025] R²选自由下列组成的群组:H、C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基及磺酰胺；

[0026] R³选自由下列组成的群组:H、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基及苯基；且其中每一C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₃₋₇环烷基、杂芳基及苯基都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代:C₁₋₅酰基、C₁₋₅酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₄烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷基磺酰胺、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基脒基、氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄卤代烷基磺酰基、C₁₋₄卤代烷基硫基、羟基、硝基及磺酰胺；

[0027] R⁵、R⁶及R⁷各独立选自由下列组成的群组:H、C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基及硝基；

[0028] 且

[0029] R⁸是C₁₋₈-烷基、芳基、C₃₋₁₀环烷基、杂芳基、或杂环基,每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代:C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、

羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基氧基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂芳基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基及苯基,其中所述C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₂₋₈二烷基氨基、杂芳基、杂环基、苯基及苯氧基及每一所述取代基都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代:C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基及硝基。

[0030] 本发明的一个方面是关于包含本发明化合物和医药上可接受的载剂的医药组合物。

[0031] 本发明的一个方面是关于调节5-HT_{2A}血清素受体活性的方法,其通过使所述受体与本文所述任何实施例的化合物或其医药组合物接触实施。

[0032] 本发明的一个方面是关于治疗个体5-HT_{2A}相关病症的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或其医药组合物。

[0033] 本发明的一个方面是关于治疗个体5-HT_{2A}血清素受体相关病症的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物(其中R^{4a}是代谢不稳定基团)。

[0034] 本发明的一个方面是关于治疗个体5-HT_{2A}血清素受体相关病症的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的前药,由此所述前药经历转化成为本文所述任何实施例的化合物(其中R^{4a}是H)且所述转化在所述个体的身体内发生。

[0035] 本发明的一个方面是关于制备组合物的方法,其包含将本文所述任何实施例的化合物与医药上可接受的载剂混合。

[0036] 本发明的一个方面是关于本发明化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途。

[0037] 本发明的一个方面是关于用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0038] 本发明的一个方面是关于用于通过疗法来治疗人类或动物体中本文所述5-HT_{2A}相关病症的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0039] 本文所揭示的本发明的这些和其它方面将随着专利揭示内容的进行而更加详细地阐明。

附图说明

[0040] 图1显示制备本发明中间体化合物的一般合成反应图。图1显示吡唑硼酸与三氟甲磺酸芳基酯间的一般偶合方法,应了解,也可使用业内已知的类似偶合方法,且可使用诸如I、Br或Cl等卤化物来代替三氟甲磺酸酯。

[0041] 图2显示制备其中“V”是氧的本发明中间体化合物的一般合成反应图。图2显示使用业内已知的偶合方法(例如铃木偶合(Suzuki coupling)及诸如此类)的吡唑硼酸与苯基

卤化物间的一般偶合方法。图2进一步显示使用氧($V=O$)及氮的正交保护基团。在偶合反应后,移除苯酚保护基团并可引入多个 $-W-Q$ 基团。随后,可使烷基酰胺保护基团水解以提供本发明胺中间体。

[0042] 图3显示制备本发明中间体化合物的一般合成反应图。图3阐释向本发明化合物中引入多种卤素的一般方法。应了解,这些卤化反应也可在合成后实施,例如作为最后步骤。

[0043] 图4显示制备本发明中间体化合物的一般合成反应图。图4显示用于引入 $-W-Q$ 基团的一般反应,例如烷基化及光延类反应(Mitsunobu-like reaction)。在一些实施例中,烷基是 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,烷基是 CH_3 。

[0044] 图5显示制备本发明化合物的一般合成反应图。图5显示氨基-中间体与羧酸、酰卤及诸如此类的一般偶合反应。

[0045] 图6显示制备本发明中间体及化合物的一般合成反应图。图6阐释使用经取代及未经取代的胍制备本发明吡唑的一般方法。在一些实施例中, R_2 及 R_3 是H。在一些实施例中, R_1 是 CH_3 。在一些实施例中, R_3 经由本揭示内容中所阐述的方法作为独立随后步骤引入。PG=保护基团。

[0046] 图7显示制备本发明化合物的一般合成反应图,其中 $-W-Q$ 基团是在最后步骤中引入。图7显示用于引入 $-W-Q$ 基团的一般反应,例如烷基化及光延类反应。

[0047] 图8显示制备本发明化合物(其中在式(Ia)中V是NH)的一般合成反应图且 $-W-Q$ 基团是在最后步骤中引入。图8显示用于引入 $-W-Q$ 基团的一般反应(例如烷基化反应),其中V是NH。

具体实施方式

[0048] 围绕受体推论的科学文献已采用许多术语来指代对受体具有各种作用的配体。为表达清楚一致,本专利文件将通篇使用以下定义。

[0049] 术语“激动剂”意指与受体(例如5HT_{2A}受体)相互作用并使其激活并且引发所述受体的生理学或药理学反应特征的部分。例如,当部分在结合至受体后激活细胞内反应或增强GTP与细胞膜的结合时。

[0050] 术语“拮抗剂”意指在与激动剂相同的位点竞争性结合至受体(例如内源配体)但不激活由受体活性形式引发的细胞内反应并可因此通过激动剂或部分激动剂抑制细胞内反应的部分。在不存在激动剂或部分激动剂的情况下,拮抗剂不降低基线细胞内反应。

[0051] 术语“接触(contact或contacting)”意指在活体外系统或活体内系统中使指定部分集中在一起。因此,使5-HT_{2A}受体与本发明化合物“接触”包括将本发明化合物投与至具有5-HT_{2A}受体的个体(优选为人类)中以及(例如)将本发明化合物引入到含有具有5-HT_{2A}受体的细胞或更纯制备品的样品中。

[0052] 术语“需要治疗”意指由护理者(例如,对于人类来说为医生、护士、从业护士等;对于包括非人类哺乳动物的动物来说为兽医)作出的个体或动物需要或将受益于治疗的判断。此判断是基于护理者专业技术中的各种因素作出的,但包括由于通过本发明化合物可治疗的疾病、病状或病症所述个体患病或将患病的知识。因此,本发明化合物可以保护或预防方式使用;或本发明化合物可用于减轻、抑制或改善疾病、病状或病症。

[0053] 术语“个体”意指包括哺乳动物在内的任何动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿类动

物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，且最优选为人类。

[0054] 术语“反相激动剂”意指结合内源形式受体或结合组成性激活形式受体的部分，且所述部分抑制由在正常活性基础水平以下的活性形式受体引发的基线细胞内反应或降低GTP与细胞膜的结合，其中正常活性基础水平是在激动剂或部分激动剂不存在的情况下观察到的。优选地，与不存在反相激动剂时的基线反应相比，在存在反相激动剂时所述基线细胞内反应被抑制至少30%、更优选至少50%，且最优选至少75%。

[0055] 术语“经分离的”是指自其起始环境（例如，若其为天然存在则为天然环境）移出的物质。例如，自存在于天然系统（例如个体）中的母体化合物形成的代谢物不是经分离的，但与天然系统中的一些或全部共存物质分开的相同代谢物则视为经分离的。另外，通过合成手段制备的代谢物也视为经分离的。

[0056] 术语“调节(modulate或modulating)”意指增加或降低特定活性、功能或分子的数量、质量、反应或作用。

[0057] 本文所用的术语“代谢不稳定基团”是指在将含有所述基团的化合物投与到个体中后在活体内转化成式(Ia)化合物(其中 R^{4a} 是H)的任何基团。所述“代谢不稳定基团”的转化可通过代谢及/或化学过程实施且可在一个步骤中或在一系列两个或更多个步骤中发生。“代谢不稳定基团”的代表性实例包括但不限于 $-C(=O)O-R^{4d}$ (由此与氮一起形成氨基甲酸酯)、 $-C(=O)-R^{4d}$ (与氮一起形成酰胺)及诸如此类，其中 R^{4d} 是 C_{1-18} 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、及杂芳基烷基，每一基团都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰基氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} -烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基、氧代基、苯基、及磺酰胺。在一些实施例中，“代谢不稳定基团”是 C_{1-12} 酰基、 C_{1-12} -烷氧羰基、或 $C(=O)O$ -芳基，其中所述 C_{1-12} 酰基、 C_{1-12} -烷氧羰基、及 $-C(=O)O$ -芳基都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基氧基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤素、硝基、及苯基。所阐释的“代谢不稳定基团”是实例性的且并非详尽无遗，且所属技术领域技术人员可制备基团的其它已知变体。在一些情况下，“代谢不稳定基团”(即， R^{4a})可通过改良的口服生物利用性或药效半衰期等起提高功效或安全性的作用。

[0058] 术语“医药组合物”意指包含至少一种活性成份的组合物；所述活性成份包括但不限于式(Ia)化合物的盐、溶剂合物及水合物；由此使组合物在哺乳动物(例如，但不限于人类)中经受指定功效结果的研究。所属技术领域技术人员将了解并认识到适于确定活性成份是否具有基于技术人员需要的期望功效结果的技术。

[0059] 本文所用的术语“前药”是指当投与到生物系统中(例如，在个体活体内及诸如此类中)后由于化学反应、酶催化化学反应、及/或代谢化学反应而产生式(Ia)化合物的任何化合物(其中 R^{4a} 是H)。在一些实施例中，本发明化合物可转化成“前药”。在一些实施例中，“前药”是指已经用业内已知的特定化学基团修饰并且在投与到个体中时这些基团经历生物转化以得到母体化合物的化合物。因此，前药可视为含有一或多种特定无毒性保护基团

的本发明化合物,所述保护基团以暂时方式使用以改变或消除所述化合物的特性。一般来说,利用“前药”方法来促进口服吸收。在樋口(T.Higuchi)和斯特拉(V.Stella)的“作为新颖递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,(A.C.S.专题讨论会系列(the A.C.S.Symposium Series)的第14卷)及药物设计中的生物可逆载剂(Bioreversible Carriers in Drug Design)(爱德华(Edward B.Roche)编辑,美国药物联合会及帕加马出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987)中提供了详细讨论,所述二者的全文都以引用方式并入本文中。

[0060] 术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物、个体或人类中引起由研究者、兽医、医生或其它临床医师所探究的生物或医学反应的活性化合物或药剂的量,所述生物或医学反应包括下述中的一或多种:

[0061] (1) 预防疾病;例如,预防个体疾病、病状或病症,所述个体可能易患所述疾病、病状或病症但仍未经历或呈现所述疾病的病理或症状,

[0062] (2) 抑制疾病;例如,抑制经受或呈现疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症(即,阻止所述病理及/或症状进一步发展),及

[0063] (3) 改善所述疾病;例如,改善正经受或呈现所述疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症(即,逆转所述病理及/或症状)。

[0064] 化学基、部分或基团:

[0065] 直接在化学基团前的以“C”开始随后直接为下标数字或下标数字范围的术语是指与所述化学基团有关的碳的数目。例如,化学基团“C₁₋₆烷基”中的术语“C₁₋₆”是指含有一个、两个、三个、四个、五个或六个碳的烷基及所有可能的同分异构体。

[0066] 术语“C₁₋₁₂酰基”表示与羰基连接的C₁₋₁₂烷基基团,其中烷基具有与本文所述相同的定义,一些实施例中酰基是C₁₋₆酰基,一些实施例中酰基是C₁₋₅酰基;一些实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基(即,新戊酰基)、戊酰基及诸如此类。

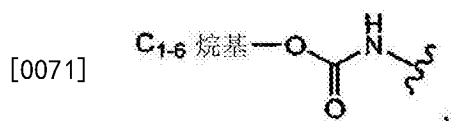
[0067] 术语“C₁₋₁₂酰基氧基”表示与氧原子连接的酰基基团,其中酰基具有与本文所述相同的定义;一些实施例中酰基氧基是C₁₋₁₁酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₋₁₀酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₋₈酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₋₆酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₋₅酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₋₄酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₁₀₋₁₂酰基氧基,一些实施例中酰基氧基是C₈₋₁₀酰基氧基。一些实例包括但不限于乙酰基氧基、丙酰基氧基、丁酰基氧基、异丁酰基氧基、仲丁酰基氧基、叔丁酰基氧基、戊酰基氧基、己酰基氧基、庚酰基氧基、辛酰基氧基、壬酰基氧基、癸酰基氧基、十一酰基氧基、十二酰基氧基、及诸如此类。

[0068] 术语“C₂₋₆烯基”表示含有2个至6个碳的其中存在至少一个碳-碳双键的基团,一些实施例为2个至4个碳,一些实施例为2个至3个碳,且一些实施例具有2个碳。术语“烯基”涵盖E和Z同分异构体二者。此外,术语“烯基”包括二-烯基及三-烯基。因此,若存在一个以上的双键,则所述键可全部为E或Z或为E与Z的混合物。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基及诸如此类。

[0069] 本文所用的术语“C₁₋₆烷氧基”表示如本文所定义的直接与氧原子连接的烷基基

团。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基及诸如此类。

[0070] 术语“C₁₋₆烷氧基羰基氨基”表示由下式代表的基团：



[0072] 其中C₁₋₆烷基具有与本文所述相同的定义。C₁₋₆烷氧基羰基氨基的实例包括甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、及诸如此类。

[0073] 术语“C₁₋₈烷基”表示含有1个至8个碳的直链或具支链碳基团，一些实施例是1个至6个碳，一些实施例是1个至4个碳，一些实施例是1个至3个碳，且一些实施例是1个或2个碳。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即，-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、2-甲基丁基[即，-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃]、正己基及诸如此类。

[0074] 术语“C₁₋₆烷基甲酰胺基”或“C₁₋₆烷基甲酰胺”表示与酰胺基的氮连接的单个C₁₋₆烷基，其中烷基具有与本文所述相同的定义。C₁₋₆烷基甲酰胺基可表示如下：



[0076] 实例包括(但不限于)N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-仲丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺、N-叔丁基甲酰胺及诸如此类。

[0077] 术语“C₁₋₄亚烷基”是指含有1个至4个碳的C₁₋₄二价直链碳基团，一些实施例是1个至3个碳，一些实施例是1个至2个碳。在一些实施例中，亚烷基是指(例如)-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及诸如此类。

[0078] 术语“C₁₋₆烷基亚磺酰基”表示与式-S(O)-的亚磺基团连接的C₁₋₆烷基基团，其中所述烷基基团具有与本文所述相同的定义。实例包括(但不限于)甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基及诸如此类。

[0079] 术语“C₁₋₆烷基磺酰胺”是指下文所示的基团：



[0081] 其中C₁₋₆烷基具有与本文所述相同的定义。

[0082] 术语“C₁₋₆烷基磺酰基”表示与式-S(O)₂-的磺基团连接的C₁₋₆烷基基团，其中所述烷基基团具有与本文所述相同的定义。实例包括(但不限于)甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基及诸如此类。

[0083] 术语“C₁₋₆烷基硫基”表示与式-S-的硫化物连接的C₁₋₆烷基基团，其中所述烷基基团具有与本文所述相同的定义。实例包括(但不限于)甲基硫基(即，CH₃S-)、乙基硫基、正丙基

硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基及诸如此类。

[0084] 术语“C₁₋₆烷基硫基甲酰胺”表示下式的硫代酰胺：



[0086] 其中C₁₋₆烷基具有与本文所述相同的定义。

[0087] 术语“C₁₋₆烷基脒基”表示式-NC(O)N-基团，其中一个或两个氮经相同或不同C₁₋₆烷基取代，其中烷基具有与本文所述相同的定义。烷基脒基的实例包括(但不限于)CH₃NHC(O)NH-、NH₂C(O)NCH₃-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NCH₃-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃CH₂NHC(O)NCH₃-及诸如此类。

[0088] 术语“C₂₋₆炔基”表示含有2个至6个碳和至少一个碳-碳三键的基团，一些实施例是2个至4个碳，一些实施例是2个至3个碳，且一些实施例具有2个碳。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及诸如此类。术语“炔基”包括二炔类和三炔类。

[0089] 术语“氨基”表示基团-NH₂。

[0090] 术语“C₁₋₆烷基氨基”表示连接到氨基基团的一个烷基基团，其中所述烷基基团具有与本文所述相同的含义。一些实例包括(但不限于)甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基及诸如此类。一些实施例是“C₁₋₂烷基氨基”。

[0091] 术语“芳基”表示仅含有环碳的6-至12-元单-或二环状环系统，其中至少一个环是芳香族环。实例包括苯基、1,2,3,4-四氢-萘-1-基、1,2,3,4-四氢-萘-2-基、5,6,7,8-四氢-萘-1-基、5,6,7,8-四氢-萘-2-基、二氢茚-4-基、萘-1-基、萘-2-基及诸如此类。

[0092] 术语“芳烷基”定义诸如-CH₂-、-CH₂CH₂-及诸如此类等C₁-C₄亚烷基，其进一步经芳基取代。“芳烷基”的实例包括苄基、苯亚乙基及诸如此类。

[0093] 术语“芳基甲酰胺基”表示与酰胺基团的氮连接的单芳基，其中芳基具有与本文所述相同的定义。实例为N-苯基甲酰胺。

[0094] 术语“芳基脒基”表示其中一个氮经芳基取代的基团-NC(O)N-。

[0095] 术语“苺基”表示基团-CH₂C₆H₅。

[0096] 术语“二环基团”是指共享两个环碳由此形成稠合或桥环的两个C₄₋₇环烷基。二环基团实例包括但不限于二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基及诸如此类。

[0097] 术语“C₁₋₆-烷氧羰基”是指羧酸的C₁₋₆烷基酯，其中所述烷基是如本文所定义。实例包括(但不限于)甲酯基、乙酯基、丙酯基、异丙酯基、丁酯基、仲丁酯基、异丁酯基、叔丁酯基、正戊酯基、异戊酯基、叔戊酯基、新戊酯基、正己酯基及诸如此类。

[0098] 术语“甲酰胺”是指基团-CONH₂。

[0099] 术语“羧基(carboxy或carboxyl)”表示基团-CO₂H；也称为羧酸基团。

[0100] 术语“氰基”表示基团-CN。

[0101] 术语“C₄₋₇环烯基”表示含有4个至7个环碳及至少一个双键的非芳香族环基团；一

些实施例含有4个至6个碳；一些实施例含有4个至5个碳；一些实施例含有4个碳。实例包括环丁烯基、环戊烯基、环戊烯基、环己烯基及诸如此类。

[0102] 术语“C₃₋₁₀环烷基”表示含有3个至8个碳的饱和单环状、二环状或三环状环基团；一些实施例含有3个至7个碳；一些实施例含有3个至6个碳；一些实施例含有3个至5个碳；一些实施例含有5个至7个碳；一些实施例含有3个至4个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、二环[2.2.1]庚基及诸如此类。

[0103] 术语“C₃₋₇环烷基羰基”表示与羰基(即, -C(=O)-)碳键合的如本文所述的C₃₋₇环烷基。C₃₋₇环烷基羰基的实例包括但不限于环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基及诸如此类。

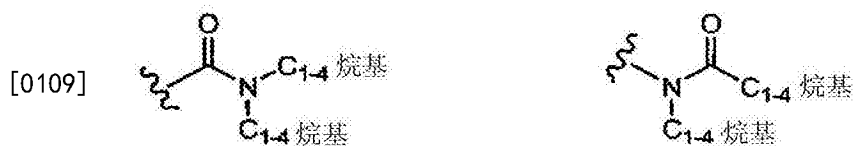
[0104] 术语“C₃₋₆环亚烷基”是指含有3个至6个碳的其中环烷基是如本文所定义的二价环烷基基团；一些实施例含有3个至5个碳；一些实施例含有3个至4个碳。在一些实施例中, 所述C₃₋₆环亚烷基在相同环碳上具有两个键合基团, 例如:



[0106] 在一些实施例中, 所述C₃₋₆环亚烷基在不同环碳上具有两个键合基团。应了解, 当C₃₋₆环亚烷基上的所述两个基团在不同环碳上时其可为顺式或反式或其彼此的混合物。

[0107] 术语“C₂₋₈二烷基氨基”表示经两个相同或不同C₁₋₄烷基基团取代的氨基, 其中烷基基团具有与本文所述相同的定义。一些实例包括(但不限于)二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基及诸如此类。一些实施例为“C₂₋₄二烷基氨基”。

[0108] 术语“C₂₋₈二烷基甲酰胺基”或“C₂₋₈二烷基甲酰胺”表示与酰胺基连接的两个相同或不同的烷基基团, 其中烷基具有与本文所述相同的定义。C₂₋₈二烷基甲酰胺基可由以下基团表示:



[0110] 其中C₁₋₄具有与本文所述相同的定义。二烷基甲酰胺的实例包括(但不限于)N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-N-乙基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基-N-异丙基甲酰胺及诸如此类。

[0111] 术语“C₂₋₈二烷基磺酰胺”是指下文所示的下列基团中的一个:



[0113] 其中C₁₋₄具有与本文所述相同的定义, 例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基及诸如此类。

[0114] 术语“C₂₋₈二烷基硫基甲酰胺基”或“C₂₋₈二烷基硫基甲酰胺”表示与硫代酰胺基连接的两个相同或不同的烷基基团, 其中烷基具有与本文所述相同的定义。C₂₋₈二烷基硫基甲酰胺基

或C₂₋₈二烷硫基甲酰胺可由以下基团表示：



[0116] 二烷硫基甲酰胺的实例包括(但不限于)N,N-二甲硫基甲酰胺、N-甲基-N-乙硫基甲酰胺及诸如此类。

[0117] 术语“甲酰基”是指基团-CHO。

[0118] 术语“C₁₋₆卤代烷氧基”表示直接与氧原子连接的如本文所定义的C₁₋₆卤代烷基。实例包括(但不限于)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基及诸如此类。

[0119] 术语“C₁₋₆卤代烷基”表示本文所定义的C₁₋₆烷基,其中所述烷基经一个卤素取代至经完全取代且经完全取代的C₁₋₆卤代烷基可由式C_nL_{2n+1}表示,其中L是卤素且“n”为1、2、3、4、5或6;当存在一个以上卤素时则所述卤素可相同或不同且选自由F、Cl、Br及I组成的群组,优选为F。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基及诸如此类。

[0120] 术语“C₁₋₆卤代烷基甲酰胺”表示本文所定义的C₁₋₆烷基甲酰胺基团,其中所述烷基经一个卤素取代至经完全取代,经完全取代时可由式C_nL_{2n+1}表示,其中L是卤素且“n”为1、2、3、4、5或6。当存在一个以上卤素时其可相同或不同且选自由F、Cl、Br及I组成的群组,优选为F。

[0121] 术语“C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基”表示与式-S(0)-的亚磺基团连接的C₁₋₆卤代烷基基团,其中所述卤代烷基基团具有与本文所述相同的定义。实例包括(但不限于)三氟甲基亚磺酰基、2,2,2-三氟乙基亚磺酰基、2,2-二氟乙基亚磺酰基及诸如此类。

[0122] 术语“C₁₋₆卤代烷基磺酰基”表示与式-S(0)₂-的磺基团连接的C₁₋₆卤代烷基基团,其中卤代烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括(但不限于)三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基及诸如此类。

[0123] 术语“C₁₋₆卤代烷硫基”表示与硫直接连接的C₁₋₆卤代烷基基团,其中所述卤代烷基具有与本文所述相同的含义。实例包括但不限于三氟甲硫基(即,CF₃S-,也称为三氟甲基硫基)、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基及诸如此类。术语“卤素(halogen或halo)”表示氟、氯、溴或碘基团。

[0124] 术语“杂芳基”表示6-至12-元单-或二环状环系统,其中至少一个环原子是杂原子且至少一个环是芳香族环。杂原子的实例包括O、S、N及诸如此类。在一些实施例中,N视情况经取代,例如H或C₁₋₄烷基。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、噻吩基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并咪唑基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、吡咯基、吲哚基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基、2,3-二氢-苯并呋喃-7-基、2,3-二氢-吲哚-1-基及诸如此类。其它实例包括但不限于表1、表2中的那些及诸如此类。

[0125] 术语“杂二环基团”表示如本文所述的非芳香族二环状环,其中1个、2个或3个环碳经选自(但不限于)由O、S、S(=O)、S(=O)₂及NH组成的群组的杂原子置换,其中氮可视情况经取代,且1个或2个环碳可视情况经氧代基或硫代氧代基取代由此分别共同形成羰基或硫代羰基。杂二环基团的实例包括但不限于2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基、7-氮杂-二环

[2.2.1]庚-7-基及诸如此类。

[0126] 术语“杂环基团”表示3-至12-元单-或二环状非芳香族环系统,其中至少一个环原子是杂原子。在一些实施例中,杂原子选自(但不限于)由O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH组成的群组,其中杂环基团的N可视情况如上所述经取代,在一些实施例中,氮视情况经C₁₋₄酰基或C₁₋₄烷基取代,且环碳原子视情况经氧代基或硫代氧代基取代由此形成羰基或硫代羰基。所述杂环基团可在任何可用环原子(例如环碳、环氮及诸如此类)上键合。在一些实施例中,杂环基团为3、4、5、6或7元环。杂环基团的实例包括但不限于氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、氮杂环丁烷-1-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、吗啉-2-基、吗啉-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、哌嗪-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、[1,3]-二氧戊环-2-基、硫吗啉-4-基、[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基、1,1-二氧化-1 λ^6 -硫吗啉-4-基、氮杂环庚烷-1-基、氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、八氢-喹啉-1-基、八氢-异喹啉-2-基及诸如此类。

[0127] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0128] 术语“硝基”是指基团-NO₂。

[0129] 本文所用的术语“氧代基”是指取代基=O,因此,当碳经氧代基取代时由碳与氧代基共同产生的新基团为羰基。

[0130] 术语“苯氧基”是指基团C₆H₅O-。

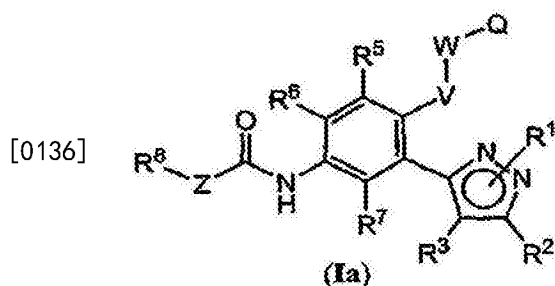
[0131] 术语“苯基”是指基团C₆H₅-。

[0132] 术语“磺酸”是指基团-SO₃H。

[0133] 术语“硫醇基”表示基团-SH。

[0134] 本发明化合物:

[0135] 本发明的一个方面是关于式(Ia)中所示的某些化合物:



[0137] 或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物;其中R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、V、W、Q及Z具有与本文上文和下文中所述相同的定义。

[0138] 本发明的一个方面是关于式(Ia)中所示的某些化合物,其中:

[0139] R^{4a}是H、C₁₋₁₂酰基、C₁₋₁₂-烷氧羰基、或C(=O)O-芳基,其中所述C₁₋₁₂酰基、C₁₋₁₂-烷氧羰基、及-C(=O)O-芳基视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C₁₋₅酰基氧基、C₁₋₆烷基甲酰胺、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、卤素、硝基及苯基。

[0140] 在一些实施例中,本发明是关于经分离的如本文所述的式(Ia)化合物。

[0141] 在一些实施例中,本发明是关于在个体体外经分离的如本文所述的式(Ia)化合物。

[0142] 在一些实施例中,本发明是关于在个体体外经分离的如本文所述的式(Ia)化合

物。在一些实施例中,经分离的式(Ia)化合物具有大于约0.1%、约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约98%、或约99%的纯度。

[0143] 在一些实施例中,本发明是关于如本文所述的式(Ia)化合物或其医药上可接受的盐、水合物、溶剂合物或N-氧化物。

[0144] 应了解,本发明为清楚起见而阐述于分开实施例上下文中的某些特征也可在单一实施例中组合提供。相反,本发明为简洁起见而阐述于单一实施例上下文中的各种特征也可分开提供或以任何适宜子组合提供。关于由本文所述普通化学式[例如,(Ia)、(Ic)、(Ie)等]中所含有的变量(例如, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、V、W、Q、Z等)代表的化学基团的实施例的所有组合都如同其明确揭示一样以所述组合涵盖产生稳定化合物(即,可分离、表征且测试生物活性的化合物)的化合物的程度特定涵盖于本发明。此外,阐述所述变量的实施例中所列示化学基团的所有子组合以及本文所述用途和医学适应症的所有子组合也都如同本文明确揭示化学基团的所有子组合和用途和医学适应症的所有子组合中的每一个一样涵盖于本发明。

[0145] 本文所用“经取代的”表示所述化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团置换,所述非氢取代基或基团可为单价或二价。当所述取代基或基团为二价时,则应了解,所述基团进一步经另一取代基或基团取代。当本文的化学基团“经取代”时,其可具有高达满价态的取代;例如,甲基可被1、2或3个取代基取代,亚甲基可被1或2个取代基取代,苯基可被1、2、3、4或5个取代基取代,萘基可被1、2、3、4、5、6或7个取代基取代等。同样,“经一或多个取代基取代”是指基团经一个取代基至至多所述基团物理上允许的总数量取代基取代。此外,当基团经一个以上的基团取代时,所述基团可相同或所述基团可不同。

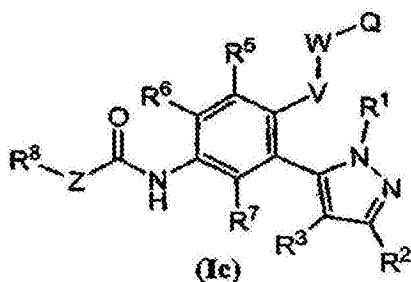
[0146] 本发明化合物也可包括互变异构体形式,例如酮-烯醇互变异构体及诸如此类。互变异构体形式可保持平衡或通过合适取代空间上固定于一种形式。应了解,各种互变异构体形式都在本发明化合物范畴内。

[0147] 本发明化合物也可包括在中间体及/或最终化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但不同质量数的原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。

[0148] 应了解且认识到,本发明化合物可具有一或多个手性中心,且因此可作为对映异构体及/或非对映异构体存在。将本发明理解为引申至且涵盖所有所述对映异构体、非对映异构体和其混合物(包括但不限于外消旋体)。因此,本发明一些实施例是关于为R对映异构体的本发明化合物。此外,本发明一些实施例是关于为S对映异构体的本发明化合物。在存在一个以上手性中心的实例中,本发明一些实施例则包括为RS或SR对映异构体的化合物。在另外实施例中,本发明化合物是RR或SS对映异构体。应了解,除非另外说明或指出,否则本发明化合物意欲代表所有可能的各对映异构体及其混合物,正如每一都用所提供的结构单独命名一般。

[0149] 本发明一些实施例是关于下式(Ic)中所示的某些化合物:

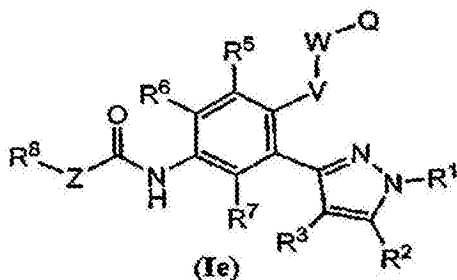
[0150]



[0151] 其中式 (Ic) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0152] 本发明一些实施例是关于式 (Ie) 中所示的某些化合物：

[0153]

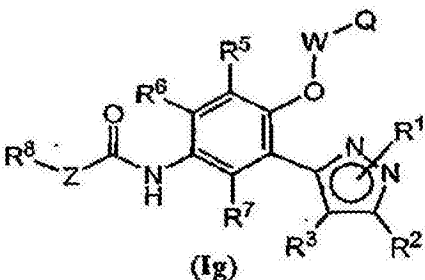


[0154] 其中式 (Ie) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0155] 在一些实施例中, V是O。

[0156] 本发明一些实施例是关于式 (Ig) 中所示的某些化合物：

[0157]

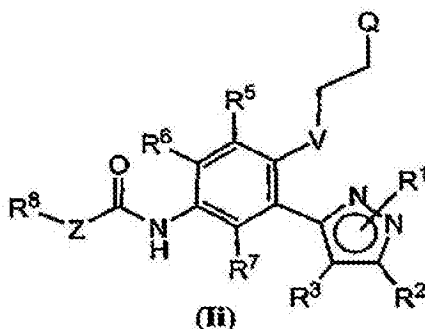


[0158] 其中式 (Ig) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0159] 在一些实施例中, W是视情况经1个至2个独立选自由C₁₋₃烷基及氧代基组成的群组的取代基取代的-CH₂CH₂-；[0160] 在一些实施例中, W是-CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、或-CH₂C(=O)-。[0161] 在一些实施例中, W是-CH₂CH₂-。

[0162] 本发明一些实施例是关于式 (Ii) 中所示的某些化合物：

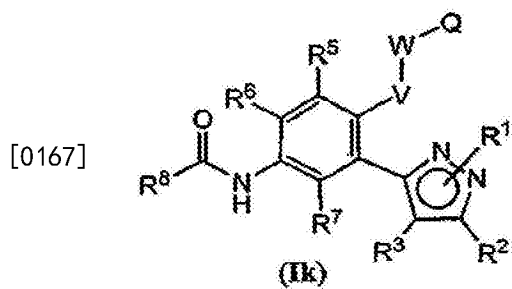
[0163]



[0164] 其中式 (Ii) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0165] 在一些实施例中,Z不存在。

[0166] 本发明一些实施例是关于式 (Ik) 中所示的某些化合物:



[0168] 其中式 (Ik) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

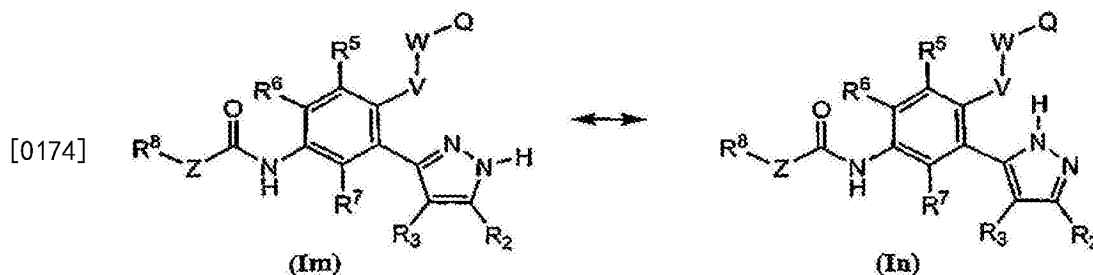
[0169] 在一些实施例中,Z是-CH₂-或-CH₂CH₂-。

[0170] 在一些实施例中,R¹是C₁₋₆烷基。

[0171] 在一些实施例中,R¹是-CH₃。

[0172] 在一些实施例中,R¹是H。

[0173] 应了解,当R¹是H时可能存在互变异构体。业内应充分了解且认识到,吡唑可以各种互变异构体形式存在。下文阐释两种可能的互变异构体形式:



[0175] 应进一步了解,对于每一代表的互变异构体,互变异构体形式也可具有对应的命名法,例如,式 (Im) 及式 (In) 中的吡唑-3-基可分别由通用化学名称1H-吡唑-3-基及2H-吡唑-3-基表示。因此,本发明包括所有互变异构体及各种命名法名称。

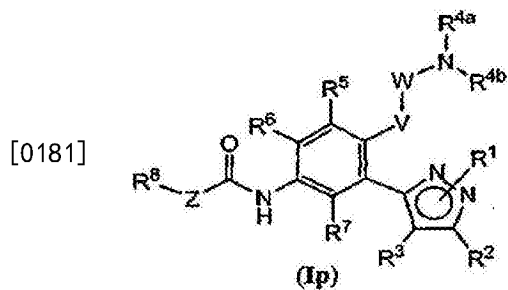
[0176] 在一些实施例中,R²为H。

[0177] 在一些实施例中,R³是H或卤素。

[0178] 在一些实施例中,R³是H、Cl或Br。

[0179] 在一些实施例中,Q是-NR^{4a}R^{4b}。

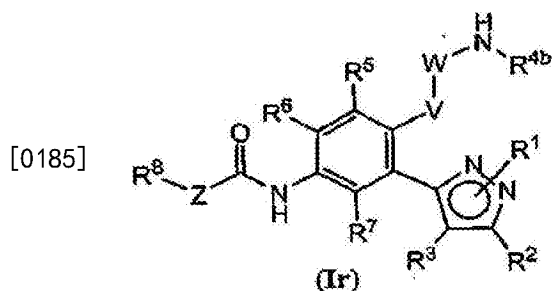
[0180] 本发明一些实施例是关于式 (Ip) 中所示的某些化合物:



[0182] 其中式 (Ip) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0183] 在一些实施例中,R^{4a}是H。

[0184] 本发明一些实施例是关于式 (Ir) 中所示的某些化合物:



[0186] 其中式 (Ir) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0187] 在一些实施例中, R^{4a} 是 C_{1-12} 酰基、或 C_{1-12} -烷氧羰基, 每一基团均视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-5} 酰基氧基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、卤素、硝基及苯基。

[0188] 在一些实施例中, R^{4b} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基、或杂芳基, 且每一基团都视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} -烷氧羰基、甲酰胺、氰基、羟基、亚氨基、及苯基。

[0189] 在一些实施例中,

[0190] R^{4a} 是 H; 且

[0191] R^{4b} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基、或杂芳基, 且每一基团都视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} -烷氧羰基、甲酰胺、氰基、羟基、亚氨基、及苯基。

[0192] 在一些实施例中,

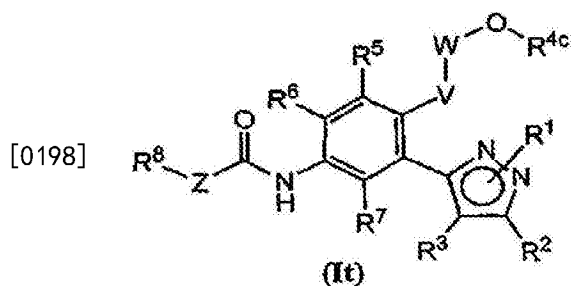
[0193] R^{4a} 是 H; 且

[0194] R^{4b} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基、或杂芳基, 其中每一基团都视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、氨基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、氰基、羟基、亚氨基、及苯基。

[0195] 在一些实施例中, Q 选自由下列组成的群组: $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -四氢-吡喃-4-基、四氢-吡喃-4-基氨基、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、哌啶-4-基氨基、1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基氨基、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1-甲基-哌啶-4-基氨基、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$ -苄基、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1-乙氧基羰基-哌啶-4-基氨基、1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$ -环丙基、噻唑-2-基氨基、6-氧代-哌啶-3-基氨基、1H-四唑-5-基氨基、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、及 $-NHCH_2CH_2CH_2CN$ 。

[0196] 在一些实施例中, Q 是 $-OR^{4c}$ 。

[0197] 本发明一些实施例是关于式 (It) 中所示的某些化合物:



[0199] 其中式 (It) 中的各变量具有如本文上文和下文中所述相同的含义。

[0200] 在一些实施例中, R^{4c} 是 H。

[0201] 在一些实施例中, R^{4c} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-12} 酰基、芳基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基、或杂芳基, 其中每一基团都视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰基氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、杂环基、羟基、亚氨基、硝基、磺酰胺及苯基。

[0202] 在一些实施例中, R^{4c} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基、杂环基、或杂芳基, 每一基团都视情况经 1 个至 2 个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、及杂环基。

[0203] 在一些实施例中, Q 是 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_2$ -吗啉-4-基、 $-OC(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC(=O)CH_2$ -吡咯烷-1-基、或 1-甲基-哌啶-4-基氧基。在一些实施例中, R^5 是 H。在一些实施例中, R^6 是 H。在一些实施例中, R^7 是 H。在一些实施例中, R^5 、 R^6 及 R^7 各为 H。

[0204] 在一些实施例中, R^8 是芳基、 C_{3-10} 环烷基、或杂芳基, 每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、及 C_{1-6} 卤代烷基。

[0205] 在一些实施例中, R^8 是苯基、环丙基、或杂芳基, 每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、及 C_{1-6} 卤代烷基。

[0206] 在一些实施例中, R^8 是苯基、环丙基、或异噁唑基, 每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、及 C_{1-6} 卤代烷基。

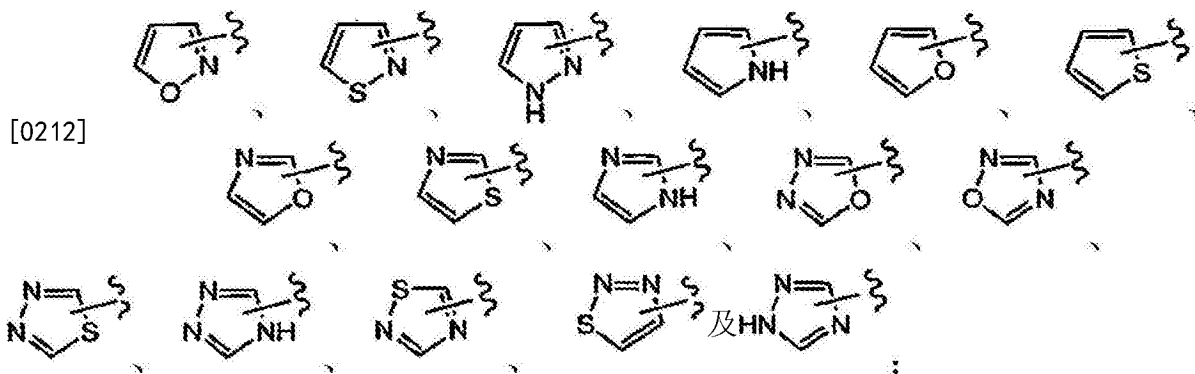
[0207] 在一些实施例中, R^8 是苯基、环丙基、或异噁唑基且每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代: $-CH_3$ 、Br、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、Cl、F、 $-OCF_3$ 、及氰基。

[0208] 在一些实施例中, R^8 选自由下列组成的群组: 5-甲基-异噁唑-4-基、3-溴-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、苯基、2-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-溴-苯基、3-氰基-苯基、及环丙基。

[0209] 在一些实施例中, R^8 是杂芳基。

[0210] 在一些实施例中, 杂芳基是 5-元杂芳基, 例如, 如表 1 中所示的 5-元杂芳基:

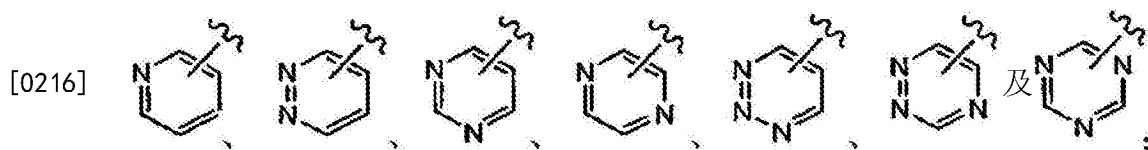
[0211] 表 1



[0213] 其中5元杂芳基键合于环的任何可用位置上,例如,咪唑基环可键合于一个环氮(即,咪唑-1-基)或一个环碳(即,咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)上。

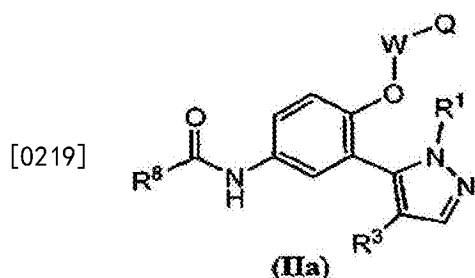
[0214] 在一些实施例中,杂芳基为6元杂芳基,例如表2中所示的6元杂芳基:

[0215] 表2



[0217] 其中所述杂芳基键合于任何环碳上。

[0218] 本发明一些实施例是关于某些式(IIa)化合物:



[0220] 其中:

[0221] W是视情况经1个至2个独立选自由C₁₋₃烷基及氧代基组成的群组的取代基取代的-CH₂CH₂-;

[0222] Q选自由下列组成的群组:-NHCH₂CH₂CF₃、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂CH₂S(=O)₂CH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CF₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂CN、-NHC(CH₃)₂CH₂CH₃、-NH-四氢-吡喃-4-基、四氢-吡喃-4-基氨基、-NHC(=NH)CH₃、哌啶-4-基氨基、1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基氨基、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃、1-甲基-哌啶-4-基氨基、-NHCH₂C(=O)NH₂、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CN、-NH-苄基、-NHCH₂CH₂F、1-乙氧基羰基-哌啶-4-基氨基、1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基、-NHC(=NH)NH₂、-NH-环丙基、噻唑-2-基氨基、6-氧代-哌啶-3-基氨基、1H-四唑-5-基氨基、-NHCH₂CH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、及-NHCH₂CH₂CH₂CN;

[0223] R¹是C₁₋₆烷基;

[0224] R³是H或卤素;且

[0225] R⁸选自由下列组成的群组:5-甲基-异噁唑-4-基、3-溴-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、3-氟-苯

基、2-氟-苯基、苯基、2-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-溴-苯基、3-氰基-苯基、及环丙基。

[0226] 本发明一些实施例是关于某些式 (IIa) 化合物, 其中:

[0227] 其中:

[0228] W是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0229] Q选自由下列组成的群组: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}$ -四氢-吡喃-4-基、四氢-吡喃-4-基氨基、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{CH}_3$ 、哌啶-4-基氨基、1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基氨基、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、1-甲基-哌啶-4-基氨基、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NH}$ -苄基、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、1-乙氧基羰基-哌啶-4-基氨基、1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -环丙基、噻唑-2-基氨基、6-氧代-哌啶-3-基氨基、1H-四唑-5-基氨基、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、及 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

[0230] R^1 是 $-\text{CH}_3$;

[0231] R^3 是H或Cl;且

[0232] R^8 选自由下列组成的群组:5-甲基-异噁唑-4-基、3-溴-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、苯基、2-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-溴-苯基、3-氰基-苯基、及环丙基。

[0233] 本发明一些实施例是关于某些式 (IIa) 化合物, 其中:

[0234] 其中:

[0235] W是视情况经1个至2个独立选自由 C_{1-3} 烷基及氧代基组成的群组的取代基取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0236] Q是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -吗啉-4-基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -吡咯烷-1-基、或1-甲基-哌啶-4-基氧基;

[0237] R^1 是 C_{1-6} 烷基;

[0238] R^3 是H或卤素;且

[0239] R^8 选自由下列组成的群组:5-甲基-异噁唑-4-基、3-溴-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、苯基、2-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-溴-苯基、3-氰基-苯基、及环丙基。

[0240] 本发明一些实施例是关于某些式 (IIa) 化合物, 其中:

[0241] 其中:

[0242] W是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0243] Q是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -吗啉-4-基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -吡咯烷-1-基、或1-甲基-哌啶-4-基氧基;

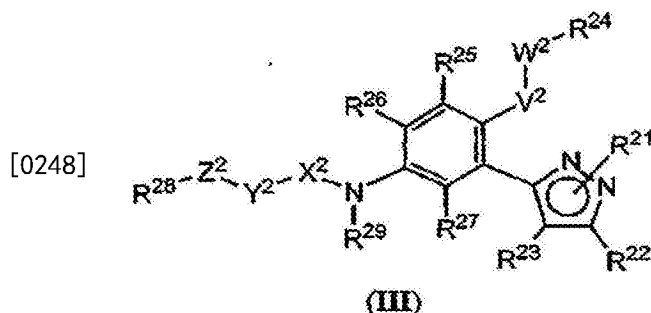
[0244] R^1 是 $-\text{CH}_3$;

[0245] R^3 是H或Cl;且

[0246] R^8 选自由下列组成的群组:5-甲基-异噁唑-4-基、3-溴-苯基、3-三氟甲基-苯基、

3-甲氧基-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、苯基、2-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-溴-苯基、3-氰基-苯基、及环丙基。

[0247] 在一些实施例中,本发明化合物不为式(III)化合物:



[0249] 或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物;

[0250] 其中:

[0251] V^2 是O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR^{30} ;

[0252] W^2 是视情况经1、2、3、4、5、6、7或8个独立选自由下列组成的群组的取代基取代的 C_{1-4} 亚烷基: C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素及氧代基;或 W 不存在;

[0253] X^2 是 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 或不存在;

[0254] Y^2 是O、 NR^{31} 或不存在;

[0255] Z^2 是视情况经1、2、3、4、5、6、7或8个独立选自由下列组成的群组的取代基取代的 C_{1-4} 亚烷基或 C_{3-6} 环亚烷基: C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、羟基、及氧代基;或 Z 不存在;

[0256] R^{21} 选自由下列组成的群组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-7} 环烷基;

[0257] R^{22} 选自由下列组成的群组:H、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰基氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基及磺酰胺;

[0258] R^{23} 选自由下列组成的群组:H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基及苯基;且其中每一 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{3-7} 环烷基、杂芳基及苯基都视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、羟基、硝基及磺酰胺;

[0259] R^{24} 是杂二环基团、杂环基团或杂芳基,每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰基氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰

基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₇环烷基羰基、C₂₋₆二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄卤代烷基磺酰基、C₁₋₄卤代烷基硫基、杂芳基、羟基、硝基、苯基及磺酰胺；其中所述C₁₋₅酰基、C₁₋₅酰基氧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基甲酰胺、氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、及杂芳基各视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₅酰基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₄烷基甲酰胺、C₁₋₄烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆环烷基、卤素、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、羟基及苯基；

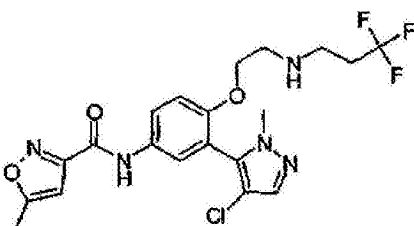
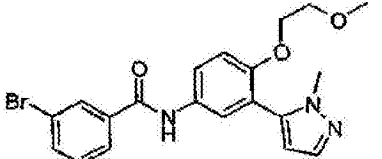
[0260] R²⁵、R²⁶及R²⁷各独立选自由下列组成的群组：H、C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂环基团、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基及苯基；

[0261] R²⁸是C₁₋₈烷基、C₂₋₆烯基、芳基、C₃₋₇环烷基、或杂芳基，每一基团都视情况经独立选自由下列组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂环基团、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基及苯基，或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成C₅₋₇环烷基，其视情况包含1个至2个氧原子且视情况经F、Cl或Br取代；且其中所述C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₂₋₈二烷基氨基、杂环基团及苯基各视情况经1、2、3、4或5个独立选自由下列组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰基氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脒基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆-烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、羟基、硫醇基及硝基；且

[0262] R²⁹、R³⁰及R³¹各独立为H或C₁₋₈烷基。

[0263] 本发明一些实施例包括选自以下表格的一或多种化合物的每一组合：

[0264]

化合物 编号	化学结构	化学名称
1		5-甲基-异噁唑-3-甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺
2		3-溴-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺

[0265]

化合物 编号	化学结构	化学名称
3		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
4		N-[4-[2-(2-甲烷磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
5		4-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
6		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-乙基氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
7		3-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
8		5-甲基-异噁唑-3-甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-甲烷磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺
9		2-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺

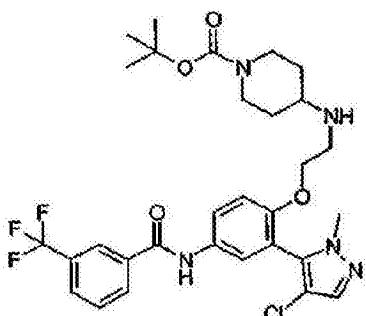
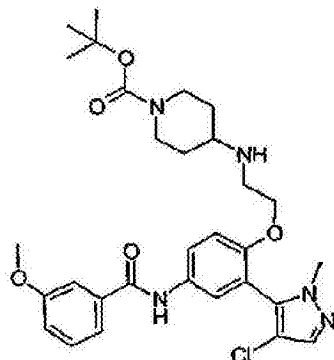
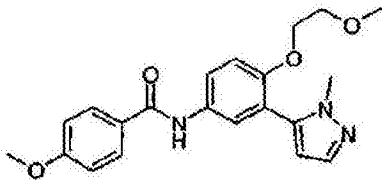
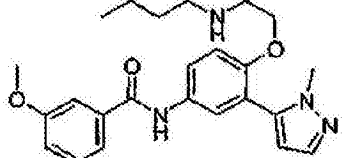
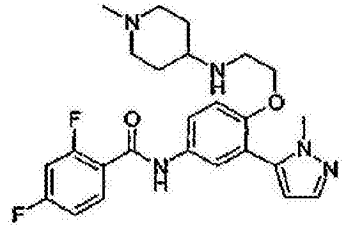
[0266]

化合物 编号	化学结构	化学名称
10		N-[4-[2-(2,2-二氟-丙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
11		4-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
12		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
13		2,4-二氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
14		3-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
15		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
16		N-[4-[2-(2-氰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺

[0267]

化合物 编号	化学结构	化学名称
17		2-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
18		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
19		2,4-二氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
20		N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
21		N-[4-(2-亚氨基乙酰基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
22		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺

[0268]

化合物 编号	化学结构	化学名称
23		4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
24		4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
25		4-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
26		N-[4-(2-丁基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
27		2,4-二氟-N-[4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺

[0269]

化合物 编号	化学结构	化学名称
28		3-氟-N-[4-[2-(2-甲烷磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
29		N-[4-[2-(氨基酰基甲基-氨基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
30		3-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
31		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-异丁基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
32		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
33		N-[4-[2-(氰基甲基-氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
34		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基]-3-氟-苯甲酰胺

[0270]

化合物 编号	化学结构	化学名称
35		2-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
36		N-[4-(2-苄基氨基-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
37		N-[4-[2-(2-氟-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
38		3-甲氧基-N-[4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
39		4-[2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基]-哌啶-1-甲酸乙基酯
40		N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺

[0271]

化合物 编号	化学结构	化学名称
41		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺
42		3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
43		N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
44		N-[4-(2-胍基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
45		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
46		N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺

[0272]

化合物 编号	化学结构	化学名称
47		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-环丙基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
48		3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(4-甲基-噻唑-2-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
49		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-((R)-6-氧代-哌啶-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺
50		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[(2-甲氧基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
51		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺
52		N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

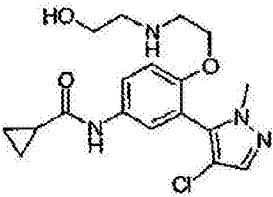
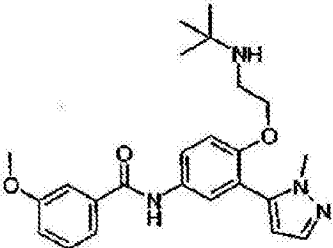
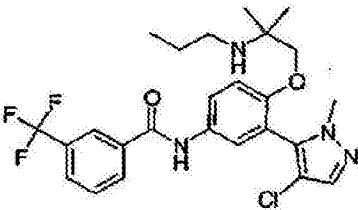
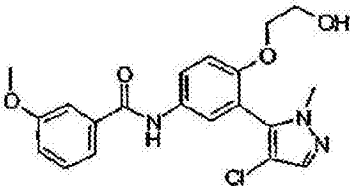
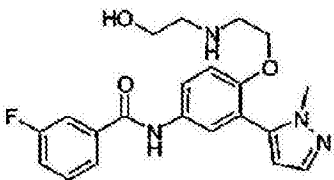
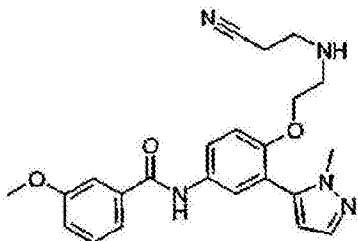
[0273]

化合物 编号	化学结构	化学名称
53		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺
54		3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1H-四唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
55		N-[4-[2-(2-乙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
56		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-2-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺
57		N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-2-三氟甲基-苯甲酰胺
58		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0274]

化合物 编号	化学结构	化学名称
59		N-[4-[2-(2-(三氟甲基)-乙氧基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺
60		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
61		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
62		4-溴-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
63		N-[4-[2-(2-异丙氧基-乙氧基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
64		4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-氟-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0275]

化合物 编号	化学结构	化学名称
65		环丙烷甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺
66		N-[4-(2-叔丁基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
67		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-丙基氨基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
68		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
69		3-氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
70		N-[4-[2-(2-氰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺

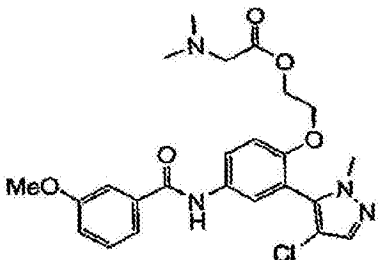
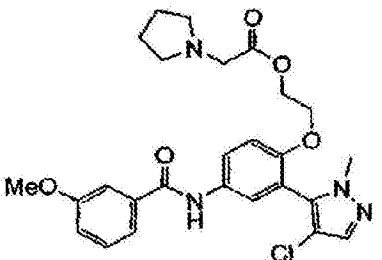
[0276]

化合物 编号	化学结构	化学名称
71		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺
72		3-甲氧基-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
73		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺
74		N-[4-(2-异丙基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
75		N-[4-(2-丁基氨基-2-甲基-丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺
76		N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺

[0277]

化合物 编号	化学结构	化学名称
77		3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺
78		N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺
79		3-甲氧基-N-{3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-丙基氨基-乙氧基)-苯基}-苯甲酰胺
80		N-[4-[2-(3-氰基-丙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺
81		3-氰基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺
82		吗啉-4-基-乙酸 2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基酯

[0278]

化合物编号	化学结构	化学名称
83		二甲基氨基-乙酸 2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基酯
84		吡咯烷-1-基-乙酸 2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基酯

[0279] 此外,本发明的各化合物和化学品种类(例如式(Ia)及来自其的相关式)涵盖其所有医药上可接受的盐、溶剂合物及(尤其)水合物。

[0280] 应了解,本发明涵盖本文所揭示的各种化合物及通式的各非对映异构体、各对映异构体及其混合物,就如同其各自单独以各手性原子(例如碳)的特定立体化学名称揭示一般。各同分异构体的分离(例如,手性HPLC、非对映异构体混合物重结晶及诸如此类)或各同分异构体的选择性合成(例如,对映异构体选择性合成及诸如此类)是通过应用所属技术领域的技术人员所熟知的多种方法来达成。

[0281] 本发明式(Ia)化合物可按照图1至8中的一般合成反应图以及所属技术领域的技术人员所用的相关已公开文献程序来制备。用于所述反应的实例性试剂及程序在下文展示于工作实例中。保护和去保护可通过业内众所周知的程序来实施(参见,例如,格林(Greene, T.W.)和伍茨(Wuts, P.G.M.),有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis),第3版,1999[Wiley];其全文以引用方式并入本文中)。

[0282] 适应症和治疗方法

[0283] 除本文所揭示的5-HT_{2A}受体活性调节剂的上述有益用途外,本文所揭示的化合物相信可用于治疗数种其他疾病及病症并用于改善其症状。所述包括但不限于以下:

[0284] 1. 抗血小板疗法(与血小板聚集相关的病状):

[0285] 可对于多种病状开具抗血小板剂(antiplatelet agent或antiplatelet)药方。例如,在冠状动脉疾病中,在具有发生阻塞性血凝块(例如,冠状动脉血栓形成)风险的患者中使用其来帮助预防心肌梗塞或中风。

[0286] 在心肌梗塞(心脏病发作)中,由于冠状血管的堵塞,心肌接受不到足够的富氧血液。若在发作进行中或随后立即(优选在30分钟内)服用抗血小板剂,则可降低对心脏的损

害。

[0287] 短暂性脑缺血发作(“TIA”或“小中风”)是由于流经动脉的血液减少(通常是由于阻塞性血凝块所致)而导致的到达脑部氧气流的短暂中断。已发现抗血小板药物可有效预防TIA。

[0288] 绞痛症是暂时性的且通常复发由到达心脏一些部分的富氧血液流不充足(缺血)引起的胸痛、压力或不适。在患有绞痛症的患者中,抗血小板疗法可降低绞痛症效应及心肌梗塞风险。

[0289] 中风是脑接受不到足够的富氧血液(通常由于血凝块造成的脑血管堵塞所致)的事件。在高危患者中,已发现有规律地服用抗血小板剂可预防会造成一次中风或二次中风的血凝块形成。

[0290] 血管成形术是可用于打开由血凝块阻塞的动脉的基于导管的技术。无论是否在该操作后立即实施支架术以保持动脉打开,抗血小板剂都可降低所述操作后形成其他血凝块的风险。

[0291] 冠状动脉搭桥手术是一种手术操作,其中动脉或静脉是取自体内其它地方并移植到堵塞的冠状动脉,使血液绕行堵塞物并使其通过新附接的血管。在此操作后,抗血小板剂可降低二次血凝块的风险。

[0292] 心房颤动是持续不规律心律(心律失常)的最普遍类型。心房颤动每年侵袭约两百万美国人。在心房颤动中,心房(心脏的上心室)快速发出电信号,所述电信号使其颤抖而不正常收缩。结果是心跳异常快速且高度不规律。当在心房颤动事件后给与抗血小板剂时,抗血小板剂可降低在心脏中形成血凝块并移动到脑部(栓塞)的风险。

[0293] 5-HT_{2A}受体在血管平滑肌上表达且由活化血小板分泌的5-HT造成血管收缩以及血凝期间其他血小板活化。有证据表明,5-HT_{2A}反相激动剂将抑制血小板聚集并因此是潜在治疗方案(作为抗血小板疗法)(参见里村(Satomura,K)等人,临床心脏病学(Clin Cardiol) 2002年1月25(1):28-32;及威尔逊(Wilson,H.C)等人,血栓形成与止血(Thromb Haemost) 1991年9月2日;66(3):355-60)。

[0294] 5-HT_{2A}反相激动剂可用于治疗(例如)跛行或周围动脉疾病以及心脏血管并发症(参见英国医学(Br.Med.J.) 298:424-430,1989)、动脉血栓形成(参见,帕拉克(Pawlak,D.)等人,血栓形成研究(Thrombosis Research) 90:259-270,1998)、动脉粥样硬化(参见,林直(Hayashi,T.)等人,动脉粥样硬化(Atherosclerosis) 168:23-31,2003)、由血清素造成的血管收缩(参见,藤原(Fuiiwara,T.)及千叶(Chiba,S.)心脏血管药理学(Journal of Cardiovascular Pharmacology) 26:503-510,1995)、血管成形术或支架放置后的动脉再狭窄(参见,藤田(Fujita,M.)等人,美国心脏期刊(Am Heart J.) 145:e162003)。也可单独使用或与血栓溶解疗法(例如,tPA)组合使用(参见,山下(Yamashita,T.)等人,止血(Haemostasis) 30:321-332,2000)以在MI或缺血后心肌功能障碍后提供心脏保护(参见,武藤(Muto,T.)等人,分子与细胞生物化学(Mol.Cell.Biochem.) 272:119-132,2005)或保护免于经皮冠状动脉介入期间的缺血损伤(参见,堀部(Horibe,E.)循环研究(Circulation Research) 68:68-72,2004)及诸如此类(包括由此产生的并发症)。

[0295] 5-HT_{2A}反相拮抗剂可增加患者中的循环脂连素,此表明其也可用于保护患者对抗与脂连素有关的适应症,例如,心肌缺血再灌注损伤及动脉粥样硬化(参见野村(Nomura),

正作 (Shosaku) 等人, 血液凝固及纤维蛋白溶解 (Blood Coagulation and Fibrinolysis) 2005, 16, 423-428)。

[0296] 本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂在例如但不限于上文所述的适应症中通过拮抗聚集血小板的血管收缩产物提供需要抗血小板疗法的患者微循环的有益改良。因此, 在一些实施例中, 本发明提供减少有需要的患者中血小板聚集的方法, 其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。在另外实施例中, 本发明提供治疗需要所述治疗的患者冠状动脉疾病、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、绞痛症、中风、心房颤动、或任何上述疾病症状的方法, 其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。

[0297] 在另外实施例中, 本发明提供降低血管成形术或冠状动脉搭桥手术患者或患有心房颤动的患者中血凝块形成风险的方法, 其包含在存在所述风险时向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。

[0298] 本发明的一个方面提供用于治疗与血小板聚集病理生理学有关的适应症的治疗剂, 其与本文所揭示的本发明化合物组合使用。因此, 本发明化合物可单独或与其它治疗剂组合使用, 所述其它治疗剂是例如血栓烷A₂阻断剂 (阿司匹林 (aspirin) 及诸如此类) 及ADP介导的血小板聚集抑制剂 (噻氯匹定 (ticlopidine)、氯吡格雷 (clopidogrel) 及诸如此类), 本发明化合物与其它治疗剂同时或分开投与。

[0299] 2. 哮喘病

[0300] 已将5-HT (5-羟基色胺) 与急性哮喘病的病理生理学联系起来 (参见卡藻拉 (Cazzola, M.) 及马特拉 (Matera, M.G.), TIPS, 2000, 21, 13; 及德比 (De Bie, J.J.) 等人, 英国药理学期刊 (British J. Pharm), 1998, 124, 857-864)。本文所揭示的本发明化合物可用于治疗哮喘病及治疗其症状。因此, 在一些实施例中, 本发明提供治疗需要所述治疗的患者哮喘病的方法, 其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。在另外实施例中, 提供治疗需要所述治疗的患者哮喘病症状之方法, 其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。

[0301] 3. 焦虑不安

[0302] 焦虑不安是公认的具有多种症状的行为综合症, 所述症状包括敌对、极度兴奋、冲动控制差、紧张及非协同性 (参见科恩-曼斯费尔德 (Cohen-Mansfield J) 及比利格 (Billig, N.), (1986), 老年人的焦虑不安行为I. 概念评论 (Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review.) 美国老年病学学会期刊 (J Am Geriatr Soc) 34 (10): 711-721)。

[0303] 焦虑不安在老年人中经常发生且通常与痴呆有关, 例如那些由神经系统变性疾病阿兹海默氏症 (Alzheimer's disease)、路易体 (Lewy body)、帕金森氏病 (Parkinson's disease) 及亨廷顿氏症 (Huntington's disease) 及由侵袭血管的疾病引起的痴呆, 所述侵袭血管的疾病是例如中风或多发梗塞性痴呆 (其由脑部多次中风引起, 也可诱导痴呆)。所有痴呆的约50-70%是由阿兹海默氏症引起 (参见科斯 (Koss E) 等人, (1997), 用科恩-曼斯费尔德焦虑不安问卷评定阿兹海默氏症患者的焦虑不安模式 (Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory)。阿兹海默氏症协同研究 (The Alzheimer's Disease Cooperative Study.) 阿兹海默氏症有关病症 (Alzheimer Dis Assoc Disord) 11 (增刊2): S45-S50)。

[0304] 估计5%的年龄为65岁及更大的人及高达20%的年龄为80岁及更大的人受痴呆侵袭;这些患者中,接近一半展示行为障碍,例如焦虑不安、神志恍惚及情感爆发强烈。

[0305] 认知完整的老年人及患有非痴呆精神病病症的人也可表现出焦虑不安行为。

[0306] 在疗养院中焦虑不安通常用诸如氟哌啶醇(haloperidol)等抗精神病药物及其它辅助护理环境治疗。有新证据表明作用于脑部5-HT_{2A}受体的药剂具有降低患者焦虑不安(包括阿兹海默氏痴呆)的效果(参见卡特兹(Katz, I.R.)等人,临床精神病学(J Clin Psychiatry)1999年2月,60(2):107-115;及斯追特(Street, J.S.)等人,普通精神病学文献(Arch Gen Psychiatry)2000年10月,57(10):968-976)。

[0307] 本文所揭示的本发明化合物可用于治疗焦虑不安及其症状。因此,在一些实施例中,本发明提供治疗需要所述治疗的患者焦虑不安的方法,其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。在一些实施例中,所述焦虑不安是由非痴呆精神病病症引起。在一些实施例中,本发明提供治疗患有痴呆的患者焦虑不安或其症状的方法,其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。在所述方法的一些实施例中,痴呆是由神经系统变性疾病引起,例如且不限于阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病、及亨廷顿氏症(Huntington's disease),或痴呆是由侵袭血管的疾病引起,包括但不限于中风及多发梗塞性痴呆。在一些实施例中,提供治疗需要所述治疗的患者焦虑不安或其症状的方法,其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物,其中所述患者是认知完整的老年人患者。

[0308] 4. 氟哌啶醇附加疗法治疗精神分裂症及其它病症:

[0309] 精神分裂症是未知起因的精神病病症,其通常在早期成年期第一次出现且表现出多个特征:精神病症状、进展、阶段发育及社会行为及职业能力退化(在低于曾经获得的最高水平的范围内)。特征性精神病症状是思维内容障碍(多重、片断、不连贯、难以置信或简单妄想内容或思想困扰)及智力障碍(联想丢失、想入非非、不连贯直至难以理解)、以及知觉能力障碍(幻觉)、情感障碍(情感肤浅或不充分)、自我知觉障碍、意图及冲动障碍、人与人之间的关系障碍及最终心理运动障碍(例如紧张症)。此病症也可伴随其它症状。(参见,美国统计学及诊断手册(American Statistical and Diagnostic Handbook))。

[0310] 氟哌啶醇(安度利可(Haldol))是强效多巴胺D₂受体拮抗剂。其广泛被开具药方用于急性精神分裂症症状,且对于精神分裂症阳性症状非常有效。然而,安度利可对于精神分裂症阴性症状并不有效且实际上可能诱导阴性症状以及认知功能障碍。按照本发明一些方法,伴随安度利可一起添加5-HT_{2A}反相激动剂将提供一些益处,包括能够使用较低剂量的安度利可而不失去其对于阳性症状的效果,同时降低或消除其对阴性症状的诱导效应,并延长患者下次精神分裂症事件的复发。

[0311] 氟哌啶醇可用于治疗多种行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、精神病(器质性及NOS)、精神障碍、精神病、精神分裂症(急性、慢性及NOS)。其它用途包括治疗婴儿孤独症、亨廷顿氏舞蹈症(huntington's chorea)、及缘于化学疗法及化学疗法抗体的恶心及呕吐。投与本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂与氟哌啶醇也将这些适应症中提供益处。

[0312] 在一些实施例中,本发明提供治疗行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、精神病(器质性及NOS)、精神障碍、精神病、精神

分裂症(急性、慢性及NOS)的方法,其包含向所述患者投与多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。

[0313] 在一些实施例中,本发明提供治疗行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、精神病(器质性及NOS)、精神障碍、精神病、精神分裂症(急性、慢性及NOS)的方法,其包含向所述患者投与氟哌啶醇及本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。

[0314] 在一些实施例中,本发明提供治疗婴儿孤独症、亨廷顿氏舞蹈症或缘于化学疗法或化学疗法抗体的恶心及呕吐的方法,其包含向所述患者投与多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。

[0315] 在一些实施例中,本发明提供治疗婴儿孤独症、亨廷顿氏舞蹈症或缘于化学疗法或化学疗法抗体的恶心及呕吐的方法,其包含向所述患者投与氟哌啶醇及本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。

[0316] 在另外实施例中,本发明提供治疗需要所述治疗的患者精神分裂症的方法,其包含向所述患者投与多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。优选地,所述多巴胺D₂受体拮抗剂係氟哌啶醇。

[0317] 多巴胺D₂受体拮抗剂的投与可与5-HT_{2A}反相激动剂的投与相伴实施或其可在不同时间投与。所属技术领域技术人员将能够容易地确定最有效地降低或消除有害氟哌啶醇效应的合适剂量方案。在一些实施例中,氟哌啶醇与5-HT_{2A}反相激动剂是以单一剂型投与,且在其它实施例中,其是以单独剂型投与。

[0318] 本发明进一步提供减轻由向患有精神分裂症的患者投与氟哌啶醇诱导的精神分裂症阴性症状的方法,其包含向所述患者投与本文所揭示的5-HT_{2A}反相激动剂。

[0319] 5.睡眠障碍

[0320] 据美国全国睡眠基金会2002年美国睡眠民意调查报导,所调查成人中多于一半(58%)的人报告在过去一年中一周中至少数个夜晚经历失眠的一或多种症状。另外,约十分之三(35%)的人说其每个夜晚或几乎每个夜晚都经历失眠样症状。

[0321] 正常睡眠周期及睡眠结构可能受多种器质性原因以及环境影响干扰。按照国际睡眠障碍分类,存在80多种公认的睡眠障碍。这些睡眠障碍中,本发明化合物在(例如)任何一或多种以下睡眠障碍中有效(ICSD-国际睡眠障碍分类:诊断及编码手册(International Classification of Sleep Disorders:Diagnostic and Coding Manual.)).诊断分类指导委员会,美国睡眠障碍协会,1990):

[0322] A.睡眠异常

[0323] a.内因性睡眠障碍:

[0324] 心理生理性失眠、睡眠状态知觉异常、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性肺泡换气不足综合症、周期性肢体运动障碍、下肢不宁综合症及内因性睡眠障碍NOS。

[0325] b.外因性睡眠障碍:

[0326] 睡眠卫生不良、环境性睡眠障碍、高空性失眠、适应性睡眠障碍、睡眠不足综合症、设限性睡眠障碍、入睡相关障碍、夜食(夜饮)综合症、催眠药物依赖性睡眠障碍、兴奋剂依赖性睡眠障碍、酒精依赖性睡眠障碍、毒素诱导性睡眠障碍及外因性睡眠障碍NOS。

[0327] c.昼夜节律睡眠障碍:

[0328] 时区改变综合症(时差综合症)、轮班工作睡眠障碍、不规律的睡眠-觉醒模式、睡眠时相延迟综合症、睡眠时相提前综合症、非24小时睡眠-觉醒模式及昼夜节律睡眠障碍NOS。

[0329] B.深眠状态

[0330] a.唤醒障碍:

[0331] 意识不清的唤醒、梦游症及睡眠惊恐。

[0332] b.睡眠-觉醒转换障碍:

[0333] 节律性运动障碍、睡眠惊跳、梦呓及夜间腿痛性痉挛。

[0334] C.医学/精神病病症伴随的睡眠障碍

[0335] a.心理障碍伴随的睡眠障碍:

[0336] 重性精神病、情绪障碍、焦虑症、惊恐病及酒精中毒伴随的睡眠障碍。

[0337] b.神经性病症伴随的睡眠障碍:

[0338] 脑变性病症、痴呆、帕金森症、家族致命性失眠症、睡眠相关性癫痫、睡眠期癫痫性电持续状态及睡眠相关性头痛伴随的睡眠障碍。

[0339] c.其它医学病症伴随的睡眠障碍:

[0340] 昏睡病、夜间心脏缺血、慢性阻塞性肺部疾病、睡眠相关性哮喘病、睡眠相关性胃食道反流、消化性溃疡、纤维织炎综合症、骨关节炎、风湿性关节炎、纤维肌痛及手术后伴随的睡眠障碍。

[0341] 睡眠剥夺的影响超过日间睡眠过多。慢性失眠患者报告压力、焦虑、抑郁及医学疾病的水平提高(美国国家卫生研究所(National Institutes of Health),美国国家心脏、肺和血液研究所(National Heart,Lung,and Blood Institute),失眠事实表(Insomnia Facts Sheet),1995年10月)。初步证据表明,患有造成严重睡眠失去的睡眠障碍可能由于免疫抑制使易感染性增加、导致心脏血管并发症(例如高血压、心律不齐、中风、及心肌梗塞)、葡萄糖耐量受损、肥胖症增加及代谢综合症。本发明化合物可用于通过提高睡眠质量预防或减轻这些并发症。

[0342] 对于大多数睡眠障碍来说,最普通的药物种类是苯并二氮卓(benzodiazepine),但苯并二氮卓的不良作用性质包括日间镇静、运动协调削弱及认知损害。而且,在1984年,美国国家卫生研究所关于安眠药片及失眠的民意讨论会提出由于涉及药物误用、依赖性、戒断及反跳性失眠增加不赞成使用所述镇静催眠药超过4-6周的方针。因此,期望具有可用于治疗失眠的药剂,其较当前使用的药剂更有效及/或具有较少副作用。另外,苯并二氮卓可用于诱导睡眠,但其对于睡眠维持、睡眠巩固或慢波睡眠具有很少至无效果。因此,睡眠维持障碍当前并没有得到较好治疗。

[0343] 与本发明化合物作用机制类似的药剂的临床研究已展示其在正常健康志愿者以及患有睡眠障碍及情绪障碍的患者中对客观及主观睡眠参数具有显著提高[夏普雷(Sharpley AL)等人,人类中的慢波睡眠:5-HT_{2A}及5HT_{2c}受体的作用(Slow Wave Sleep in Humans:Role of 5-HT_{2A} and 5HT_{2c}Receptors.)。神经药理学(Neuropharmacology),1994,第33卷(3/4):467-71;威诺奎(Winokur A)等人,米氮平(Mirtazapine)对抑郁患者睡眠连续性及睡眠结构的急性作用:初步研究(Acute Effects of Mirtazapine on Sleep

Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients:A Pilot Study.)。生物精神病学学会(Soc of Biol Psych),2000,第48卷:75-78;及兰道特(Landolt HP)等人,血清素-2受体与人类睡眠:选择性拮抗剂对脑电功率谱的影响(Serotonin-2 Receptors and Human Sleep:Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra.)。神经精神药理学(Neuropsychopharmacology),1999,第21卷(3):455-66]。

[0344] 已发现,一些睡眠障碍有时与其它病状一起且因此那些病状可由式(Ia)化合物来治疗。例如(但不限于),患有情绪障碍的患者一般患有可由式(Ia)化合物治疗的睡眠障碍。服用可治疗两种或更多种现存或潜在病状的一种药剂(如本发明所实施)较服用两种或更多种药剂更节省成本、达成更佳依从性且具有较少副作用。

[0345] 本发明的一个目的是提供可用于治疗睡眠障碍的治疗剂。本发明的另一目的是提供一种药剂,其可用于治疗两种或更多种病状,其中一种病状是睡眠障碍。本文所述的本发明化合物可单独或与弱睡眠诱导剂组合使用,所述弱睡眠诱导剂是例如镇静抗组织胺药(苯海拉明(diphenhydramine)、扑尔敏(chloropheniramine)、溴苯那敏(bromopheniramine)及诸如此类)、GABA-A受体调节剂(唑吡坦(Ambien)、扎来普隆(Sonata)、茚地普隆(Indiplon)、加波沙朵(Gaboxadol)、及诸如此类)、褪黑激素(melatonin)激动剂(ML1受体激动剂,例如雷美尔通(Ramelteon)及诸如此类)、镇静抗抑郁药(例如三环抗抑郁药、多虑平(doxepine)及诸如此类)、及苯并二氮卓(安定(diazepam)及诸如此类),本发明化合物与所述弱睡眠诱导剂同时或分别投与。

[0346] 睡眠结构:

[0347] 睡眠包含两种生理学状态:非快速眼动(NREM)及快速眼动(REM)睡眠。NREM睡眠由四个阶段组成,每一阶段的特征在于渐进性缓慢脑波模式,模式越慢表明睡眠越深。所谓 δ 睡眠(delta sleep)(NREM睡眠的3及4阶段)是最深及最恢复精神的睡眠类型。患有睡眠障碍的许多患者都不能充分达成3及4阶段的恢复健康的睡眠。在临床术语中,患者的睡眠模式阐述为片断模式,意指患者花费很多时间交替介于1阶段与2阶段之间(半觉醒状态)及处于觉醒状态及非常少的时间在深度睡眠状态。本文所用的术语“片断睡眠结构”意指诸如睡眠障碍患者等个体花费其大部分睡眠时间在NREM睡眠阶段1及2,其是睡眠较轻时间段,个体经有限外部刺激即可容易地自其唤醒至觉醒状态。因此,在整个睡眠期间个体循环经历多个回合的经频繁觉醒中断的轻度睡眠。许多睡眠障碍的特征在于片断睡眠结构。例如,许多患有睡眠疾病的老年人患者难以达成较长回合的深度恢复精神的睡眠(NREM阶段3及4),而是花费其大部分睡眠时间在NREM睡眠阶段1及2上。

[0348] 与片断睡眠结构相反,本文所用的术语“睡眠巩固”意指其中NREM睡眠回合(尤其阶段3及4)的数量及所述睡眠回合的长度增加同时觉醒回合的数量及长度降低的状态。实质上,睡眠障碍患者的结构巩固到如下睡眠状态:睡眠时间段增加且夜间觉醒较少且花费更多时间在慢波睡眠(阶段3及4)且较少阶段1及2摆动睡眠。本发明化合物可有效巩固睡眠模式,由此具有先前片断睡眠的患者现在可在更长更一贯时间段内达成恢复健康的 δ 波睡眠。

[0349] 随着睡眠自1阶段进展至后来阶段,心率及血压下降,代谢速率及葡萄糖消耗降低,且肌肉松弛。在正常睡眠结构中,NREM睡眠占总睡眠时间的约75%;阶段1占总睡眠时间的5-10%,阶段2占约45-50%,阶段3占约12%,且阶段4占13-15%。入睡后约90分钟,NREM

睡眠让步于夜晚的第一REM睡眠事件。REM占总睡眠时间的约25%。与NREM睡眠相反,REM睡眠的特征在于高脉搏、呼吸及血压以及活动觉醒阶段所观察到者类似的其它生理学模式。因此,REM睡眠也称为“异相睡眠”。入睡发生在NREM睡眠期间且在健康年轻成人中花费10-20分钟。NREM睡眠的四个阶段连同REM时期形成一个完整的睡眠周期,在整个睡眠持续期间此完整睡眠周期通常重复四次或五次。睡眠的循环性质是规律且可靠的;REM期在夜间约每90分钟发生一次。然而,第一REM期往往最短,通常持续短于10分钟,而随后REM期可能持续长至40分钟。随着年龄的增长,由于损害睡眠维持以及睡眠质量的睡眠结构的改变,休息与入睡之间的时间延长且夜间睡眠的总量降低。NREM(尤其阶段3及4)及REM睡眠二者均减少。然而,睡眠最轻度的阶段1 NREM睡眠随着年龄的增长增加。

[0350] 本文所用的术语“ δ 功率(delta power)”意指在NREM睡眠期间EEG活动持续时间的指标(在0.5至3.5 Hz范围内)且认为其为较深度更恢复精神睡眠的指标。假设 δ 功率是称为过程S的理论过程的指标且认为其与给定睡眠时间段期间个体所经历睡眠的量逆相关。睡眠受稳态机制控制;因此,一个人睡眠越少睡眠的内驱力越大。据认为,过程S在觉醒期间形成且在 δ 功率睡眠期间最有效释放。 δ 功率是睡眠期之前过程S大小的指标。一个人保持觉醒的时间越长,过程S越大或睡眠的内驱力越大且因此NREM睡眠期间 δ 功率越大。然而,患有睡眠障碍的个体难以达成并维持 δ 波睡眠,且因此具有较大的过程S积累,在睡眠期间释放该积累的能力有限。在临床前及临床上测试的5-HT_{2A}激动剂与睡眠剥夺对 δ 功率的影响极其类似,此表明用5-HT_{2A}反相激动剂或拮抗剂治疗患有睡眠障碍的个体将能够达成较深度的更恢复精神的睡眠。用当前市售药物疗法并未观察到这些相同效果。另外,睡眠的当前市售药物疗法具有诸如宿醉效应或成瘾等与GABA受体有关的副作用。5-HT_{2A}反相激动剂不靶向GABA受体且因此不涉及这些副作用。

[0351] 睡眠障碍的主观及客观确定:

[0352] 有数种确定入睡、睡眠持续时间或睡眠质量(例如不恢复健康或恢复健康的睡眠)是受损还是提高的方式。一种方法是患者的主观确定,例如,其是否在觉醒时感觉到瞌睡或精力充沛。其它方法涉及在睡眠期间由另一人观察患者,例如,患者入睡花费多长时间,患者在夜间觉醒几次,患者睡眠期间的不安定程度等。另一种方法是利用多道睡眠描记法客观估量睡眠阶段。

[0353] 多道睡眠描记法监测睡眠期间的多个电生理学参数且通常包括EEG活动、眼电图活动及肌电图活动指标以及其它指标。这些结果连同观察不仅可估量入睡前的等待时间(入睡所需要时间的量),而且可以估量可指示睡眠质量的睡眠连续性(睡眠与觉醒的总体平衡)及睡眠巩固(花费在 δ 波或恢复健康睡眠的睡眠时间百分比)。

[0354] 存在五个明显的睡眠阶段(此可通过多道睡眠描记法估量):快速眼动(REM)睡眠及四个阶段的非快速眼动(NREM)睡眠(阶段1、2、3及4)。阶段1 NREM睡眠是自觉醒到睡眠的转换且在健康成人中占睡眠花费时间的约5%。阶段2 NREM睡眠的特征在于特定EEG波形(睡眠纺锤型波及K复合型波),其占睡眠花费时间的约50%。阶段3及4 NREM睡眠(也统称为慢波睡眠及 δ 睡眠)是最深程度的睡眠且占睡眠时间的约10-20%。REM睡眠(大部分生动的梦发生在其间)占总睡眠的约20-25%。

[0355] 这些睡眠阶段在夜间具有特征性时间结构。NREM阶段3及4往往发生在夜晚的最初三分之一至二分之一并响应睡眠剥夺而持续时间增加。REM睡眠在整个夜间循环发生。约每

80-100分钟与NREM睡眠交替发生。REM睡眠期在将近早晨时持续时间增加。人类睡眠也会在生命期期间发生特征性改变。在儿童及青年早期相对稳定地具有大量慢波睡眠后,在成人期范围期间睡眠连续性及深度会恶化。此恶化反映在觉醒及阶段1睡眠增加及阶段3及4睡眠降低。

[0356] 另外,本发明化合物可用于治疗特征在于日间睡眠过多(例如发作性睡病)的睡眠障碍。作用于血清素5-HT_{2A}受体的反相激动剂可提高夜间睡眠质量,此可降低日间睡眠过多。

[0357] 因此,本发明另一方面是关于用于治疗睡眠障碍的本发明化合物的治疗用途。本发明化合物是作用于血清素5-HT_{2A}受体的强效反相激动剂且可通过促进一或多种以下情况且不改变REM睡眠有效治疗睡眠障碍:缩短入睡潜伏期(睡眠诱导指标)、减少夜间觉醒的数量、及延长δ波睡眠的时间量(睡眠质量提高及睡眠巩固的指标)。另外,作为单一疗法或与睡眠诱导剂(例如但不限于抗组织胺药)组合,本发明化合物可为有效的。

[0358] 6. 糖尿病相关病变:

[0359] 尽管高血糖是诸如糖尿病性周围神经病变(DPN)、糖尿病肾病(DN)及糖尿病视网膜病变(DR)等糖尿病并发症的最主要发病原因,但是也暗示糖尿病患者的血浆血清素浓度升高在疾病进展中起作用(皮耶拉塞克(Pietraszek, M.H.)等人,血栓形成研究(Thrombosis Res.) 1992, 66(6), 765-74;及安赛哇卡(Andrzejewska-Buczko J)等人,眼科研究(Klin Oczna.) 1996; 98(2), 101-4)。血清素据认为在血管痉挛及血小板聚集增加中起作用。微血管血流量提高能够有益于糖尿病并发症。

[0360] 卡梅伦(Cameron)及考特(Cotter)在瑙纽-施密特伯格药理学文献(Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.) 2003年6月, 367(6): 607-14中的最近研究使用5-HT_{2A}拮抗剂实验药物AT-1015及包括利坦舍林(ritanserin)及沙格雷酯(sarpogrelate)在内的其它非特异性5-HT_{2A}拮抗剂。这些研究发现,所有三种药物都能对糖尿病大鼠19.8%的坐骨神经运动传导缺陷产生显著调整(82.6-99.7%)。类似地,44.7%及14.9%的坐骨神经神经内膜血流量及隐静脉感觉传导速度降低完全被逆转。

[0361] 在单独患者研究中,针对预防糖尿病肾病发生或进展对沙格雷酯进行评价(高桥(Takahashi, T.)等人,糖尿病研究临床实践(Diabetes Res Clin Pract.) 2002年11月; 58(2): 123-9)。在历经24个月的治疗试验中,沙格雷酯显著降低尿白蛋白排泄水平。

[0362] 7. 青光眼

[0363] 局部经眼投与5-HT₂受体拮抗剂可使猴(常(Chang)等人,眼科药理学(J. Ocul Pharmacol) 1: 137-147 (1985))及人类(马斯帕斯库(Mastropasqua)等人,斯堪的纳维亚眼科学报增刊(Acta Ophthalmol Scand Suppl) 224: 24-25 (1997))的眼内压(IOP)降低,此表明可使用诸如5-HT_{2A}反相激动剂等类似化合物治疗与青光眼有关的眼高血压。已显示,5-HT₂受体拮抗剂酮色林(ketanserin)(马斯帕斯库,见上文)及沙格雷酯(竹中(Takenaka)等人,眼科学与视觉科学研究(Investig Ophthalmol Vis Sci) 36: S734 (1995))可显著降低青光眼患者的IOP。

[0364] 8. 进行性多病灶脑白质病

[0365] 进行性多病灶脑白质病(PML)是由免疫受损患者中少突胶质细胞的机会性病毒感染引起的致命性脱髓鞘疾病。病原体是JC病毒,所述JC病毒是感染成年期之前大多数群体

并在肾中引起潜伏性感染的普遍存在的乳多泡病毒。在免疫受损宿主中,所述病毒可再活化并卓有成果地感染少突胶质细胞。直至1984年,报导此病状主要在患有潜在淋巴增生性障碍的人中,因为患有AIDS的患者中4%的患者发生此病状,故此先前罕见病状现在更加普遍。患者通常存在诸如软偏瘫或视野缺损等残酷的进行性病灶神经缺陷或精神状态改变。在脑MRI上,存在一或多种白质病变;其在T2-加权像上为高信号且在T1-加权像上为低信号。不存在质量效应,且很少发生反差增强。诊断可通过脑活组织检查予以证实,通过原位杂交或免疫细胞化学展示病毒。来自CSF的JC病毒序列的聚合酶链反应扩增可无需活组织检查而证实诊断[参见,例如,安替诺丽(Antinori)等人,神经病学(Neurology)(1997)48:687-694;伯杰(Berger)及梅杰(Major),神经病学研究会(Seminars in Neurology)(1999)19:193-200;及波特吉斯(Portegies)等人,欧洲神经病学(Eur.J.Neurol.)(2004)11:297-304]。目前无有效疗法。在AIDS患者中,诊断后的存活期为约3至5个月。

[0366] JC病毒通过受体介导的网格蛋白依赖性胞吞作用进入细胞。JC病毒与人类神经胶质细胞(例如,少突胶质细胞)结合可诱导细胞内信号,其对于通过配体可诱导网格蛋白依赖性机制进入及感染甚为重要[科括波斯(Querbes)等人,病毒学(J Virology)(2004)78:250-256]。近来,显示5-HT_{2A}是人类神经胶质细胞上介导JC病毒通过网格蛋白依赖性胞吞作用感染性进入的受体[埃尔菲克(Elphick)等人,科学(Science)(2004)306:1380-1383]。包括酮色林及利坦舍林在内的5-HT_{2A}拮抗剂可抑制人类神经胶质细胞的JC病毒感染。酮色林及利坦舍林对5-HT_{2A}具有反相激动剂活性。

[0367] 已预期包括反相激动剂在内的5-HT_{2A}拮抗剂可用于治疗PML[埃尔菲克等人,科学(2004)306:1380-1383]。预见用5-HT_{2A}拮抗剂预防性治疗感染HIV的患者可防止JC病毒扩散到中枢神经系统中且防止发生PML。预见对患有PML的患者进行攻击性治疗性治疗可降低中枢神经系统中的病毒扩散并防止额外脱髓鞘事件。

[0368] 在一些实施例中,提供治疗需要所述治疗的患者进行性多病灶脑白质病的方法,其包含向所述患者投与包含本文所揭示5-HT_{2A}反相激动剂的组合物。

[0369] 9. 高血压

[0370] 已观察到血清素在血管紧张度、血管收缩及肺性高血压的调控中起重要作用(参见,杜氏(Deuchar,G.)等人,肺药理学及治疗学(Pulm.Pharmacol.Ther.)18(1):23-31.2005;及马科斯(Marcos,E.)等人,循环研究(Circ.Res.)94(9):1263-702004)。已证实酮色林(5-HT_{2A}反相激动剂)可保护对抗中暑期间的循环性休克、颅内高血压及脑缺血(参见,常(Chang,C.)等人,休克(Shock)24(4):336-3402005);及稳定自发性高血压大鼠的血压(参见,苗(Miao,C.)药理学与生理学临床实验(Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.)30(3):189-193)。已显示米安舍林(mianserin)(5-HT_{2A}反相激动剂)可在大鼠中预防DOCA-盐诱导的高血压(参见,斯尔哇(Silva,A.)欧洲药理学(Eur.J.Pharmacol.)518(2-3):152-72005)。

[0371] 10. 疼痛

[0372] 5-HT_{2A}反相激动剂也可有效治疗疼痛。已观察到沙格雷酯可在腹膜内投与后对大鼠的热诱导疼痛及在硬膜内或腹膜内投与后对大鼠的炎症性疼痛二者提供显著镇痛效果(参见,西山(Nishiyama,T.)欧洲药理学(Eur.J.Pharmacol.)516:18-22 2005)。已显示,此相同5-HT_{2A}反相激动剂在人类中可有效治疗与由椎间盘突出引起的坐骨神经痛有关的下腰

痛、下肢痛及麻木(参见,金山(Kanayama,M.)等人,神经外科学:脊柱(J.Neurosurg:Spine) 2:441-446 2005)。

[0373] 本发明的代表性方法:

[0374] 本发明的一个方面是关于调节5-HT_{2A}血清素受体活性的方法,其通过使所述受体与本文所述任何实施例的化合物或医药组合物接触实施。

[0375] 本发明的一个方面是关于治疗个体血小板聚集的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0376] 本发明的一个方面是关于治疗个体选自由下列组成的群组的适应症的方法:冠状动脉疾病、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、绞痛症、中风、及心房颤动,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0377] 本发明的一个方面是关于降低血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体中血凝块形成风险的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0378] 本发明的一个方面是关于降低患有心房颤动的个体中血凝块形成风险的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0379] 本发明的一个方面是关于治疗个体哮喘病的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0380] 本发明的一个方面是关于治疗个体哮喘病症状的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0381] 本发明的一个方面是关于治疗个体焦虑不安或其症状的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,所述个体是认知完整老年人个体。

[0382] 本发明的一个方面是关于治疗患有痴呆的个体焦虑不安或其症状的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,所述痴呆是由神经系统变性疾病引起。在一些实施例中,所述痴呆是阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病或亨廷顿氏症。在一些实施例中,所述痴呆是由侵袭血管的疾病引起。在一些实施例中,所述痴呆是由中风或多发梗塞性痴呆引起。

[0383] 本发明的一个方面是关于治疗患有至少一种选自由下列组成的群组的适应症的个体的方法:行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、器质性或NOS精神病、精神障碍、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症及NOS精神分裂症,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0384] 本发明的一个方面是关于治疗个体婴儿孤独症、亨廷顿氏舞蹈症、或缘于化学疗法或化学疗法抗体的恶心及呕吐的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0385] 本发明的一个方面是关于治疗个体精神分裂症的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的多巴胺D₂受体拮抗剂及本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

在一些实施例中,所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0386] 本发明的一个方面是关于减轻性治疗由向患有精神分裂症的个体投与氟哌啶醇所引起的精神分裂症阴性症状的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,氟哌啶醇及化合物或医药组合物是以单独剂型投与。在一些实施例中,氟哌啶醇及化合物或医药组合物是以单一剂型投与。

[0387] 本发明的一个方面是关于治疗个体睡眠障碍的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0388] 在一些实施例中,所述睡眠障碍是睡眠异常。在一些实施例中,睡眠异常选自由下列组成的群组:心理生理性失眠、睡眠状态知觉异常、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性肺泡换气不足综合症、周期性肢体运动障碍、下肢不宁综合症、睡眠卫生不良、环境性睡眠障碍、高空性失眠、适应性睡眠障碍、睡眠不足综合症、设限性睡眠障碍、入睡相关病症、夜食或夜饮综合症、催眠药物依赖性睡眠障碍、兴奋剂依赖性睡眠障碍、酒精依赖性睡眠障碍、毒素诱导性睡眠障碍、时区改变综合症(时差综合症)、轮班工作睡眠障碍、不规律的睡眠-觉醒模式、睡眠时相延迟综合症、睡眠时相提前综合症及非24小时睡眠-觉醒障碍。

[0389] 在一些实施例中,睡眠障碍是深眠状态。在一些实施例中,深眠状态选自由下列组成的群组:意识不清的唤醒、梦游症及睡眠惊恐、节律性运动障碍、睡眠惊跳、梦呓及夜间腿痛性痉挛。在一些实施例中,睡眠障碍的特征在于日间睡眠过多(例如发作性睡病)。

[0390] 在一些实施例中,睡眠障碍与医学或精神病病症有关。在一些实施例中,医学或精神病病症选自由下列组成的群组:重性精神病(psychoses)、情绪障碍、焦虑症、惊恐病、酒精中毒、脑变性病症、痴呆、帕金森症、家族致命性失眠症、睡眠相关性癫痫、睡眠期癫痫性电持续状态、睡眠相关性头痛、昏睡病、夜间心脏缺血、慢性阻塞性肺部疾病、睡眠相关性哮喘病、睡眠相关性胃食道反流、消化性溃疡、纤维织炎综合症、骨关节炎、风湿性关节炎、纤维肌痛及手术后睡眠障碍。

[0391] 本发明的一个方面是关于治疗个体糖尿病相关病症的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0392] 在一些实施例中,糖尿病相关病症是糖尿病性周围神经病变。

[0393] 在一些实施例中,糖尿病相关病症是糖尿病肾病。

[0394] 在一些实施例中,糖尿病相关病症是糖尿病视网膜病变。

[0395] 本发明的一个方面是关于治疗青光眼或具有异常眼内压的眼部其它疾病的方法。

[0396] 本发明的一个方面是关于治疗个体进行性多病灶脑白质病的方法,其包含向有需要的所述个体投与治疗有效量的本文所述任何实施例的化合物或医药组合物。

[0397] 在一些实施例中,有需要的个体患有淋巴增生性障碍。在一些实施例中,淋巴增生性障碍是白血病或淋巴瘤。在一些实施例中,白血病或淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病(Hodgkin's disease)或诸如此类。

[0398] 在一些实施例中,有需要的个体患有骨髓增生性病症。

[0399] 在一些实施例中,有需要的个体患有癌扩散。

[0400] 在一些实施例中,有需要的个体患有肉芽肿或炎症性疾病。在一些实施例中,肉芽

肿或炎症性疾病是肺结核或结节病。

[0401] 在一些实施例中,有需要的个体是免疫受损个体。在一些实施例中,免疫受损个体的细胞免疫受损。在一些实施例中,细胞免疫受损包含T-细胞免疫受损。

[0402] 在一些实施例中,有需要的个体感染有HIV。在一些实施例中,感染HIV的个体的CD4⁺细胞计数小于200/mm³。在一些实施例中,感染HIV的个体患有AIDS。在一些实施例中,感染HIV的个体患有ATDS相关综合症(ARC)。在某些实施例中,ARC定义为存在两次连续CD4⁺细胞计数低于200/mm³及以下体征或症状的至少两种:口腔毛状白斑、复发性口腔念珠菌病、在最近六个月内重量损失至少2.5kg或体重的10%、多皮区带状疱疹、连续超过14天温度在38.5℃以上或在30天时间段内超过15天温度在38.5℃以上、或在至少30天内腹泻(每天超过三次液体粪便)[参见,例如,山田(Yamada)等人,临床及诊断病毒学(Clin.Diagn.Virol.) (1993) 1:245-256]。

[0403] 在一些实施例中,有需要的个体正经历免疫抑制疗法。在一些实施例中,免疫抑制疗法包含投与免疫抑制剂[参见,例如,缪勒(Mueller),胸外科年刊(Ann Thorac Surg) (2004) 77:354-362;及克瑞格(Krieger)及艾姆若(Emre),小儿科移植(Pediatr Transplantation) (2004) 8:594-599]。在一些实施例中,免疫抑制疗法包含投与选自下列组成的群组的免疫抑制剂:皮质类固醇(例如,泼尼松(prednisone)及诸如此类)、钙神经素抑制剂(例如,环孢菌素(cyclosporine)、他罗利姆(tacrolimus)、及诸如此类)、抗增殖剂(例如,硫唑嘌呤(azathioprine)、麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil)、西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、及诸如此类)、T-细胞减少剂(例如,OKT[®]3单克隆抗体(mAb)、抗-CD3免疫毒素FN18-CRM9、阿仑珠单抗(Campath-1H)(抗-CD52)mAb、抗-CD4mAb、抗-T细胞受体mAb、及诸如此类)、抗-IL-2受体(CD25)mAb(例如,巴利昔单抗(basiliximab)、达克珠单抗(daclizumab)、及诸如此类)、共刺激抑制剂(例如,CTLA4-Ig、抗-CD154(CD40配体)mAb、及诸如此类)、脱氧精肌菌素及其类似物(例如,15-DSG、LF-08-0299、LF14-0195、及诸如此类)、来氟米特(leflunomide)及其类似物(例如,来氟米特、FK778、FK779、及诸如此类)、FTY720、抗- α -4-整联蛋白单克隆抗体、及抗-CD45RB单克隆抗体。在一些实施例中,所述免疫抑制剂及化合物或医药组合物是以单独剂型投与。在一些实施例中,所述免疫抑制剂及化合物或医药组合物是以单一剂型投与。

[0404] 在一些实施例中,有需要的个体正经历器官移植后的免疫抑制疗法。在一些实施例中,器官是肝、肾、肺、心脏或诸如此类[参见,例如,斯格(Singh)等人,移植(Transplantation) (2000) 69:467-472]。

[0405] 在一些实施例中,有需要的个体正经历对于风湿性疾病的治疗。在一些实施例中,风湿性疾病是系统性红斑狼疮或诸如此类。

[0406] 在一些实施例中,所述化合物或医药组合物抑制人类神经胶质细胞的JC病毒感染。

[0407] 本发明的一个方面涵盖制备组合物的方法,其包含将本文所述任何实施例的化合物与医药上可接受的载剂混合。

[0408] 本发明的一个方面是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途。

[0409] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途,其中所述病症是血小板聚集。

[0410] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症选自由下列组成的群组：冠状动脉疾病、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、绞痛症、中风、及心房颤动。

[0411] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是在血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体中形成血凝块。

[0412] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是在患有心房颤动的个体中形成血凝块。

[0413] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是哮喘病。

[0414] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是哮喘病症状。

[0415] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是个体的焦虑不安或其症状。在一些实施例中，所述个体是认知完整老年人个体。

[0416] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是患有痴呆的个体的焦虑不安或其症状。在一些实施例中，所述痴呆是由神经系统变性疾病引起。在一些实施例中，所述痴呆是阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病或亨廷顿氏症。在一些实施例中，所述痴呆是由侵袭血管的疾病引起。在一些实施例中，所述痴呆是由中风或多发梗塞性痴呆引起。

[0417] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，所述药剂进一步包含多巴胺D₂受体拮抗剂，其中所述病症选自由下列组成的群组：行为失常、药物所致精神病、兴奋性精神病、吉累斯·德拉图雷特综合症、躁狂性精神病、器质性或NOS精神病、精神障碍、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症及NOS精神分裂症。在一些实施例中，所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0418] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，所述药剂进一步包含多巴胺D₂受体拮抗剂，其中所述病症是婴儿孤独症、亨廷顿氏舞蹈症、或缘于化学疗法或化学疗法抗体的恶心及呕吐。在一些实施例中，所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0419] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，所述药剂进一步包含多巴胺D₂受体拮抗剂，其中所述病症是精神分裂症。在一些实施例中，所述多巴胺D₂受体拮抗剂是氟哌啶醇。

[0420] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是由投与氟哌啶醇引起的精神分裂症的阴性症状或症状。

[0421] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中氟哌啶醇及化合物或医药组合物是以单独剂型投与。

[0422] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中氟哌啶醇及化合物或医药组合物是以单一剂型投与。

[0423] 本发明的一个实施例是化合物用以生产用于治疗5-HT_{2A}相关病症的药剂的用途，其中所述病症是进行性多病灶脑白质病。

[0424] 本发明的一个方面是用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0425] 本发明的一个方面是用于通过疗法来治疗人类或动物体中本文所述5-HT_{2A}相关病症的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0426] 本发明的一个方面是用于通过疗法来治疗人类或动物体中本文所述睡眠障碍的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0427] 本发明的一个方面是用于通过疗法来治疗人类或动物体中血小板聚集的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0428] 本发明的一个方面是用于通过疗法来治疗人类或动物体中进行性多病灶脑白质病的方法中的本文所述任何实施例的化合物。

[0429] 医药组合物

[0430] 本发明的又一方面是关于包含一或多种本文所述化合物及一或多种医药上可接受的载剂的医药组合物。一些实施例是关于包含本发明化合物及医药上可接受的载剂的医药组合物。

[0431] 本发明的一些实施例包括制备医药组合物的方法,其包含将本文所揭示任何化合物实施例的至少一种化合物与医药上可接受的载剂混合。

[0432] 可通过任何适宜方法来制备调配物,一般通过将活性化合物与液体或微细固体载剂或二者以所需比例均匀混合,并随后(若需要)使所得混合物形成期望形状。

[0433] 可将诸如结合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂等常规赋形剂用在经口投与的片剂及胶囊中。用于经口投与的液体制剂可呈溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆形式。或者,所述口服制剂可呈干燥粉末形式,所述干燥粉末可在使用前用水或另一适宜液体媒剂再构成。可将诸如悬浮剂或乳化剂、非水性媒剂(包括食用油)、防腐剂、及矫味剂及着色剂等额外添加剂添加到所述液体制剂中。可在填充和密封合适小瓶或安瓿瓶之前通过将本发明化合物溶解于适宜液体媒剂中并对所述溶液进行无菌过滤来制备非经肠剂型。所述仅仅是此项技术中熟知用于制备剂型的许多合适方法中的一些实例。

[0434] 可使用所属技术领域的技术人员所熟知的技术将本发明化合物调配成医药组合物。除本文所提及载剂之外的适宜医药上可接受的载剂已为业内所习知;例如,参见雷明顿(Remington),配药科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy),第20版,2000,利普考特威廉姆斯及威肯斯(Lippincott Williams&Wilkins), (编者:根那若(Gennaro,A.R)等人)。

[0435] 虽然本发明化合物用于治疗时可采用替代使用方法以粗化学品或纯化学品形式投与,然而优选的是使所述化合物或活性成份以进一步包含医药上可接受的载剂的医药调配物或组合物形式提供。

[0436] 因此,本发明进一步提供医药调配物,其包含本发明化合物或其医药上可接受的盐或衍生物连同其一或多种医药上可接受的载剂及/或预防成份。所述载剂必须在与所述调配物其它成份相容且对其接受者不具有过度毒性的意义上是“可接受的”。

[0437] 医药调配物包括那些适于经口、直肠、鼻、局部(包括颊内和舌下)、阴道或非经肠(包括肌内、皮下和静脉内)投与或呈适于通过吸入、吹入或通过经皮贴片来投与的形式的调配物。经皮贴片通过提供以最小药物降解的有效方式吸收的药物以受控速率来施与药

物。一般来说,经皮贴片包含不可渗透的背衬层、单一压敏胶粘层和具有释放衬层的可移除保护层。所属技术领域的普通技术人员将理解并了解适合于根据技术人员的需要制造期望有效经皮贴片的技术。

[0438] 因此,本发明化合物连同常规佐剂、载剂或稀释剂可制成医药调配物及其单位剂量形式,且所述形式可以固体形式采用,例如片剂或填充胶囊;或以液体形式采用,例如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充有所述形式物质的胶囊(全部形式都用于口服)、以栓剂形式用于直肠投与;或以无菌可注射溶液形式用于非经肠(包括皮下)使用。所述医药组合物及其单位剂型可包含常规比例的常规成份,具有或不具有额外活性化合物或要素,且所述单位剂型可含有与所要采用的预计日剂量范围相称的任何适宜有效量的活性成份。

[0439] 对于经口投与而言,所述医药组合物可呈诸如片剂、胶囊、悬浮液或液体等形式。所述医药组合物优选制成含有特定量活性成份的剂量单位。所述剂量单位的实例是胶囊、片剂、粉剂、颗粒或悬浮液,其含有常规添加剂,例如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;含有粘合剂,诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;含有崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;及含有润滑剂,例如滑石粉或硬脂酸镁。所述活性成份也可作为组合物通过注射来投与,其中可使用(例如)盐水、右旋糖或水作为适宜医药上可接受的载剂。

[0440] 本发明化合物或其溶剂合物或生理功能衍生物可用作医药组合物中的活性成份,尤其作为5-HT_{2A}受体调节剂。术语“活性成份”在“医药组合物”上下文中有所定义并且意指提供主要药理学作用的医药组合物组份,其与一般认为不提供药理益处的“非活性成份”相反。

[0441] 当使用本发明化合物时剂量可在宽界限内变化,此已成惯例并为医师所了解,将在各个体病例中根据个体病状来调整。其取决于(例如)待治疗疾病的性质和严重程度、患者的病状、所用化合物或所治疗疾病状态是急性还是慢性或实施预防或是否投与除本发明化合物之外的其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括(但不限于)约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、0.001mg至约500mg、0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg、及约0.001mg至约25mg。在一天中可投与多个剂量,尤其是当认为需要相对大量(例如2、3或4个剂量)时。依据个体和由患者的医师或护理者认为合适,可能有必要自本文所述剂量向上或向下浮动。

[0442] 用于治疗所需要的活性成份、或其活性盐或衍生物的量不仅随着所选特定盐而且随着投与途径、所治疗病状的性质及患者年龄及病状变化,且将由巡诊医生或临床医生最终判断。一般来说,所属技术领域的技术人员了解如何从通常为动物模型的模型系统中获得的活体内数据外推至另一模型(例如人类)。在一些情况下,所述外推仅仅基于动物模型相较于另一个动物模型(例如哺乳动物,优选为人类)的重量,然而更常见的是所述外推并不是简单基于重量而是结合了多种因素。代表性因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗状况、疾病的严重程度、投与途径、药理学考虑因素,例如所采用特定化合物的活性、功效、药物代谢动力学和毒理学性质,是否利用了药物递送系统,或所治疗疾病状态是急性还是慢性或实施预防或是否投与除本发明化合物之外的其它活性化合物且用作药物组合的一部分。根据上文列举的多种因素来选择用本发明化合物及/或组合物治疗疾病病状的剂量方案。因此,所采用的实际剂量方案可相差很大且因此可偏离优选剂量方案,且所

属技术领域的技术人员应意识到,这些典型范围之外的剂量和剂量方案可经测试且若合适可用于本发明方法中。

[0443] 所述期望剂量可方便地以单一剂量或分开剂量以适当间隔投与,例如每天两次、三次、四次或更多次分剂量。所述分剂量自身可进一步分成(例如)许多离散松散间隔投与。尤其当认为适合投与相对大量时,可将每日剂量分成若干(例如2、3或4)部分投与。若合适,视个体习惯而定可必要地增加或减少所示的每日剂量。

[0444] 本发明化合物可以各种口服或非经肠剂型投与。对所属技术领域的技术人员来说,显然下列剂型可包含本发明化合物或本发明化合物的医药上可接受的盐作为活性组份。

[0445] 为了自本发明化合物制备医药组合物,适宜医药上可接受的载剂可选择为固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一或多种物质,它们也可充当稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或封装材料。

[0446] 在粉剂中,载剂是与微细活性组份混合的微细固体。

[0447] 在片剂中,将所述活性组份与具有必要粘合能力的载剂以适当比例混合且压缩成期望形状和尺寸。

[0448] 所述粉剂和片剂可含有不同百分量的活性化合物。粉剂或片剂中的典型量可含有0.5%至约90%的活性化合物;然而,技术人员应了解何时需要超出此范围的量。粉剂和片剂的适宜载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油及诸如此类。术语“制剂”欲包括以密封材料作为提供胶囊的载剂的活性化合物的调配物,其中含有或不含载剂的活性组份被载剂包围,并由此与其联合。类似地,还包括扁囊剂及菱形片剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和菱形片剂可用作适于经口投与的固体形式。

[0449] 为制备栓剂,首先将诸如脂肪酸甘油酯混合物或可可油等低熔点蜡熔融并通过搅拌将所述活性组份均匀分散于其中。随后将熔融均质混合物倾倒入适宜尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0450] 适于阴道投与的调配物可以阴道栓、棉塞、乳剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式提供,其除所述活性成份外还含有业内已知的合适载剂。

[0451] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。例如,可将非经肠注射液体制剂调配成存于聚乙二醇水溶液中的溶液。可根据已知技术使用适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性悬浮液或油性悬浮液。所述无菌可注射制剂也可为存于无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如存于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受媒剂和溶剂中,可采用的是水、林格氏(Ringer)溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。任何温和固定油(包括合成甘油单酯或甘油二酯)均可用于此目的。此外,可在可注射制剂中使用诸如油酸等脂肪酸。

[0452] 因此,本发明化合物可经调配用于非经肠投与(例如,通过注射,例如浓注或连续输注),并且可以单位剂型提供于安瓿瓶、预填充的注射器、小容量输液管中或于含有所添加防腐剂的多剂量容器中。所述医药组合物可采取诸如存于油性或水性媒剂中的悬浮液、

溶液或乳液等形式,且可含有诸如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂等调配剂(formulatory agent)。或者,所述活性成份可呈通过无菌固体无菌分离或从溶液冻干所获得的粉剂形式,以供在使用前与(例如)无菌无热原水等适宜媒剂组合。

[0453] 适于经口使用的水性调配物可通过将活性组份溶解或悬浮于水中并且视需要添加适宜着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0454] 适于经口使用的水性悬浮液可通过将微细活性组份分散于水及粘性材料(例如,天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它熟知悬浮剂)中来制备。

[0455] 也包括在即将使用前转化成用于经口投与的液体形式制剂的固体形式制剂。所述液体形式包括溶液、悬浮液及乳液。除活性组份外所述制剂还可含有着色剂、香料、稳定剂、缓冲剂、人造或天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂及诸如此类。

[0456] 对于局部投与至表皮来说,可将本发明化合物调配成软膏、乳剂或洗剂,或调配成经皮贴片。

[0457] 例如,可在添加适宜增稠剂及/或胶凝剂下用水性或油性基质调配软膏和乳剂。洗剂可用水性或油性基质调配且通常也含有一或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0458] 适于在口中局部投与的调配物包括菱形片剂,其在通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶的矫味基质中包含活性剂;片剂,其在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的惰性基质中包含活性成份;及漱口药,其在适宜液体载剂中包含活性成份。

[0459] 溶液或悬浮液是通过常规手段(例如用滴管、吸管或喷雾器)直接施用于鼻腔。所述调配物可以单一或多个剂型提供。在使用滴管或吸管的后一情况下,此可通过患者投与合适预定体积的溶液或悬浮液达成。在喷雾器情况下,此可通过(例如)计量雾化喷雾泵达成。

[0460] 向呼吸道投与也可借助气溶胶调配物达成,其中所述活性成份提供于具有适宜推进剂的加压包装中。如果以气溶胶形式(例如以鼻气溶胶形式或通过吸入)投与本发明化合物或包含其的医药组合物,则可使用诸如喷雾器、雾化器、泵式雾化器、吸入装置、定量吸入器或干粉吸入器等实施投与。用于作为气溶胶投与本发明化合物的医药形式可通过所属技术领域的技术人员所熟知的方法来制备。例如,对于其制备,可采用本发明化合物存于水、水/醇混合物或适宜盐水溶液中的溶液或分散液,并使用常规添加剂,例如苄醇或其它适宜防腐剂、用于增加生物利用度的吸收增强剂、增溶剂、分散剂和其它添加剂,且合适时使用常规推进剂,例如包括二氧化碳、诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等CFC;及诸如此类。所述气溶胶也可适宜地含有诸如卵磷脂等表面活性剂。可通过提供计量阀来控制药物剂量。

[0461] 在欲投与至呼吸道的调配物(包括鼻内调配物)中,所述化合物一般应具有(例如)约10微米或更小的小粒径。所述粒径可通过业内已知的手段(例如通过微粉化)获得。当需要时,可采用适于持续释放活性成份的调配物。

[0462] 或者,所述活性成份可以干粉形式提供,例如所述化合物在适宜粉末基质中形成的粉末混合物,所述粉末基质为例如乳糖、淀粉、诸如羟丙基甲基纤维素及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等淀粉衍生物。粉末载剂将在鼻腔内方便地形成凝胶。粉末组合物可以单位剂型存在,例如存在于由(例如)明胶或泡罩封装的胶囊或药筒中,所述粉末可借助吸入器自其投

与。

[0463] 所述医药制剂优选为单位剂型。在所述形式中,所述制剂可细分为含有合适量活性组份的单位剂量。所述单位剂型可为经包装制剂,所述包装含有离散量的制剂,例如,小包装片剂、胶囊及小瓶或安瓿瓶中的粉末。而且,所述单位剂型也可为其胶囊、片剂、扁囊剂或菱形片剂,或可为合适量的任何所述经包装形式。

[0464] 经口投与的片剂或胶囊和静脉内投与的液体是优选组合物。

[0465] 本发明化合物可视情况以医药上可接受的盐存在,所述盐包括自包括无机酸和有机酸在内的医药上可接受的无毒酸制备的医药上可接受的酸加成盐。代表性酸包括(但不限于)乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙二磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、亚磺酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸及诸如此类,例如那些在医药科学(Journal of Pharmaceutical Science),66,2(1977)中列举的医药上可接受的盐;其全文以引用方式并入本文中。

[0466] 所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物获得。在替代方案中,可将游离碱溶解于含有合适酸的适宜溶剂中,并通过蒸发溶剂或者以其它方式将所述盐和溶剂分离来分离盐。本发明化合物可使用所属技术领域的技术人员所习知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂合物。

[0467] 本发明的一些实施例包括制备用于“组合疗法”的医药组合物的方法,所述方法包含将本文所揭示任何化合物实施例的至少一种化合物、连同至少一种本文所述的已知药剂和医药上可接受的载剂混合。

[0468] 应注意,当所述5-HT_{2A}受体调节剂在医药组合物中用作活性成份时,其不仅欲用于人类,而且同样用于其它非人类哺乳动物。实际上,动物卫生保健领域的最新发展命令应考虑使用诸如5-HT_{2A}受体调节剂等活性剂来治疗家畜(例如,猫及狗)及其它家畜(例如,母牛、鸡、鱼等)5-HT_{2A}介导的疾病或病症。相信所属技术领域的技术人员可容易地理解所述化合物在所述场合中的效用。

[0469] 组合疗法:

[0470] 虽然本发明化合物可作为单一活性药剂(即,单一疗法)来投与,但其也可与其它药剂组合(即,组合疗法)用于治疗本文所述的疾病/病状/病症。因此,本发明的另一方面包括治疗5-HT_{2A}血清素受体相关病症的方法,其包含向需要所述治疗的个体投与治疗有效量的本发明化合物和一或多种本文所述的额外药剂。

[0471] 可与本发明化合物组合使用的适宜药剂包括其它抗血小板剂、抗血栓药或抗凝血药、抗心律不齐药、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、烟酸或烟酸类似物、腺苷或腺苷类似物、硝酸甘油或硝酸盐、促血栓溶解剂(prothrombolytic agent)、及诸如此类。包括下文所列试剂的其它药剂已为人们所熟知或所属技术领域的技术人员根据本揭示内容将容易地明白。

[0472] 本发明化合物也可与其它抗血小板剂、抗血栓药或抗凝血药组合使用,例如凝血酶抑制剂、血小板聚集抑制剂,例如阿司匹林、氯吡格雷(Plavix®)、噻氯匹定或CS-747(即,乙酸5-[2-环丙基-1-(2-氟苯基)-2-氧代基乙基]-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基酯及其活性代谢物R-9922A、(Z)-2-[1-[2-环丙基-1(S)-(2-氟苯基)-2-氧代基乙基]-4

(R)-巯基亚哌啶-3-基]乙酸)、阿昔单抗(ReoPro®)、依替巴肽(eptifibatide)(Integrilin®)、替罗非班(tirofiban)(Aggrastat®)、华法林(warfarin)、低分子量肝素(例如LOVENOX)、GPIIb/GPIIIa阻断剂;PAI-1抑制剂,例如XR-330[即,(3Z,6Z)-3-亚苄基-6-(4-甲氧基亚苄基)-1-甲基哌嗪-2,5-二酮]及T-686[即,3(E)-亚苄基-4(E)-(3,4,5-三甲氧基亚苄基)吡咯烷-2,5-二酮]; α -2-抗纤维蛋白溶酶抑制剂,例如抗- α -2-抗纤维蛋白溶酶抗体及血栓烷受体拮抗剂(例如伊非曲班(ifetroban));前列腺环素模拟物;磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,例如双嘧达莫(dipyridamole)(潘生丁®(Persantine®))或西洛他唑(cilostazol);PDE抑制剂与血栓烷受体拮抗剂/血栓烷A合成酶抑制剂(例如,吡考他胺(picotamide))组合;血清素-2-受体拮抗剂(例如酮色林);纤维蛋白原受体拮抗剂;降血脂剂,例如HMG-CoA还原酶抑制剂,例如,普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、AZ4522、及伊伐他汀(itavastatin)(Nissan/Kowa);微粒体甘油三酸酯转运蛋白抑制剂(例如揭示于美国专利第5,739,135号、第5,712,279号及第5,760,246号中者);抗高血压剂,例如血管紧张素转化酶抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)或福辛普利(fosinopril));血管紧张素-II受体拮抗剂(例如,厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)或缬沙坦(valsartan));及/或ACE/NEP抑制剂(例如,奥马曲拉(omapatrilat)及吉莫曲拉(gemopatrilat)); β -阻断剂(例如普萘洛尔(propranolol)、纳多洛尔(nadolol)及卡维地洛(carvedilol));PDE抑制剂与阿司匹林、伊非曲班、吡考他胺、酮色林、或氯吡格雷(Plavix®)及诸如此类组合。

[0473] 本发明化合物也可与(例如)用于心房颤动的抗心律不齐药组合使用,例如,胺碘酮(amiodarone)或多非利特(dofetilide)。

[0474] 本发明化合物也可与用于血脂症及动脉粥样硬化的胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、用于血脂症及动脉粥样硬化的烟酸或烟酸类似物、用于血管舒张的腺苷或腺苷类似物、用于血管舒张的硝酸甘油或硝酸盐组合使用。

[0475] 本发明化合物可与促血栓溶解剂组合使用,例如组织型纤维蛋白溶酶原激活物(天然或重组)、链激酶、瑞替普酶(reteplase)、激活酶、拉诺替普酶(lanoteplase)、尿激酶、尿激酶原、经分离的链激酶纤维蛋白溶酶原激活物复合物(ASPAC)、动物唾液腺纤维蛋白溶酶原激活物、及诸如此类。本发明化合物也可与以下药剂组合使用: β -肾上腺素能激动剂,例如沙丁胺醇(albuterol)、特布他林(terbutaline)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、比托特罗(bitolterol)、吡布特罗(pirbuterol)、或非诺特罗(fenoterol);抗胆碱药,例如异丙托溴铵(ipratropium bromide);抗炎性皮质类固醇,例如倍氯米松(beclomethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼缩松(flunisolide)或地塞米松(dexamethasone);及抗炎药,例如色甘酸(cromolyn)、奈多罗米(nedocromil)、茶碱(theophylline)、齐留通(zileuton)、扎鲁司特(zafirlukast)、孟鲁司特(montelukast)及普仑斯特(pranlukast)。

[0476] 可与本发明化合物组合使用的适宜药剂包括抗逆转录病毒药[参见,例如,图品(Turpin),抗感染疗法专家评论(Expert Rev Anti Infect Ther)(2003)1:97-128]。本发明一些实施例包括治疗本文所述进行性多病灶脑白质病的方法,其包含向需要所述治疗的

个体投与治疗有效量或剂量的本发明化合物与至少一种选自由下列组成的群组的药剂的组合：核苷逆转录酶抑制剂（例如，齐多夫定 (Retrovir[®])、拉米夫定 (Epivir[®])、双汰芝 (Combivir[®])、扎西他滨 (Hivid[®])、惠妥滋 (Videx[®])、三协唯 (Trizivir[®])、赛瑞特 (Zerit[®])、赛进 (Ziagen[®])、唯瑞德 (Vired[®])、恩曲他滨 (Emtricitabine)、DAPD、及诸如此类)、非核苷逆转录酶抑制剂（例如，维乐命 (Viramune[®])、地拉韦啉 (Rescriptor[®])、依发韦仑 (Sustiva[®])、GW687、DPC083、TMC 125、乙米韦林 (Emivirine)、卡普韦林 (Capravirine)、BMS 561390、UC-781及其它氧硫杂环己二烯羧基苯胺 (oxathiin carboxyanilide)、SJ-3366、烯基二芳基甲烷 (ADAM)、替韦拉平 (Tivirapine)、红厚壳属植物提取物 (Calanolide A)、HBV097、洛韦胺 (Loviride)、HEPT家族衍生物、TIBO衍生物、及诸如此类)、蛋白酶抑制剂（例如，复得维 (Fortovase[®])、因服雷 (Invirase[®])、诺唯 (Novir[®])、佳息患 (Crixivan[®])、泛罗赛 (Viracep[®])、氨普那韦 (Agenerase[®])、克力芝 (Kaletra[®])、阿扎那韦 (Atazanavir)、替拉那韦 (Tipranavir)、DMP450、及诸如此类)、HIV细胞相互作用抑制剂（例如，可溶性CD4、毒素偶联CD4、CD4单克隆抗体或gp120、PRO 542、硫酸葡聚糖、若苏宾 (Rersobene)、FP-23199、蓝藻菌病毒素-N (cyanovirin-N)、兹特唯 (Zintevir) (T30177、AR177)、1-菊苣酸及衍生物、及诸如此类)、共受体抑制剂配体（例如，R5、X4、经修饰配体 (R5)、经修饰配体 (X4)、及诸如此类)、共受体抑制剂X4（例如，T22、T134、ALX40-4C、AMD3100、四氮杂环十四烷 (bicyclam) 衍生物、及诸如此类)、共受体抑制剂R5（例如，TAK-779、SCH-C (SCH-351125)、SCH-D (SCH-350634)、NSC 651016、ON0药物、默克 (Merck)、及诸如此类)、融合抑制剂（例如，注射用恩夫韦肽 (Fuzeon[®]) (T-20、DP 178、恩夫韦肽 (enfuvirtide)) 特里美里斯 (trimeris)、T-1249、TMC125、及诸如此类)、整合酶抑制剂（例如，5CITEP、L731、988、L708、906、1-870、812、S-1360、及诸如此类)、NCp7核衣壳锌指抑制剂（例如，NOBA、DIBA、二噻烷、PD-161374、吡啶并烷酰基硫酯 (pyridinioalkanoyl thioesters) (PATES)、偶氮二甲酰胺 (ADA)、环状2,2二硫代双苯甲酰胺、及诸如此类)、RNA酶H抑制剂（例如，BBHN、CPHM PD-26388、及诸如此类)、Tat抑制剂（例如，显性负性突变体、Ro24-7429、Ro5-3335、及诸如此类)、Rev抑制剂（例如，显性负性突变体、来普霉素B (Leptomycin B)、PKF050-638、及诸如此类)、转录抑制剂（例如，替马拉星 (Temacrazine)、K-12及K-37、EM2487、及诸如此类)、HIV装配/成熟抑制剂（例如，CAP-1及CAP-2、及诸如此类)、及指向细胞抗-HIV靶标的药剂（例如，LB6-B275及HRM1275、Cdk9抑制剂、及诸如此类)。

[0477] 在某些实施例中，本发明化合物可与高效抗逆转录病毒疗法 (HAART) 结合使用。当抗逆转录病毒药物是以三种或四种药物组合使用时，此治疗称为HAART[参见，例如，波特吉斯 (Portegies) 等人，欧洲神经病学 (Eur. J. Neurol.) (2004) 11:297-304]。

[0478] 根据本发明，本发明化合物与药剂的组合可通过将个别活性组份全部一起或单独与如本文所述的医药上可接受的载剂、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合且作为医药组合物经口或非经口投与所得混合物来制备。当化合物或式 (Ia) 化合物的混合物以与另一种活性化合物的组合疗法投与时，每一可调配成单独医药组合物，在相同时间或不同时间给与。或者，在一些实施例中，本发明医药组合物作为单一医药组合物包含化合物或式 (Ia) 化合物

的混合物及所述药剂。

[0479] 其它效用

[0480] 本发明的另一目的是关于经放射性标记的本发明化合物,其不仅可用于放射成像而且也可用于活体外和活体内二者分析中,以用于在包括人类在内的组织样品中定位和定量所述5-HT_{2A}受体并用于通过抑制经放射性标记化合物的结合识别5-HT_{2A}受体配体。本发明的另外目的是研发新颖5-HT_{2A}受体,其分析包含所述经放射性标记的化合物。

[0481] 本发明包括经同位素标记的本发明化合物。“经同位素标记”或“经放射性标记”的化合物是那些与本文所揭示化合物相同的化合物,但实际上一或多个原子被具有与自然界中通常所发现(即天然存在的)的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子代替或取代。可纳入本发明化合物中的适宜放射性核素包括(但不限于)²H(对于氘也写作D)、³H(对于氚也写作T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。纳入本发明经放射性标记化合物中的放射性核素将取决于经放射性标记化合物的具体应用。例如,对于活体外5-HT_{2A}受体标记和竞争分析来说,纳入³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S或的化合物通常将最为有用。对于放射成像应用来说,¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br或⁷⁷Br通常将最为有用。

[0482] 应了解,“经放射性标记”或“经标记的化合物”是纳入至少一种放射性核素的式(Ia)化合物;在一些实施例中,所述放射性核素选自³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S和⁸²Br组成的群组。本发明的某些经同位素标记的化合物可用于化合物及/或底物组织分布分析中。在一些实施例中,放射性核素³H及/或¹⁴C同位素可用于这些研究中。此外,用诸如氘(即²H)等较重同位素取代可提供由较大代谢稳定性产生的某些治疗优势(例如,活体内半衰期增加或所需剂量降低)且因此在一些情况下可能优选。本发明经同位素标记的化合物一般可通过类似于上述反应图和下述实例中所揭示的那些程序通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。在下文中将讨论适用的其它合成方法。此外,应了解,表示于本发明化合物中的所有原子可以是所述原子最常见的同位素或者是较稀有的放射性同位素或非放射性同位素。

[0483] 将放射性同位素纳入有机化合物中的合成方法可适用于本发明化合物并且已为所属技术领域技术人员所习知。例如,将活性含量的氚纳入目标分子的这些合成方法如下所述:

[0484] A. 用氚气的催化还原-此程序通常产生高比活性产物且需要卤化或不饱和前体。

[0485] B. 用硼氢化钠 [³H] 还原-此程序相当经济且需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及诸如此类等还原性官能团的前体。

[0486] C. 用氢化铝锂 [³H] 还原-此程序提供几乎为理论比活性的产物。其也需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及诸如此类等还原性官能团的前体。

[0487] D. 氚气暴露标记-此程序包括使含有可交换质子的前体在适当催化剂存在下暴露于氚气中。

[0488] E. 使用碘甲烷 [³H] 进行N-甲基化-此程序通常用于通过用高比活性碘甲烷 (³H) 处理合适前体来制备O-甲基或N-甲基 (³H) 产物。此方法一般产生较高比活性,例如约70-90Ci/mmol。

[0489] 用于将活性含量的¹²⁵I纳入目标分子的合成方法包括:

[0490] A. 桑德梅尔 (Sandmeyer) 及类似反应-此程序将芳基或杂芳基胺转换成诸如四氟硼酸盐等重氮盐且随后使用 Na^{125}I 转换成经 ^{125}I 标记的化合物。代表性程序由朱 (Zhu, D.-G.) 和其合作者报导于有机化学 (J. Org. Chem.) 2002, 67, 943-948中。

[0491] B. 苯酚邻位 ^{125}I 碘化-此程序允许 ^{125}I 纳入苯酚的邻位, 如由科利尔 (Collier, T.L.) 和其合作者在经标记化合物的放射性药理学 (J. labelled Compd Radiopharm.) 1999, 42, S264-S266中所报导。

[0492] C. 芳基溴和杂芳基溴与 ^{125}I 互换-此方法通常为两步程序。第一步是使用诸如Pd催化反应[即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]或通过芳基锂或杂芳基锂在三烷基卤化锡或六烷基二锡[例如, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]的存在下将芳基溴和杂芳基溴转化成相应的三烷基锡中间体。代表性程序由巴斯 (Bas, M.-D.) 和其合作者报导于经标记化合物的放射性药理学, 2001, 44, S280-S282中。

[0493] 经放射性标记的式 (Ia) 5-HT_{2A}受体化合物可用于筛选分析以识别/评价化合物。一般来说, 可评价新合成或所识别化合物 (即, 测试化合物) 降低“经放射性标记的式 (Ia) 化合物”与所述5-HT_{2A}受体结合的能力。因此, 测试化合物与“经放射性标记的式 (Ia) 化合物”竞争与所述5-HT_{2A}受体结合的能力与其结合亲和力直接相关。

[0494] 经标记的本发明化合物与5-HT_{2A}受体结合。在一个实施例中, 所述经标记化合物的 IC_{50} 小于约500 μM , 在另一个实施例中所述经标记化合物的 IC_{50} 小于约100 μM , 在再一个实施例中所述经标记化合物的 IC_{50} 小于约10 μM , 在再一个实施例中所述经标记化合物的 IC_{50} 小于约1 μM , 且在又一个实施例中所述经标记化合物的 IC_{50} 小于约0.1 μM 。

[0495] 尤其是基于本揭示内容, 所属技术领域的技术人员将易知所揭示受体和方法的其它用途。

[0496] 应认识到, 本发明方法的步骤不需要实施任何特定次数或以任何特定顺序实施。在验证本发明以下实例之后, 所属技术领域的技术人员将易知本发明的其它目的、优势和新颖特征, 所述实例仅为说明性实例而非限制性实例。

[0497] 实例

[0498] 实例1: 本发明化合物的合成。

[0499] 本发明化合物的例示性合成显示于图1至8中, 其中所用符号在整篇此揭示内容中具有相同定义。

[0500] 通过以下实例进一步阐释本发明化合物及其合成。提供以下实例用以进一步界定本发明, 然而, 并非将本发明限于这些实例的细节。在本文上文和下文中所阐述的化合物是根据CS Chem Draw Ultra 7.0.1版或AutoNom 2000命名。在某些情况下使用通用名且应了解, 所属技术领域的技术人员应认识这些通用名。

[0501] 化学性质: 质子核磁共振 (^1H NMR) 谱是在配有4核自动变换探针和z-梯度的Varian Mercury Vx-400或配有QNP (Quad核探针) 或BBI (宽带反向探针) 和z-梯度的Bruker Avance-400上记录。化学位移以百万份数 (ppm) 给出, 其中残余溶剂信号用作参考。使用如下NMR缩写: s = 单峰、d = 二重峰、dd = 二重峰的二重峰、ddd = 二重峰的二重峰的二重峰、dt = 三重峰的二重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、br = 宽峰。使用艾姆瑞斯合成仪 (Emrys Synthesizer) (个人化学 (Personal Chemistry) 公司) 进行微波辐照。在硅胶60F₂₅₄ (默克) 上实施薄层色谱法 (TLC), 在PK6F硅胶60A 1mm板 (沃特曼 (Whatman)) 上实施制备型

薄层色谱法(制备型TLC),并使用0.063-0.200mm的硅胶(Kieselgel) 60(默克)在硅胶柱上实施管柱色谱法。在步琪(Buchi)旋转蒸发仪上于减压下实施蒸发。钯过滤期间使用硅藻土545®。

[0502] LCMS谱:1)PC:HPLC-泵:LC-10AD VP,岛津(Shimadzu)公司;HPLC系统控制器:SC1-10A VP,岛津公司;UV-检测器:SPD-10A VP,岛津公司;自动取样器:CTC HTS,PAL,利普科学(Leap Scientific);质谱仪:配有涡轮离子喷雾源(Turbo Ion Spray source)的API 150EX,AB/MDS Sciex;软件:Analyst 1.2.2)Mac:HPLC-泵:LC-8A VP,岛津公司;HPLC系统控制器:SC1-10A VP,岛津公司;

[0503] UV-检测器:SPD-10A VP,岛津公司;自动取样器:215液体处理器,吉尔森(Gilson)公司;质谱仪:装有涡轮离子喷雾源的API 150EX,AB/MDS Sciex;软件:Masschrom1.5.2。

[0504] 实例1.1:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物45)。

[0505] 向N-(4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.050g,99.5 μ mol)存于DMA(3mL)中的溶液中添加1-甲基-哌啶-4-基胺(17.0mg,149 μ mol)及N,N-二异丙基乙胺(34.7 μ L,199 μ mol)。将反应混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热30分钟,随后通过制备型HPLC纯化。收集对应流份并冻干以提供白色固体状标题化合物的二TFA盐(吸水性),产率为40.1%。LCMS m/z (%) = 536 (M+H, ³⁵Cl,100), 538 (M+H, ³⁷Cl,43)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.56(s,1H),9.11-8.92(m,2H),8.31-8.24(m,2H),8.01-7.95(m,2H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.73(d,J=2.6Hz,1H),7.71(s,1H),7.31(d,J=9.1Hz,1H),4.37-4.23(m,2H),3.69(s,3H),3.42-3.05(m,4H),2.93-2.80(m,2H),2.78(s,3H),2.18-2.07(m,2H),1.99-1.82(m,1H),1.71-1.58(m,2H)。

[0506] 实例1.2:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物61)。

[0507] 将N-(4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.050g,99.5 μ mol)、四氢吡喃-4-基胺(15.1mg,149 μ mol)及N,N-二异丙基乙胺(34.7 μ L,199 μ mol)存于DMA(3mL)中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热30分钟,随后通过制备型HPLC纯化。收集对应流份并冻干以提供白色固体状标题化合物的TFA盐(吸水性),产率为66.7%。LCMS m/z (%) = 523 (M+H, ³⁵Cl,100), 525 (M+H, ³⁷Cl,40)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.55(s,1H),8.79-8.61(m,2H),8.29-8.26(m,2H),7.99-7.96(m,2H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.71(d,J=2.6Hz,1H),7.69(s,1H),7.31(d,J=9.1Hz,1H),4.39-4.22(m,2H),3.91-3.82(m,2H),3.68(s,3H),3.41-3.29(m,1H),3.22-3.05(m,4H),1.85-1.73(m,2H),1.51-1.32(m,2H)。

[0508] 实例1.3:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物78)。

[0509] 向N-(4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.100g,199 μ mol)存于DMA(3mL)中的溶液中添加1-甲基哌啶-4-醇(34.4mg,298 μ mol)及N,N-二异丙基乙胺(69.5 μ L,398 μ mol)。将反应混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热30分钟,随后通过制备型HPLC纯化。收集对应流份并冻干以提供白色固体状标题化合物的TFA盐,产率为35.5%。LCMS m/z (%) = 537 (M+H, ³⁵Cl,100), 539 (M+H, ³⁷Cl,

40)。

[0510] 实例1.4:制备3-甲氧基-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物72)。

[0511] 将N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(14.5mg, 81.9 μ mol)、3-溴-1,1,1-三氟丙烷(30mg, 81.9 μ mol)及三乙胺(34.2 μ L, 246 μ mol)存于DMF中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热1小时。通过HPLC纯化粗产物。收集适当流份并冻干以提供褐色固体状标题化合物,产率为2.3%。LCMS m/z (%) = 463 (M+H, 100)。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 2.6 (m, 2H) 3.2 (dd, J = 15.4, 7.8Hz, 2H) 3.5 (m, 2H) 3.8 (s, 3H) 3.9 (s, 3H) 4.4 (m, 2H) 6.4 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.2 (dd, J = 8.6, 3.5Hz, 1H) 7.3 (d, J = 9.1Hz, 1H) 7.4 (t, J = 8.1Hz, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.6 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.7 (d, J = 2.5Hz, 1H) 7.9 (dd, J = 9.1, 2.5Hz, 1H)。

[0512] 实例1.5:制备N-[4-[2-(3-氰基-丙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物80)。

[0513] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到白色固体,产率为15.9%。LCMS m/z (%) = 434 (M+H, 100)。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 1.8 (m, 2H) 2.4 (t, J = 7.1Hz, 2H) 2.9 (m, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.7 (s, 3H) 3.8 (s, 3H) 4.1 (m, 1H) 4.2 (m, 2H) 6.3 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.0 (dd, J = 8.1, 2.5Hz, 1H) 7.1 (d, J = 9.1Hz, 1H) 7.3 (t, J = 8.1Hz, 1H) 7.4 (m, 2H) 7.5 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.6 (d, J = 2.5Hz, 1H) 7.7 (dd, J = 9.1, 2.5Hz, 1H)。

[0514] 实例1.6:制备N-[4-[2-(氰基甲基-氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物33)。

[0515] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到黄色油状物,产率为16.1%。LCMS m/z = 406 (M+H)。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 3.5 (m, 2H) 3.8 (s, 3H) 3.9 (s, 3H) 4.0 (s, 2H) 4.3 (m, 2H) 6.4 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.2 (dd, J = 7.8, 3.3Hz, 1H) 7.2 (d, J = 9.1Hz, 1H) 7.4 (t, J = 7.8Hz, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.6 (d, J = 2.0Hz, 1H) 7.7 (d, J = 2.5Hz, 1H) 7.9 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H)。

[0516] 实例1.7:制备N-[4-[2-(2-氰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物70)。

[0517] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到黄色油状物,产率为4.72%。LCMS m/z (%) = 420 (M+H, 100)。

[0518] 实例1.8:制备N-[4-[2-(2-甲磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物4)。

[0519] 将甲磺酸2-(甲基磺酰基)乙酯(16.6mg, 81.9 μ mol)与N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(30mg, 81.9 μ mol)存于DMF中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热1小时。通过HPLC纯化粗产物。收集适当流份并冻干以提供黄色固体状标题化合物,产率为18.5%。LCMS m/z (%) = 473 (M+H, 100)。

[0520] 实例1.9:制备N-[4-[2-(2,2-二氟-丙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物10)。

[0521] 以与实例1.8中所述类似的方式制备标题化合物以得到黄色油状物,产率为5.63%。LCMS m/z (%) = 445 (M+H, 100)。

[0522] 实例1.10:制备N-[4-(2-亚氨代乙酰基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物21)。

[0523] 将N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(30mg, 81.9 μ mol)、乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(12.1mg, 98.2 μ mol)及三乙胺(22.8 μ l, 164 μ mol)存于二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并通过HPLC纯化粗产物。收集适当流份并冻干以提供白色固体标题化合物,产率为7.01%。LCMS m/z (%) = 408 (M+H, 100)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 2.2 (s, 2H) 2.7 (s, 3H) 3.0 (s, 1H) 3.6 (t, J=5.1Hz, 2H) 3.7 (s, 3H) 3.9 (s, 3H) 4.2 (t, J=5.1Hz, 2H) 6.3 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.2 (dd, J=7.3, 2.8Hz, 1H) 7.2 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.4 (t, J=7.8Hz, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.6 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.7 (d, J=3.0Hz, 1H) 7.8 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H)。

[0524] 实例1.11:制备N-[4-(2-胍基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物44)。

[0525] 将N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(30mg, 81.87 μ mol)、1,3-二-boc-2-(三氟甲基磺酰基)胍(38.45mg, 98.25 μ mol)及三乙胺(22.82 μ L, 163.7 μ mol)存于DCM中的混合物在室温下搅拌5小时。随后向所述混合物中添加TFA(6.308 μ L, 81.87 μ mol)并将混合物搅拌过夜。通过管柱色谱法纯化粗产物以提供褐色油状标题化合物,产率为49.43%。LCMS m/z (%) = 409 (M+H, 100)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 3.5 (t, J=5.1Hz, 2H) 3.7 (s, 3H) 3.9 (s, 3H) 4.1 (t, J=5.1Hz, 2H) 6.3 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.1 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.2 (d, J=9.1Hz, 1H) 7.4 (t, J=7.8Hz, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.5 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.6 (d, J=3.0Hz, 1H) 7.8 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H)。

[0526] 实例1.12:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-2-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺(化合物56)。

[0527] 步骤A:制备N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氟-4-甲氧基苯甲酰胺。

[0528] 将2-氟-4-甲氧基苯甲酸(92.8mg, 545 μ mol)、2-(4-氨基-2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(200mg, 545 μ mol)、HATU(207mg, 545 μ mol)及三乙胺(76.0 μ L, 545 μ mol)存于二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层分离、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。向粗产物中添加2M HCl(5当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并获得黄色油状标题化合物。LCMS m/z (%) = 419 (M+H, ³⁵Cl, 100), 421 (M+H, ³⁷Cl, 40)。

[0529] 步骤B:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-2-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺(化合物56)。

[0530] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到黄色固体,产率为2.85%。LCMS m/z (%) = 515 (M+H, ³⁵Cl, 100), 517 (M+H, ³⁷Cl, 31)。

[0531] 实例1.13:制备5-甲基-异噁唑-3-甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺(化合物1)。

[0532] 步骤A:制备N-(4-(2-氨基乙氧基)-3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺。

[0533] 以与实例1.12中所述类似的方式制备标题化合物,步骤A。LCMS m/z (%) = 376 (M+

H, ^{35}Cl , 100), 378 (M+H, ^{37}Cl , 28)。

[0534] 步骤B: 制备5-甲基-异噁唑-3-甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺(化合物1)。

[0535] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到褐色油状物, 产率为2.79%。LCMSm/z=472 (M+H)。

[0536] 实例1.14: 制备5-甲基-异噁唑-3-甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺(化合物8)。

[0537] 以与实例1.8中所述类似的方式制备标题化合物以得到褐色油状物, 产率为1.3%。LCMSm/z (%) = 482 (M+H, 100)。

[0538] 实例1.15: 制备3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物77)。

[0539] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到褐色油状物, 产率为5.2%。LCMSm/z (%) = 451 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 2.6 (m, 2H) 3-2 (m, 2H) 3.5 (m, 2H) 3.8 (s, 3H) 4.4 (m, 2H) 6.4 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.3 (d, J=9.1Hz, 1H) 7.4 (m, 1H) 7.6 (m, 2H) 7.7 (m, 2H) 7.8 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.9 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H)。

[0540] 实例1.16: 制备N-[4-[2-(2-氰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物16)。

[0541] 以与实例1.4中所述类似的方式制备标题化合物以得到黄色油状物, 产率为2.85%。LCMS m/z (%) = 408 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 2.8 (t, J=6.8Hz, 2H) 3.2 (t, J=7.1Hz, 2H) 3.5 (m, 2H) 3.8 (s, 3H) 4.4 (m, 2H) 6.4 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.3 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.4 (m, 1H) 7.6 (m, 1H) 7.6 (t, J=2.3Hz, 1H) 7.7 (m, 2H) 7.8 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.9 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H)。

[0542] 实例1.17: 制备3-氟-N-[4-[2-(2-甲磺酰基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物28)。

[0543] 以与实例1.8中所述类似的方式制备标题化合物以得到褐色油状物, 产率为9.4%。LCMSm/z (%) = 461 (M+H, 100)。

[0544] 实例1.18: 制备2,4-二氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物19)。

[0545] 在厚壁密封管中, 向N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺(0.050g, 0.12mmol) 存于N,N-二甲基乙酰胺(2.0mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.040mL, 0.23mmol) 及4-氨基四氢吡喃(0.032mL, 0.32mmol)。将溶液在微波辐照下于120℃下加热1h。浓缩溶液并通过RP-HPLC纯化。冻干提供褐色固体状TFA盐(0.039g, 59%)。LCMSm/z (%) = 457 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 7.81 (dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.84 (dd, J=4.0, 11.4Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H)。

[0546] 实例1.19: 制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物22)。

[0547] 将4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-氟-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.035g,0.061mmol)存于4M HCl(存于二噁烷(2.2mL)中)中的溶液在旋转搅拌器上振荡3小时。浓缩反应并通过RP-HPLC纯化。冻干提供灰白色固体状TFA盐(0.021g,48%)。LCMS m/z (%) = 472 (M+H, ^{35}Cl , 100), 474 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=2.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.47 (dt, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.05 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

[0548] 实例1.20:制备4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物23)。

[0549] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供黄色固体,产率为59%。LCMS m/z (%) = 622 (M+H, ^{35}Cl , 100), 624 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.97 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=2.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.86-2.70 (m, 4H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06-0.96 (m, 2H)。

[0550] 实例1.21:制备4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物24)。

[0551] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐,产率为37%。LCMS m/z (%) = 584 (M+H, ^{35}Cl , 100), 586 (M+H, ^{37}Cl , 26)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7, 8.9\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29-1.20 (m, 4H)。

[0552] 实例1.22:制备2,4-二氟-N-[4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物27)。

[0553] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐,产率为36%。LCMS m/z (%) = 470 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=2.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.66 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.35 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-2.74 (m, 9H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H)。

[0554] 实例1.23:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物32)。

[0555] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供白色固体状TFA盐,产率为99%。LCMS m/z (%) = 484 (M+H, ^{35}Cl , 100), 486 (M+H, ^{37}Cl , 43)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=2.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=1.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.04 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

[0556] 实例1.24:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物34)。

[0557] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐,产率为28%。LCMSm/z(%)=486(M+H,³⁵Cl,100),488(M+H,³⁷Cl,38)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.40(s,1H),7.96(dd,J=2.6,9.0Hz,2H),7.82(d,J=7.9Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.74(d,J=2.6Hz,1H),7.65-7.57(m,1H),7.47(dt,J=2.7,8.4Hz,1H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),4.36-4.22(m,2H),3.69(s,3H),3.54-3.42(m,3H),3.21-3.08(m,1H),2.91-2.73(m,4H),2.11(d,J=12.7Hz,2H),2.00-1.82(m,2H),1.73-1.56(m,2H)。

[0558] 实例1.25:制备4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸乙基酯(化合物39)。

[0559] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供黄色油状物,产率为70%。LCMSm/z(%)=594(M+H,³⁵Cl,100),596(M+H,³⁷Cl,45)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.49(s,1H),8.29(bs,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.90(dd,J=2.6,9.0Hz,1H),7.79(t,J=6.2Hz,1H),7.69(d,J=2.7Hz,1H),7.63(s,1H),7.25(d,J=9.1Hz,1H),4.09(q,J=5.3Hz,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.84-3.76(m,2H),3.67(s,3H),2.78-2.76(m,4H),1.74-1.50(m,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H),1.08-0.98(m,2H)。

[0560] 实例1.26:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物41)。

[0561] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供茶色固体状TFA盐,产率为27%。LCMSm/z(%)=498(M+H,³⁵Cl,100),500(M+H,³⁷Cl,51)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),7.97(dd,J=2.7,9.0Hz,1H),7.73(d,J=2.6Hz,1H),7.71(s,1H),7.55(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.47(m,2H),7.29(d,J=9.2Hz,1H),7.17(dd,J=2.6,8.2Hz,1H),4.34-4.20(m,2H),3.83(s,3H),3.68(s,3H),3.22-3.10(m,1H),2.90-2.73(m,4H),2.55-2.45(m,3H),2.15-2.08(m,2H),2.00-1.75(m,2H),1.71-1.50(m,2H)。

[0562] 实例1.27:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(R)-6-氧代-哌啶-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物49)。

[0563] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐,产率为8%。LCMSm/z(%)=498(M+H,³⁵Cl,100),500(M+H,³⁷Cl,40)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),7.96(dd,J=2.7,9.1Hz,1H),7.78-7.69(m,1H),7.68-7.64(m,1H),7.56-7.51(m,1H),7.50-7.46(m,1H),7.44(dd,J=2.3,7.9Hz,1H),7.28(d,J=9.1Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),4.36-4.24(m,1H),4.12-4.02(m,1H),3.82(s,3H),3.78-3.48(m,2H),3.66(s,3H),3.20-3.10(m,1H),2.96-2.80(m,2H),2.11-2.10(m,1H),1.30-1.18(m,3H)。

[0564] 实例1.28:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物51)。

[0565] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐,产率为69%。LCMS=473(M+H,³⁵Cl,100),475(M+H,³⁷Cl,19)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.40(s,1H),7.97(dd,J=2.6,9.0Hz,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.77(dt,J=2.2,9.9Hz,1H),7.72(d,J=2.6Hz,1H),7.70(s,1H),7.64-7.57(m,1H),7.46(dt,J=2.7,8.8Hz,1H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),4.36-4.23(m,2H),3.86(dd,J=4.0,11.4Hz,2H),3.68(s,3H),3.40-

3.30 (m, 1H), 3.23–3.05 (m, 4H), 1.79 (d, J=9.6Hz, 2H), 1.50–1.35 (m, 2H)。

[0566] 实例1.29: 制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物53)。

[0567] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐, 产率为32%。LCMS m/z (%) = 485 (M+H, ^{35}Cl , 100), 487 (M+H, ^{37}Cl , 36)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.7, 9.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.6, 8.1Hz, 1H), 4.35–4.22 (m, 2H), 3.87 (dd, J=4.0, 11.6Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.40–3.14 (m, 2H), 3.25–3.14 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.48–1.35 (m, 2H)。

[0568] 实例1.30: 制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(哌啶-4-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物60)。

[0569] 以与实例1.19中所述类似的方式制备标题化合物以提供茶色固体状HCl盐, 产率为99%。LCMS m/z (%) = 522 (M+H, ^{35}Cl , 100), 524 (M+H, ^{37}Cl , 42)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.34–8.26 (m, 2H), 8.10–7.94 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.44–4.30 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.74–3.64 (m, 2H), 3.37–3.27 (m, 2H), 3.21–3.10 (m, 1H), 2.86–2.70 (m, 2H), 2.09 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H)。

[0570] 实例1.31: 制备4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-氟-苯甲酰基氨基)-苯氧基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物64)。

[0571] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐, 产率为46%。LCMS m/z (%) = 572 (M+H, ^{35}Cl , 100), 574 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.6, 9.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.47 (dt, J=2.6, 8.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.02–3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41–3.31 (m, 2H), 3.13–3.02 (m, 1H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30–1.29 (m, 4H)。

[0572] 实例1.32: 制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物68)。

[0573] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体, 产率为14%。LCMS m/z (%) = 402 (M+H, ^{35}Cl , 100), 404 (M+H, ^{37}Cl , 33)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.88 (dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 4.11–4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.70–3.62 (m, 2H)。

[0574] 实例1.33: 制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物71)。

[0575] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供橙色固体, 产率为41%。LCMS m/z (%) = 499 (M+H, ^{35}Cl , 100), 451 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.50–7.48 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 5.16–4.92 (m, 1H), 4.55–4.46 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86–3.64 (m, 2H), 3.66

(s, 3H), 3.50–3.12 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 1.98–1.49 (m, 4H)。

[0576] 实例1.34: 制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物73)。

[0577] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐, 产率为87%。LCMSm/z (%) = 487 (M+H, ³⁵Cl, 100), 489 (M+H, ³⁷Cl, 47)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.41 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.46 (dt, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 5.20–4.92 (m, 1H), 4.56–4.45 (m, 2H), 3.86–3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48–3.13 (m, 4H), 3.01–2.90 (m, 3H), 1.98–1.50 (m, 4H)。

[0578] 实例1.35: 制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物76)。

[0579] 以与实例1.18中所述类似的方式制备标题化合物以提供灰白色固体状TFA盐。LCMSm/z (%) = 390 (M+H, ³⁵Cl, 100), 392 (M+H, ³⁷Cl, 33)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.32 (s, 1H), 7.89 (dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.45 (dt, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.12–4.00 (m, 2H), 3.71–3.63 (m, 2H), 3.68 (s, 3H)。

[0580] 实例1.36: 制备N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物59)。

[0581] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(0.500g, 1.07mmol)、乙醇胺(0.0969mL, 1.60mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.372mL, 2.14mmol)存于3.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐, 产率为65%。LCMSm/z = 449 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.56 (s, 1H), 8.16 (d, J₁=8.08Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.89Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.24 (t, J=5.56Hz, 1H), 4.32 (t, J=5.80Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (q, J=10.61Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.50Hz, 2H), 2.85 (t, J=5.50Hz, 2H)。

[0582] 实例1.37: N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物3)。

[0583] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.400g, 0.8mmol)、乙醇胺(0.07mL, 1mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.3mL, 2mmol)存于3.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐, 产率为52%。LCMSm/z (%) = 482 (M+H, ³⁵Cl, 100), 484 (M+H, ³⁷Cl, 40)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.61 (s, 1H), 8.27–8.32 (m, 2H), 7.94–8.00 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.71Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.78Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (d, J=9.09Hz, 1H), 5.24 (t, J=4.80Hz, 1H), 4.27–4.41 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.52–3.59 (m, 2H), 3.29 (t, J=5.56Hz, 2H), 2.82–2.88 (m, 2H)。

[0584] 实例1.38: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物12)。

[0585] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.0900g,0.179mmol)、乙胺(0.0155mL,0.269mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL,0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为88%。LCMS m/z (%) = 467 (M+H, ^{35}Cl , 100), 469 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.23-8.36 (m, 2H), 7.90-8.05 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 1H), 7.73 (d, J=2.78Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, J=9.09Hz, 1H), 4.18-4.39 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (t, J=5.81Hz, 2H), 2.75-2.91 (m, 2H), 1.05 (t, J=6.57Hz, 3H)。

[0586] 实例1.39:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物15)。

[0587] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g,0.179mmol)、2-甲氧基乙胺(0.0202mL,0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL,0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为91%。LCMS m/z (%) = 498 (M+H, ^{35}Cl , 100), 500 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.23-8.32 (m, 2H), 7.93-8.02 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.29 (d, J=9.09Hz, 1H), 4.21-4.40 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.06Hz, 1H)。

[0588] 实例1.40:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物18)。

[0589] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g,0.179mmol)、叔戊基胺(0.0314mL,0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL,0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为27%。LCMS m/z (%) = 509 (M+H, ^{35}Cl , 100), 511 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.22-8.33 (m, 3H), 7.94-8.02 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.71Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.09Hz, 1H), 4.15-4.36 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 3H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 1.52 (q, J=7.58Hz, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.80 (t, J=7.45Hz, 3H)。

[0590] 实例1.41:制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-异丁基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物31)。

[0591] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g,0.179mmol)、异丁基胺(0.0196mL,0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL,0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为76%。LCMS m/z (%) = 495 (M+H, ^{35}Cl , 100), 497 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.23-8.32 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.71Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29

(d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.39 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.61. (d, $J=3.28\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.89 (m, 1H), 0.86 (dd, $J=6.69, 1.89\text{Hz}$, 6H)。

[0592] 实例1.42:制备N-[4-(2-苄基氨基-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物36)。

[0593] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g, 0.179mmol)、苄胺(0.0293mL, 0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL, 0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为74%。LCMS m/z (%) = 530 (M+H, ^{35}Cl , 100), 532 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.98-9.05 (m, 1H), 8.22-8.33 (m, 2H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.80 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.43 (m, 2H), 4.02 (dd, $J=15.92\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H)。

[0594] 实例1.43:制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-环丙基氨基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物47)。

[0595] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g, 0.179mmol)、环丙基胺(0.0186mL, 0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL, 0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为84%。LCMS m/z (%) = 480 (M+H, ^{35}Cl , 100), 482 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.75-8.90 (m, 1H), 8.23-8.32 (m, 2H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.80 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.40 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.34-3.45 (m, 2H), 0.56-0.78 (m, 4H)。

[0596] 实例1.44:制备N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物58)。

[0597] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.090g, 0.179mmol)、2-氟乙胺盐酸盐(0.03g, 0.269mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL, 0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为25%。LCMS m/z (%) = 485 (M+H, ^{35}Cl , 100), 487 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.21-8.33 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.80 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.31 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.56 (t, $J=4.67\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.41 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.08-3.26 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H)。

[0598] 实例1.45:制备N-[4-[2-(氨甲酰基甲基-氨基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物29)。

[0599] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.0900g, 0.179mmol)、甘氨酸(0.0297g, 0.269mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.0624mL, 0.358mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃

下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为65%。LCMS m/z (%) = 496 (M+H, ^{35}Cl , 100), 498 (M+H, ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.23–8.32 (m, 2H), 7.91–8.01 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.83Hz, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.72 (d, J = 2.53Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J = 9.09Hz, 1H), 4.21–4.37 (m, 2H), 3.63–3.70 (m, 5H), 1.20–1.29 (m, 2H)。

[0600] 实例1.46:制备2,4-二氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物13)。

[0601] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺(0.100g, 0.2292mmol)、乙醇胺(0.0138mL, 0.2292mmol)及碳酸钾(0.06366g, 0.4585mmol)存于2.0mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在120℃下加热30分钟。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供标题化合物的TFA盐,产率为47%。LCMS m/z = 417 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 7.70–7.84 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.53Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.02Hz, 1H), 7.40–7.47 (m, 1H), 7.17–7.28 (m, 2H), 6.32 (d, J = 1.77Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.18Hz, 2H), 3.68 (s, 5H), 3.50–3.56 (m, 2H), 3.26–3.36 (m, 2H), 2.85 (s, 2H)。

[0602] 实例1.47:制备3-氟-N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物69)。

[0603] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(0.2770g, 0.66227mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.23071mL, 1.3245mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为37%。LCMS m/z = 399 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.97, 2.65Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.73–7.79 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.53Hz, 1H), 7.56–7.64 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.77Hz, 1H), 7.43–7.50 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.84Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.35, 1H), 4.28 (t, J = 5.31Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50–3.57 (m, 2H), 3.27–3.37 (m, 2H), 2.79–2.92 (m, 2H)。

[0604] 实例1.48:制备N-[4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物43)。

[0605] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(0.700g, 1.627mmol)、乙醇胺(0.1476mL, 2.440mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.5682mL, 3.254mmol)存于10mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为43%。LCMS m/z = 411 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.83–2.89 (m, 2H), 3.27–3.37 (m, 2H), 3.50–3.57 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.28 (t, J = 5.31Hz, 2H), 6.32 (d, J = 2.35Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.47, 1.89Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.84Hz, 1H), 7.43–7.50 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.77Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.64Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.97, 2.65Hz, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0606] 实例1.49:制备环丙烷甲酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-酰胺(化合物65)。

[0607] 将环丙烷甲酸[4-(2-溴-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺(0.2500g, 0.6271mmol)、乙醇胺(0.03785mL, 0.6271mmol)及N,N-二异丙基胺(0.2184mL, 1.254mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在150℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为75%。LCMS $m/z=380$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 4.16-4.36 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.49-3.56 (m, 4H), 3.28-3.30 (m, 2H), 2.85 (d, $J=1.01\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 0.79 (d, $J=6.32\text{Hz}$, 4H)。

[0608] 实例1.50:制备3-甲氧基-N-[4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物38)。

[0609] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0660g, 0.15338mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.080366mL, 0.46015mmol)及2-甲氧基乙胺(0.020094mL, 0.23007mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为92%。LCMS $m/z=425$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.58 (m, 4H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.33 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J=5.31\text{Hz}$, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H)。

[0610] 实例1.51:制备N-[4-[2-(2-乙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物55)。

[0611] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0644g, 0.1497mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.07842mL, 0.4490mmol)及2-乙氧基乙胺(0.01334g, 0.1497mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为85%。LCMS $m/z=439$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.22 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.08, 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J=5.31\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.29-3.37 (m, 2H), 2.96 (br. s., 2H), 1.14 (t, $J=6.95\text{Hz}$, 3H)。

[0612] 实例1.52:制备N-[4-[2-(2-异丙氧基-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物63)。

[0613] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.06650g, 0.1545mmol)、2-氨基乙基异丙基醚(0.01594g, 0.1545mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.08098mL, 0.4636mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为69%。LCMS $m/z=453$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.59 (m, 4H), 7.22 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.32 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.27-3.38 (m,

2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.06Hz, 6H)。

[0614] 实例1.53: 制备N-[4-(2-叔丁基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物66)。

[0615] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0593g, 0.1378mmol)、叔丁胺(0.01461mL, 0.1378mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.07221mL, 0.4134mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐, 产率为89%。LCMS m/z = 453 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.97, 2.65Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 4H), 7.23 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.08, 2.53Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.77Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.05Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (d, J=5.81Hz, 2H), 1.21 (s, 9H)。

[0616] 实例1.54: 制备N-[4-(2-异丙基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物74)。

[0617] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0557g, 0.1294mmol)、异丙基胺(0.01109mL, 0.1294mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.06782mL, 0.3883mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐, 产率为84%。LCMS m/z = 409 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.89 (dd, J=9.09, 2.53Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.34, 2.53Hz, 1H), 6.34 (d, J=1.77Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.18Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.32Hz, 6H)。

[0618] 实例1.55: 制备3-甲氧基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-丙基氨基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物79)。

[0619] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0510g, 0.1185mmol)、正丙胺(0.009744mL, 0.1185mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.06210mL, 0.3556mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐, 产率为69%。LCMS m/z = 409 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 2H), 7.89 (dd, J=9.09, 2.53Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.41-7.57 (m, 4H), 7.22 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.33 (d, J=2.02Hz, 1H), 4.26 (t, J=5.05Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.24-3.36 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 2H), 1.41-1.57 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.45Hz, 3H)。

[0620] 实例1.56: 制备N-[4-(2-丁基氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物26)。

[0621] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0610g, 0.1418mmol)、正丁胺(0.01401mL, 0.1418mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.07428mL, 0.4253mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以

提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为97%。LCMS $m/z=423$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.57 (m, 4H), 7.23 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.34, 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 4.26 (t, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.23–3.35 (m, 2H), 2.77 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 1.39–1.52 (m, 2H), 1.17–1.30 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H)。

[0622] 实例1.57:制备N-[4-[2-(2-氟-乙基氨基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物37)。

[0623] 将N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(0.0645g, 0.14990mmol)、2-氟乙胺(0.014182g, 0.22485mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.07850mL, 0.44969mmol)存于1mL DMA中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在160℃下加热0.5小时。将反应混合物用DMSO稀释并通过制备型HPLC纯化。收集适当流份并冻干以提供半固体状标题化合物的TFA盐,产率为62%。LCMS $m/z=413$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.60 (m, 4H), 7.10–7.29 (m, 2H), 6.33 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 4.47–4.73 (m, 2H), 4.28 (t, $J=5.31\text{Hz}$, 2H), 3.79–3.86 (m, 3H), 3.63–3.72 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.20 (s, 2H)。

[0624] 实例1.58:制备2-(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯氧基)乙酸(化合物50)。

[0625] 步骤A:制备2-(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯氧基)乙酸叔丁基酯。

[0626] 向N-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.396g, 1.00mmol)及碳酸钾(0.207g, 1.50mmol)存于丙酮(10mL)中的溶液中添加溴乙酸叔丁基酯(0.215g, 1.10mmol)。将反应在65℃下搅拌1小时并随后冷却至室温并分配于乙酸乙酯与水之间。将有机层用水(x 2)及盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩成白色固体(0.464g, 91.0%)。LCMS m/z (%) = 510 (M+H, ^{35}Cl , 30), 512 (M+H, ^{37}Cl , 10), 454 (M-tBu+H, ^{35}Cl , 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H) 3.80 (s, 3H) 4.52 (s, 2H) 6.87 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.64 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H) 7.78–7.89 (m, 2H) 7.94 (s, 1H) 8.07 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 8.14 (s, 1H)。

[0627] 步骤B:制备2-(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯氧基)乙酸。

[0628] 向2-(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯氧基)乙酸叔丁基酯(0.460g, 0.902mmol)存于 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中添加水(0.5mL)及三氟乙酸(5mL, 56mmol)。将所得溶液搅拌18小时,在真空中还原,与甲苯共沸,并在醚中研碎以得到白色固体状标题化合物(0.290g, 70.8%)。LCMS m/z (%) = 454 (M+H, ^{35}Cl , 100), 456 (M+H, ^{37}Cl , 30)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.72 (s, 3H) 4.70–4.84 (m, 2H) 7.11 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.72 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 7.79 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 7.87 (dd, $J=9.22, 2.65\text{Hz}$, 1H) 7.97 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H) 8.26 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H) 8.29 (s, 1H) 10.52 (s, 1H) 13.10 (br. s., 1H)。

[0629] 步骤C:制备N-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(2-甲氧基乙基氨基)-2-氧代基乙氧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物50)。

[0630] 向2-(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯氧基)乙

酸(0.060g,0.13mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.034g,0.26mmol)存于二氯甲烷(1.3mL)中的溶液中添加HBTU(0.075g,0.20mmol),继之2-甲氧基乙胺(0.015g,0.2mmol)。1.5小时后,将反应用乙酸乙酯稀释,用水、1M HCl(x 3)及盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。通过急骤色谱法(1:1-1:0 EtOAc/己烷)纯化残留物以得到白色固体(57.0mg,84%)。LCMS m/z (%) = 511 (M+H, ^{35}Cl , 100), 513 (M+H, ^{37}Cl , 30)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H) 3.39-3.52 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.52 (s, 2H) 6.60 (br. s., 1H) 7.02 (d, J=9.09Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.63-7.67 (m, 2H) 7.74 (dd, J=8.97, 2.91Hz, 1H) 7.84 (d, J=6.82Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.08 (d, J=6.57Hz, 1H) 8.14 (s, 1H)。

[0631] 实例1.59:制备3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-噻唑-2-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物48)。

[0632] 向N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-氟苯甲酰胺(68.5mg, 0.164mmol)及2-氨基-4-甲基噻唑(18.7mg, 0.164mmol)存于DMA(4mL)中的溶液中添加NaH(56.3mg, 存于矿物油中的60%悬浮液)并将反应搅拌两小时。通过HPLC纯化所得物质。在减压下干燥产物以提供黄色固体状标题化合物(4.0mg, 5%)。LCMS m/z (%) = 452 (M+H, 100)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (bs, 1H), 7.89-7.72 (m, 3H), 7.69 (d, J=2.52Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.14Hz, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.23 (d, J=1.89Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[0633] 实例1.60:制备3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1H-四唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物54)。

[0634] 向N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-氟苯甲酰胺(61.0mg, 0.146mmol)及5-氨基-1H-四唑单水合物(42.5mg, 0.500mmol)存于DMA(4mL)中的溶液中添加NaH(30mg, 存于矿物油中的60%悬浮液)并将反应搅拌两小时。通过HPLC纯化所得物质。在减压下干燥产物以提供白色固体状标题化合物(12.5mg, 20%)。LCMS m/z (%) = 423 (M+H, 100)。

[0635] 实例1.61:制备3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺(化合物42)。

[0636] 向N-(4-(2-溴乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-3-氟苯甲酰胺(62.3mg, 0.149mmol)及3-氨基-1H-1,2,4-三唑(38.8mg, 0.461mmol)存于DMA(4mL)中的溶液中添加NaH(58.8mg, 存于矿物油中的60%悬浮液)并将反应搅拌两小时。通过HPLC纯化所得物质。在减压下干燥产物以提供白色固体状标题化合物(30.2mg, 48%)。LCMS m/z (%) = 422 (M+H, 100)。

[0637] 实例1.62:制备3-溴-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物2)。

[0638] 步骤A:制备N-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺。

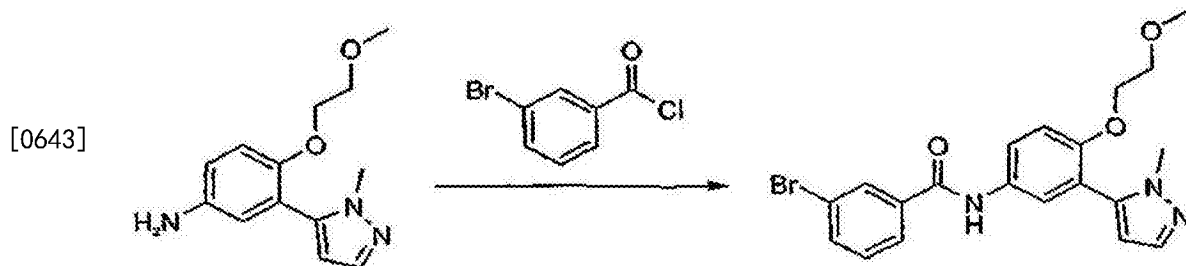
[0639] 将N-(4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺(1.16g, 5.00mmol)、碳酸铯(3.26g, 10.00mmol)及2-溴乙基甲基醚(0.666mL, 7.00mmol)存于10mL DMF中的混合物在微波辐照下于厚壁密封管中在110℃下加热15分钟。在减压下蒸发溶剂,并将残留物吸收于水中并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取物用硫酸钠干燥,过滤,并蒸发至干燥以提供茶色

固体状标题化合物 (1.23g, 85.0% 产率), 其未经进一步纯化即使用。LCMS m/z (%) 290.1 (M+H, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.01 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 3.55-3.60 (m, 2H) 3.65 (s, 3H) 4.06-4.12 (m, 2H) 6.22 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.10 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H) 7.43 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H) 7.49 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H) 7.59 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H) 9.90 (s, 1H)。

[0640] 步骤B: 制备4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯胺。

[0641] 向N-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺 (289mg, 1.0mmol) 存于MeOH (3mL) 中的悬浮液中添加存于水 (0.4mL) 中的氢氧化钠 (240mg, 6.0mmol) 并在微波炉中于160℃下搅拌混合物。30分钟后, 使混合物冷却至室温, 并在减压下移除溶剂。将残留物吸收于水中, 并用二氯甲烷萃取三次。将萃取物合并, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发至干燥以提供褐色油状标题化合物 (231mg, 93% 产率), 其未经进一步纯化即使用。LCMS m/z (%) 248.1 (M+H, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.19 (s, 3H) 3.48-3.53 (m, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.89-3.96 (m, 2H) 4.81 (s, 2H) 6.16 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 6.48 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H) 6.62 (dd, $J=8.72, 2.91\text{Hz}$, 1H) 6.86 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 7.39 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H)。

[0642] 步骤C: 制备3-溴-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)苯甲酰胺 (化合物2)。



[0644] 将3-溴苯甲酰氯 (0.06mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (14 μL , 0.08mmol) 及4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯胺 (0.05mmol) 存于0.28mL DMF中的溶液在机械振荡器上搅动2小时。将产物通过RP-HPLC分离并冻干以得到标题化合物 (21.4mg, 96%)。LCMS m/z (%) = 432.3 (M+H, ^{81}Br 100.0), 430.3 (M+H, ^{79}Br 87.6)。

[0645] 实例1.63: 制备4-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺 (化合物5)。

[0646] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物, 19.1mg, 95%。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, ^{37}Cl 35.5) 386.2 (M+H, ^{35}Cl 100.0)。

[0647] 实例1.64: 制备3-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺 (化合物7)。

[0648] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物, 17.5mg, 87%。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, ^{37}Cl 29.0) 386.2 (M+H, ^{35}Cl 100.0)。 ^1H MMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 3.58-3.62 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.12-4.16 (m, 2H) 6.27 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H) 7.18 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.57 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H) 7.64-7.69 (m, 1H) 7.68 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 7.82 (dd, $J=8.84, 2.78\text{Hz}$, 1H) 7.88-7.93 (m, 1H) 8.00 (t, $J=1.89\text{Hz}$, 1H) 10.33 (s, 1H)。

[0649] 实例1.65: 制备2-氯-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺 (化合物9)。

[0650] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,17.5mg,87%。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, ^{37}Cl 36.6) 386.2 (M+H, ^{35}Cl 100.0)。

[0651] 实例1.66:制备4-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物11)。

[0652] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,17.2mg,90%。LCMS m/z (%) = 370.2 (M+H, 100)

[0653] 实例1.67:制备3-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物14)。

[0654] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,17.4mg,91%。LCMS m/z (%) = 370.2 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 3.58-3.62 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.11-4.17 (m, 2H) 6.27 (d, J = 1.77Hz, 1H) 7.18 (d, J = 9.09Hz, 1H) 7.41-7.48 (m, 2H) 7.55-7.62 (m, 1H) 7.69 (d, J = 2.53Hz, 1H) 7.76 (d, J = 11.62Hz, 1H) 7.78-7.84 (m, 2H) 10.30 (s, 1H)。

[0655] 实例1.68:制备2-氟-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物17)。

[0656] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,15.3mg,80%。LCMS m/z (%) = 370.0 (M+H, 100)。

[0657] 实例1.69:制备N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物20)。

[0658] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,11.1mg,61%。LCMS m/z (%) = 352.4 (M+H, 100)。

[0659] 实例1.70:制备4-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物25)。

[0660] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,13.9mg,70%。LCMS m/z (%) = 382.4 (M+H, 100)。

[0661] 实例1.71:制备3-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物30)。

[0662] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,15.7mg,79%。LCMS m/z (%) = 382.2 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.14 (dd, J = 5.43, 3.66Hz, 2H) 6.27 (d, J = 1.77Hz, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H) 7.41-7.49 (m, 3H) 7.50-7.55 (m, 1H) 7.69 (d, J = 2.78Hz, 1H) 7.82 (dd, J = 8.97, 2.65Hz, 1H) 10.20 (s, 1H)。

[0663] 实例1.72:制备2-甲氧基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物35)。

[0664] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,16.5mg,83%。LCMS m/z (%) = 382.2 (M+H, 100)。

[0665] 实例1.73:制备N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺(化合物40)。

[0666] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,21.4mg,95%。LCMS m/z (%) = 436.3 (M+H, 100)。

[0667] 实例1.74:制备N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺(化合物46)。

[0668] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,21.3mg,95%。LCMS m/z (%) = 436.3 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 3.58-3.63 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.12-4.17 (m, 2H) 6.27 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.58-7.64 (m, 1H) 7.65-7.72 (m, 2H) 7.82 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.00 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 10.37 (s, 1H)。

[0669] 实例1.75:制备N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物52)。

[0670] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,20.9mg,96%。LCMS m/z (%) = 420.4 (M+H, 100)。

[0671] 实例1.76:制备N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物57)。

[0672] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,14.7mg,67%。LCMS m/z (%) = 420.2 (M+H, 100)。

[0673] 实例1.77:制备4-溴-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物62)。

[0674] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,20.3mg,91%。LCMS m/z (%) = 432.3 (M+H, ^{81}Br 100.0), 430.3 (M+H, ^{79}Br 79.9)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (s, 3H) 3.60 (dd, $J=5.31, 3.79\text{Hz}$, 2H) 3.68 (s, 3H) 4.11-4.16 (m, 2H) 6.26 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.17 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 7.68 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 7.73-7.77 (m, 2H) 7.81 (dd, $J=8.97, 2.65\text{Hz}$, 1H) 7.87-7.93 (m, 2H) 10.30 (s, 1H)。

[0675] 实例1.78:制备3-氰基-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物81)。

[0676] 以与实例1.62步骤C中所述类似的方式制备标题化合物,4.3mg,22%。LCMS m/z (%) = 377.3 (M+H, 100)。

[0677] 实例1.79:制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-乙基氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物6)。

[0678] 步骤A:制备N-(4-(2-硝基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基)-3-(三氟甲基)-苯甲酰胺。

[0679] 将碳酸铯(815mg, 2.50mmol)添加到N-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基)-3-(三氟甲基)-苯甲酰胺(396mg, 1.00mmol)及甲磺酸2-甲基-2-硝基丙酯(276mg, 1.40mmol)存于DMA (2.0mL)中的溶液中,并在160℃下搅拌混合物。1小时后,使混合物冷却至室温并倾倒入水中,并用二氯甲烷萃取所得悬浮液。将萃取物用硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干燥。通过急骤色谱法(乙酸乙酯-己烷1:2)纯化粗产物以提供黄色油状标题化合物(338mg, 68%)。LCMS m/z (%) = 499.5 (M+H, ^{37}Cl 31.5), 497.4 (M+H, ^{35}Cl 100.0)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 4.01 (d, $J=9.85\text{Hz}$, 1H) 4.49 (d, $J=9.85\text{Hz}$, 1H) 7.08 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 7.49 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.65 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H) 7.79-7.89 (m, 3H) 8.07 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 8.13 (s, 1H)。

[0680] 步骤B: 制备N-(4-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0681] 将乙酰氯(388 μ l, 5.44mmol)逐滴添加到N-(4-(2-硝基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(270mg, 0.544mmol)存于甲醇(5.0mL)中的溶液中。添加锌粉(356mg, 5.44mmol), 并在23℃下对混合物实施搅拌。1小时后, 过滤混合物并将滤液蒸发至干燥。将残留物吸收到氢氧化铵(35%)中, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发至干燥以提供无色发泡体状标题化合物, 其未经进一步纯化即使用。LCMS m/z (%) 469.4 (M+H, ^{37}Cl 46.9), 467.2 (M+H, ^{35}Cl 86.1), 452.2 (51.6%), 450.1 (100.0%)。

[0682] 步骤C: 制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-乙基氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物6)。

[0683] 将三乙酰氧基硼氢化钠(34.2mg, 161 μ mol)添加到N-(4-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(53.8mg, 115 μ mol)及乙醛(5.08mg, 115 μ mol)存于THF(0.5mL)中的溶液中, 并在室温下对混合物实施搅拌。4小时后, 将反应用饱和碳酸氢钠骤冷并用二氯甲烷萃取。将萃取物蒸发至干燥, 将残留物再溶解于甲醇中, 并通过制备型HPLC分离产物。将三氟乙酸盐溶解于乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠的混合物中。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并蒸发至干燥以提供标题化合物(12.5mg, 22%)。LCMS m/z (%) = 497.5 (M+H, ^{37}Cl 45.4), 495.3 (M+H, ^{35}Cl 100.0%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 1.00 (t, J=7.07Hz, 3H) 1.07 (s, 6H) 2.42-2.51 (m, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.85-3.88 (m, J=9.35Hz, 1H) 3.90 (d, J=9.09Hz, 1H) 7.22 (d, J=9.09Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.67 (d, J=2.78Hz, 1H) 7.73 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.85-7.92 (m, 2H) 8.21 (d, J=7.83Hz, 1H) 8.27 (s, 1H)。

[0684] 实例1.80: 制备N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-丙基氨基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物67)。

[0685] 将三乙酰氧基硼氢化钠(34mg, 161 μ mol)添加到N-(4-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(53.8mg, 115 μ mol)及丙醛(6.7mg, 115 μ mol)存于THF(0.5mL)中的溶液中, 并在室温下对混合物实施搅拌。4小时后, 将反应用饱和碳酸氢钠骤冷并用二氯甲烷萃取。将萃取物蒸发至干燥, 将残留物再溶解于甲醇中, 并通过制备型HPLC分离产物。将含有流份的产物合并并在真空离心分离机中浓缩至原来体积的四分之一。用饱和碳酸氢钠使溶液呈碱性, 用二氯甲烷萃取产物, 并将萃取物蒸发至干燥。将残留物溶解于水中并冻干以得到标题化合物的盐酸盐(30mg, 48%)。LCMS m/z (%) = 511.4 (M+H, ^{37}Cl 60.5), 509.3 (M+H, ^{35}Cl 100.0%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (t, J=7.45Hz, 3H) 1.26 (s, 6H) 1.46-1.58 (m, 2H) 2.53-2.64 (m, 2H) 3.65 (s, 3H) 4.06 (d, J=10.36Hz, 1H) 4.16 (d, J=10.36Hz, 1H) 7.33 (d, J=9.09Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.73 (d, J=2.78Hz, 1H) 7.80 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.94-8.02 (m, 2H) 8.28 (d, J=8.34Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.65 (s, 2H) 10.59 (s, 1H)。

[0686] 实例1.81: 制备N-[4-(2-丁基氨基-2-甲基-丙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物75)。

[0687] 将三乙酰氧基硼氢化钠(34mg, 161 μ mol)添加到N-(4-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-3-

(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基) 苯基)-3-(三氟甲基) 苯甲酰胺 (53.8mg, 115 μ mol) 及丁醛 (8mg, 115 μ mol) 存于THF (0.5mL) 中的溶液中,并在室温下对混合物实施搅拌。4小时后,将反应用饱和碳酸氢钠骤冷并用二氯甲烷萃取。将萃取物蒸发至干燥,将残留物再溶解于甲醇中,并通过制备型HPLC分离产物。将含有流份的产物合并并在真空离心分离机中浓缩至原来体积的四分之一。用饱和碳酸氢钠使溶液呈碱性,用二氯甲烷萃取产物,并将萃取物蒸发至干燥。将残留物溶解于乙酰氯 (16 μ l, 230 μ mol) 存于甲醇 (1mL) 中的溶液中并蒸发至干燥。将残留物溶解于水中并冻干以得到标题化合物的盐酸盐 (24mg, 37%)。LCMS m/z (%) = 553.6 (M+H, ^{37}Cl 34.5), 551.6 (M+H, ^{35}Cl 100.0%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.21-1.34 (m, 2H) 1.26 (s, 6H) 1.40-1.54 (m, 2H) 2.55-2.71 (m, 2H) 3.65 (s, 3H) 4.05 (d, J = 10.36Hz, 1H) 4.15 (d, J = 10.36Hz, 1H) 7.32 (d, J = 9.09Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.72 (d, J = 2.78Hz, 1H) 7.80 (t, J = 7.71Hz, 1H) 7.93-8.01 (m, 2H) 8.27 (d, J = 7.83Hz, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.58 (s, 2H) 10.58 (s, 1H)。

[0688] 实例2

[0689] 受体表达

[0690] A. pCMV

[0691] 尽管所属技术领域的技术人员可得到多种表达载体,但优选使用的载体是pCMV。此载体按照国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约于1998年10月13日寄存于美国菌种保藏中心(ATCC) (10801 University Blvd., 马纳萨斯(Manassas), VA 20110-2209美国)。由ATCC对所述DNA实施测试并确定是可存活的。ATCC对pCMV指派以下寄存号: ATCC#203351。

[0692] B. 转染程序

[0693] 对于IP累积分析(实例3),对HEK293细胞进行转染,而对于DOI结合分析(实例4),则对COS7细胞进行转染。可使用所属技术领域的技术人员所熟知的数种方案来转染细胞。以下方案是本文用于COS7或293细胞转染程序的代表。

[0694] 在第1天,将COS-7细胞铺板于24孔板上,通常分别为 1×10^5 个细胞/孔或 2×10^5 个细胞/孔。在第2天,通过首先将0.25 μ g cDNA混合于50 μ L无血清DMEM/孔中并随后2 μ L阳离子脂质体(lipofectamine)混合于50 μ L无血清DMEM/孔中对细胞进行转染。轻轻混合溶液(“转染培养基”)并在室温下培育15-30分钟。用0.5mL PBS洗涤细胞并随后将400 μ L无血清培养基与转染培养基混合并添加到细胞中。随后在37 $^{\circ}\text{C}$ /5% CO_2 下将细胞培育3-4小时。随后移除转染培养基并用1mL正规生长培养基/孔代替。

[0695] 对于293细胞,在第1天,铺板 1.3×10^6 个293细胞/150mm板。在第2天,每块板添加2mL血清OptimemI (英杰生命技术有限公司(Invitrogen Corporation)),随后添加60 μ L阳离子脂质体及16 μ g cDNA。应注意,阳离子脂质体必须添加到OptimemI中且在充分混合之后添加cDNA。当阳离子脂质体与cDNA间形成复合物时,小心地抽吸出培养基并用5mL OptimemI培养基轻轻冲洗细胞,随后小心抽吸出来。随后向每块板中添加12mL OptimemI并添加2mL转染溶液,随后在37 $^{\circ}\text{C}$ 下于5% CO_2 培育箱中培育5小时。随后对板小心地实施抽吸并向每块板中添加25mL完全培养基并随后培育细胞,直至使用。

[0696] 实例3

[0697] 磷酸肌醇(TP)累积分析

[0698] A. 5-HT_{2A}受体

[0699] 利用IP累积分析测试本发明化合物激活5-HT_{2A}受体纯系的能力。简单来说,如实例2中所述,用含有人类5-HT_{2A}受体(受体序列请参见美国专利第6,541,209号SEQ ID NO:24)的pCMV表达载体对HEK293细胞进行瞬时转染。如下所述实施IP累积分析。

[0700] B. 组成性活性5-HT_{2A}受体

[0701] 利用IP累积分析测试本发明化合物抑制组成性活性5-HT_{2A}受体纯系的能力。简单来说,如实例2中所述,用含有组成性活性人类5-HT_{2A}受体(受体序列请参见美国专利第6,541,209号SEQ ID NO.30)的pCMV表达载体对293细胞进行瞬时转染。组成性活性人类5-HT_{2A}受体含有部分A中所述的人类5-HT_{2A}受体,只是第3胞内环(IC3)及胞质尾区由对应人类INI 5-HT_{2C} cDNA代替。如下所述实施IP累积分析。

[0702] C. IP累积分析方案

[0703] 在转染后次日,移除培养基并用5mL PBS洗涤细胞,随后小心抽吸。随后用2mL 0.05%胰蛋白酶使细胞胰蛋白酶化20-30秒,随后添加10mL加温培养基,轻轻研磨以解离细胞,并再轻轻添加13mL加温培养基。随后对细胞进行计数并向每块96-孔无菌经聚-D-赖氨酸处理的板中添加55,000个细胞。在37℃下于5%CO₂培育箱中培育6小时使细胞附着。随后小心地抽吸出培养基并向每一孔中添加100μL温热无肌醇培养基加上0.5μCi ³H-肌醇并在37℃下于5%CO₂培育箱中将板培育18-20小时。

[0704] 第二天,小心地抽吸出培养基并随后添加0.1mL含有无肌醇/无血清培养基、10μM帕吉林(pargyline)、10mM氯化锂及指示浓度测试化合物的分析培养基。随后将板在37℃下培育3小时并随后小心地对孔进行抽吸。随后向每一孔中添加200μL冰冷的0.1M甲酸。此时可随后将板冷冻在-80℃下直至进一步处理。随后在一个小时时间段内对经冷冻的板进行解冻,并将孔的所含物(约220μL)置于含有在多筛滤板中的400μL经洗涤离子交换树脂(AG 1-X8)上并培育10分钟,随后在真空压力下过滤。随后用200μL水将树脂洗涤九次并随后通过添加200μL 1M甲酸铵及实施额外10分钟培育将氘化磷酸肌醇(IP、IP₂、及IP₃)溶析到收集板中。随后将溶析物转移到20mL闪烁小瓶中,添加8mL SuperMix或Hi-Safe闪烁混合剂,并将小瓶在Wallac 1414闪烁计数器中计数0.5-1分钟。

[0705] 实例4

[0706] 结合分析

[0707] 利用放射性配体结合分析测试本发明化合物与5-HT_{2A}受体纯系膜制备品的结合能力。简单来说,如实例2中所述,用含有人类5-HT_{2A}受体(受体序列请参见美国专利第6,541,209号SEQ ID NO:24)的pCMV表达载体对COS细胞进行瞬时转染。

[0708] A. 制备用于放射性配体结合分析的粗膜制备品

[0709] 将经重组人类5-HT_{2A}受体转染的COS7细胞在转染后培养48hr,收集,用冰冷磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4) (PBS) 洗涤并随后在4℃下于48,000Xg下离心分离20min。随后将细胞团块再悬浮于含有20mM HEPES pH 7.4及0.1mM EDTA的洗涤缓冲液中,在冰上使用布瑞克曼均质器(Brinkman polytron)均质化,并在4℃下于48,000X g下再离心分离20min。随后将所得团块再悬浮于20mM HEPES (pH 7.4) 中,在冰上均质化,并离心分离(在4℃、48,000Xg下20min)。将粗膜团块储存在-80℃下直至用于放射性配体结合分析。

[0710] B. [¹²⁵I]DOI放射性配体结合分析

[0711] 人类5-HT_{2A}受体的放射性配体结合分析是使用5-HT₂激动剂 [¹²⁵I] DOI 作为放射性配体来实施。为界定非特异性结合,所有分析都使用10μM DOI。对于竞争性结合研究,使用0.5nM [¹²⁵I] DOI且对介于0.01nM至10μM范围内的化合物进行分析。分析是以200μl总体积在96-孔珀金埃尔默 (Perkin Elmer) GF/C过滤板中于分析缓冲液 (50mM Tris-HCl、pH 7.4, 0.5mM EDTA、5mM MgCl₂、及10μM帕吉林) 中实施。在室温下实施分析培育60min并使用布兰戴尔 (Brandell) 细胞收获器通过在真空压力下将反应混合物经预浸泡于0.5%PEI中的沃特曼GF/C玻璃纤维过滤器快速过滤终止。随后用冰冷洗涤缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4) 将过滤器洗涤数次。随后将板在室温下干燥并在华莱士微贝塔 (Wallac microBeta) 闪烁计数器中计数。一些本发明化合物及其对应活性值显示于下表中。

[0712]

化合物编号	IC ₅₀ DOI结合分析 (nM)
15	0.082
68	0.51
52	4.4
50	52

[0713] 在此分析中,一些其它本发明化合物的活性值介于约10μM至约0.10nM范围内。

[0714] 实例5

[0715] 活体外人类血小板聚集分析

[0716] 测试本发明化合物聚集人类血小板的能力。使用Chrono-Log Optical聚集计410型实施聚集分析。在室温下将来自人类供体的人类血液 (约100mL) 采集到含有3.8%柠檬酸钠 (淡蓝色顶层) 的玻璃真空采血管中。经由在100g下于室温下离心分离15min分离出富含血小板的血浆 (PRP)。在移除水性PRP层后,经由在2400g下高速离心分离20min制备贫血小板血浆 (PPP)。对血小板实施计数并通过用PPP稀释使其浓度为250,000个细胞/μl。按照制造商说明书实施聚集分析。简单来说,在玻璃比色皿中搅拌450μl PRP悬浮液 (1200rpm) 并在确定基线后,添加1μM ADP,随后添加盐水或1μM 5HT及所研究化合物 (以期望浓度) 并记录聚集反应。所用ADP浓度造成约10-20%的最大聚集。该5-HT浓度对应于产生最大增强作用的浓度。自对照及含有抑制剂的样品的光学密度的最大降低计算聚集的抑制百分比。仅评价协同效应。在此分析中,一些本发明化合物的活性值介于约10μM至约5nM范围内。

[0717] 实例6

[0718] 本发明化合物在减轻大鼠中由DOI诱导的运动过少症中的功效。

[0719] 在此实例中,通过测定本发明化合物是否能够在环境中减轻大鼠中由DOI诱导的运动过少症来测试这些化合物的反相激动剂活性。DOI是可跨过血脑屏障的强效5-HT_{2A/2C}受体激动剂。所用标准方案在下文中予以简单阐述。

[0720] 动物:

[0721] 所有测试都使用重200-300g的雄性斯普拉-道来氏 (Sprague-Dawley) 大鼠。每只笼子居住三只至四只大鼠。这些大鼠未经历过实验测试及药物治疗。在测试前一至三天对大鼠进行训练以使其适应实验操作。在测试之前使大鼠禁食过夜。

[0722] 化合物:

[0723] (R)-DOI HCl (C₁₁H₁₆INO₂ • HCl) 可自西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich) 获得,并将

其溶解于0.9%盐水中。将本发明化合物溶解于100%PEG400中。DOI是以1mL/kg体积皮下(s.c.)注射,而本发明化合物是以2mL/kg体积口服(p.o.)投与。

[0724] 程序:

[0725] 所有行为测量都使用“活动监测器”(汉密尔顿-肯德(Hamilton-Kinder),波威(Poway),加利福尼亚州)。此装置使用红外线记录暴跳。

[0726] 运动行为测试是在介于9:00a.m.与4:00p.m.之间的光周期(0630-1830)期间实施。在测试开始之前允许动物适应测试室30min。

[0727] 在本发明化合物对DOI诱导的运动过少症效果的测定中,首先在动物住宅笼中为其注射媒剂或本发明化合物(50 μ mol/kg)。60分钟后,注射盐水或DOI(0.3mg/kg盐)。在投与DOI后10min,将动物置于行为装置中并测量其暴跳行为10分钟。

[0728] 统计学与结果:

[0729] 通过t-测试分析结果(10分钟内的总暴跳)。P小于0.05视为显著。

[0730] 实例7

[0731] 5-HT_{2A}受体的活体外结合

[0732] 动物:

[0733] 使动物(斯普拉-道来氏大鼠)牺牲并将脑快速解剖并冷冻在保持于-42℃下的异戊烷中。在低温恒温器上制备水平切片并保持于-20℃下。

[0734] LSD置换方案:

[0735] 麦角酸二乙基酰胺(LSD)是强效5-HT_{2A}受体及多巴胺D₂受体配体。化合物对任一所述受体或所述受体二者的选择性的指示涉及置换来自经预处理脑切片的结合放射性标记的LSD。对于这些研究,可使用经放射性标记的¹²⁵I-LSD(NEN生命科学,波士顿(Boston),马萨诸塞州(Mass.),目录号NEX-199);也可使用螺哌隆(spiperone)(RBI,内蒂克(Natick),马萨诸塞州,目录号S-128),其是5-HT_{2A}受体及多巴胺D₂受体拮抗剂。缓冲液由50毫微摩尔TRIS-HCl(pH 7.4)组成。

[0736] 在室温下于以下中将脑切片培育30分钟:(a)缓冲液加上1毫微摩尔¹²⁵I-LSD;(b)缓冲液加上1毫微摩尔¹²⁵I-LSD及1微摩尔螺哌隆;或缓冲液加上1毫微摩尔¹²⁵I-LSD及1微摩尔所研究化合物。随后将切片在4℃下于缓冲液中洗涤2x10分钟,随后在蒸馏H₂O中洗涤20秒。随后空气干燥载玻片。

[0737] 干燥后,将切片放在X射线胶片(柯达Hyperfilm(Kodak Hyperfilm))附近并暴露4天。

[0738] 实例8

[0739] 猴中血清素5-HT_{2A}受体的占有率研究

[0740] 在此实例中,可测量本发明化合物的5-HT_{2A}受体占有率。此研究可在猕猴中使用PET及¹⁸F-阿坦色林(altanserin)实施。

[0741] 放射性配体:

[0742] 用于占有率研究的PET放射性配体是¹⁸F-阿坦色林。以高比活性达成¹⁸F-阿坦色林的放射合成且适于活体内放射性标记5-HT_{2A}受体(参见斯坦利(Staley)等人,核医学与生物学(Nucl.Med.Biol.),28:271-279(2001)及其中所引用的参考文献)。在用于PET实验之前在大鼠脑薄片中核实放射性配体的质量控制问题(化学及放射化学纯度、比活性、稳定

性等) 及合适结合。

[0743] 药物剂量及调配物:

[0744] 简单来说,将放射性药物溶解于无菌0.9%盐水(pH值约为6-7)中。在PET实验的同一天将本发明化合物溶解于60%PEG 400-40%无菌盐水中。

[0745] 已报导M100,907在人类中的血清素5-HT_{2A}占有率研究(格伦德(Grunder)等人,神经精神药理学(Neuropsychopharmacology.) 17:175-185(1997)、及陶维克-劳夫替(Talvik-Lofti)等人,精神药理学(Psychopharmacology),148:400-403(2000))。已报导多种口服剂量具有5-HT_{2A}受体的高占有率(所研究的剂量介于6至20mg范围内)。例如,已报导20mg剂量具有大于90%的占有率(陶维克-劳夫替等人,见上文),其转化成0.28mg/kg。因此,可预见0.1至0.2mg/kg静脉内(i.v.)剂量的M100,907很可能提供高受体占有率。在这些研究中可使用0.5mg/kg剂量的本发明化合物。

[0746] PET实验:

[0747] 通过使用氯胺酮(10mg/kg)使猴麻醉并使用0.7-1.25%异氟醚(isoflurane)保持麻醉状态。一般来说,猴具有两条静脉线,每条臂上有一条静脉线。一条静脉线用于投与放射性配体,而另一条静脉线则用于抽取血液样品以用于放射性配体以及冷药物的药物代谢动力学数据。通常,在投与放射性配体时快速采集血液样品,其随后在扫描结束时尖灭。每个时间点采集约1mL体积的血液,经离心处理,并对一部分血浆进行计数以得到血液中的放射性。

[0748] 实施最初对照研究是为了测量基线受体密度。对猴子的PET扫描至少间隔两周。经静脉内投与溶解于80%PEG 400:40%无菌盐水中的未经标记的本发明化合物。

[0749] PET数据分析:

[0750] 使用小脑作为参考区域并利用分布体积区域(DVR)方法对PET数据进行分析。此方法已应用于分析非人类灵长类动物及人类研究中的¹⁸F-阿坦色林PET数据(史密斯(Smith)等人,突触(Synapse),30:380-392(1998))。

[0751] 实例9

[0752] 本发明化合物及唑吡坦对大鼠 δ 功率的影响

[0753] 在此实例中,本发明化合物对睡眠及觉醒的影响可与参考药物唑吡坦进行比较。在光照期(不活动期)中期投与药物。

[0754] 简单来说,测试本发明化合物对睡眠参数的影响并与唑吡坦(5.0mg/kg,西格玛,圣路易斯,M0)及媒介对照(80%吐温80,西格玛,圣路易斯,M0)进行比较。使用重复测量设计,其中使每只大鼠经由口服管饲法接受七次单独剂量。第一及第七次剂量是媒介且第二至第六次剂量是按平衡次序给与的测试化合物及唑吡坦。由于所有剂量都是在大鼠与记录装置连接时投与,所以在口服管饲法进行期间使用60%CO₂/40%O₂气体来轻度镇静。大鼠在所述程序后60秒内完全恢复。各剂量之前最少间隔三天。为测试化合物对睡眠巩固的影响,在大鼠正常不活动期间中期(灯亮后6小时)实施剂量投与。使用24小时计时制,剂量投与一般发生在13:15与13:45之间。所有剂量溶液都是在剂量投与当天制备的新鲜剂量溶液。每次剂量投与后,连续记录动物,直至第二天灯熄灭(约30小时)。

[0755] 动物记录及手术操作:

[0756] 将动物圈养在以12/12光/暗循环(在7:00am时灯亮)的温度控制记录室中并随意

获取食物及水。经由计算机连续监测室温 ($24 \pm 2^\circ\text{C}$)、湿度 ($50 \pm 20\%$ 相对湿度) 及照明条件。如上文所述经由口服管饲法投与药物, 各剂量最少间隔三天。按照NIH方针每天对动物进行检查。

[0757] 准备8只雄性威斯塔 (Wistar) 大鼠 ($300 \pm 25\text{g}$; 查理斯河 (Charles River), 威尔明顿 (Wilmington), 马萨诸塞州), 在其中植入长期记录性植入物以记录连续脑电图 (EEG) 及肌电图 (EMG)。在异氟醚麻醉 ($1-4\%$) 下, 将毛皮从头盖骨顶部刨开并用聚维酮碘 (Betadine) 及醇对皮肤进行消毒。将背侧正中切口, 颞肌收缩, 并灸烧头盖骨且用 2% 过氧化氢溶液彻底清洗。将不锈钢螺杆 (#000) 植入头盖骨中并用作硬膜外电极。将 EEG 电极双向放置: 距前囟点 $+2.0\text{mm AP}$ 及 2.0mm ML 及在 -6.0mm AP 及 3.0mm ML 。将多股扭曲不锈钢金属丝电极双向缝合于颈肌中以记录 EMG。将 EMG 及 EEG 电极焊接到用牙科丙烯酸树脂固定到头盖骨上的头部插接连接器上。用缝合线 (丝 4-0) 缝合切口并局部投与抗生素。通过在手术后立即经肌内投与长效镇痛药 (丁丙诺啡 (Buprenorphine)) 减轻疼痛。在手术后, 将每只动物置于干净笼子中并观察直至其恢复。在研究之前允许动物有最少一周的手术后恢复。

[0758] 对于睡眠记录, 使动物经由电缆及平衡换向器与神经数据 (Neurodata) 15 型数据采集系统 (格拉斯-特利飞特 (Grass-Telefactor), 西沃里克 (West Warwick), 罗得岛州 (RI)) 连接。使动物在开始实验之前具有至少 48 小时的驯化期并使其与记录装置在整个实验期间连续连接, 除替换损坏的电缆外。使放大的 EEG 及 EMG 信号数字化并使用睡眠信号 (SleepSign) 软件 (Kissei Comtec, 欧文 (Irvine), 加利福尼亚州) 储存在计算机上。

[0759] 数据分析:

[0760] 在 10 秒时期内视觉记下觉醒 (W)、REMS、NREMS 的 EEG 及 EMG 数据分值。对所记数据进行分析并以每半小时花费在每一状态的时间表示。以小时计计算每一状态的睡眠回合长度及回合数目。“回合”由给定状态的最少两个连贯时期组成。NREMS 内的 EEG δ 功率 ($0.5-3.5\text{Hz}$) 也以小时计进行分析。NREMS 期间的 EEG 谱是利用各时期无人现象的快速傅里叶变换算法离线获得。使 δ 功率标准化为介于 23:00 与 1:00 之间 NREMS 的平均 δ 功率, 介于 23:00 与 1:00 之间的时间是 δ 功率通常最低的时间。

[0761] 利用重复测量 ANOVA 对数据进行分析。光期及暗期单独进行分析。对每只大鼠内的治疗效果及每只大鼠内达成治疗效果的时间二者予以分析。由于进行两项比较, 因此对于此后分析需要 $P < 0.025$ 的最小值。当自 ANOVA 发现统计学上显著时, 实施 t-测试以将所有化合物与媒剂及将测试化合物与唑吡坦进行比较。

[0762] 实例 10

[0763] 本发明化合物抑制人类神经胶质细胞 JC 病毒感染的功效

[0764] 基本上如此处简单阐述, 使用埃尔菲克等人, [科学 (2004) 306:1380-1383] 的活体外模型, 已显示本发明化合物可抑制人类神经胶质细胞 JC 病毒感染。

[0765] 细胞及 JC 病毒

[0766] 所述实验中使用人类神经胶质细胞系 SVG (或其适宜亚纯系, 例如 SVG-A)。SVG 是由最初缺陷 SV40 突变体对人类胎神经胶质细胞实施转化建立的人类神经胶质细胞系 [梅杰等人, 美国国家科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) (1985) 82:1257-1261]。在补充有 10% 热灭活胎牛血清的鹰氏最低必需培养基 (Eagle's minimum essential medium) (培养基科技 (Mediatech) 公司, 赫恩登 (Herndon), VA) 中培养 SVG 细胞, 并保持在增湿的 37°C $5\% \text{CO}_2$ 培

育箱中。

[0767] 所述实验中使用JC病毒的Mad-1/SVE Δ 菌株[威肯特 (Vacante) 等人, 病毒学 (Virology) (1989) 170:353-361]。尽管JC病毒的宿主范围通常受限于在人类胎神经胶质细胞中生长, 但Mad-1/SVE Δ 的宿主范围可扩展到人类肾及猴细胞类型。在HEK细胞中繁殖Mad-1/SVE Δ 。通过人类O型红细胞的红血球凝聚测量病毒滴度。

[0768] 对JC病毒感染抑制的分析

[0769] 将在盖玻片上生长的SVG细胞在37°C下在有或无稀释于含有2%FCS的培养基中的本发明化合物存在下预培育45min。作为阐释而非限制, 使用浓度为约1nM至约100 μ M、浓度为约10nM至约100 μ M、浓度为约1nM至约10 μ M、或浓度为约10nM至约10 μ M的本发明化合物。

[0770] 随后在MOI为1.0下添加JC病毒 (Mad-1/SVE Δ) 并在37°C下于本发明化合物持续存在下培育细胞。随后将细胞在PBS中洗涤3次并供应以含有本发明化合物的生长培养基。在感染后72hr, 通过间接免疫荧光对V抗原阳性细胞进行计数(见下文)。对照包括在感染后24h及48h添加本发明化合物。未经处理培养物中的受感染细胞的百分比设定为100%。

[0771] 间接免疫荧光

[0772] 对于V抗原表达的间接免疫荧光分析, 将在盖玻片上生长的SVG细胞固定在冰冷丙酮上。为检测V抗原表达, 随后在37°C下用来自PAB597的经1:10稀释的杂交瘤上清液对细胞进行培育。PAB597杂交瘤产生对抗SV40衣壳蛋白VP1的单克隆抗体, 已显示所述SV40衣壳蛋白VP1与JC病毒VP1交叉反应。随后洗涤细胞并用山羊抗-小鼠Alexa Fluor 488二级抗体再培育30min。最后洗涤后, 用0.05%依文斯蓝 (Evan's blue) 将细胞复染色, 使用存于PBS中的90%甘油将其安置在玻璃载玻片上并在尼康E800落射荧光显微镜 (Nikon E800epifluorescent scope) 上进行观察。使用滨松 (Hamamatsu) 数码照相机俘获图像并使用易姆文 (Improvision) 软件进行分析。

[0773] 实例11

[0774] 活体外狗血小板聚集分析

[0775] 自3只雄性小猎兔犬采集约50mL血液。用于分析化合物对血小板聚集的影响的方案与用于人类血小板的方案相同(参见实例5, 见上文), 只是使用5 μ M ADP及2 μ M 5-HT来刺激血小板聚集扩增。

[0776] 实例12

[0777] 离体狗全血聚集

[0778] PO投用测试化合物1小时后, 自雄性小猎兔犬采集全血到5mL真空采血管中, 并向真空采血管中添加外源肝素 (5U/mL)。通过使用全血聚集计 (Chronolog公司) 来评价聚集研究。简单来说, 将全血 (400 μ L) 在恒定搅拌下添加到盐水 (600 μ L) 中并用5 μ g胶原 (Chronolog公司) 激活。通过添加5-HT (西格玛) 至最终浓度为2.5 μ M获得血清素反应。结果: 在单次大剂量口服投用后测试所选化合物的抗血小板聚集活性。确定提供对经5-HT扩增的血小板聚集的最大抑制的剂量并用于比较。

[0779] 实例13

[0780] 大鼠活体内血栓形成、出血、聚集、PK分析

[0781] 血栓形成及出血时间:

[0782] 此模型同时测量单只活投用药物大鼠的血栓形成、出血时间、血小板聚集及药物

暴露。经由P0注入将不同浓度(视化合物效能介于1mpk-100mpk范围内)的测试化合物投与至雄性大鼠(重250-350g)。随后在P0后约30min使用戊巴比妥(Nembutal)使动物麻醉。一旦动物完全麻醉,即使用经批准的手术技术将动物的右股动脉分离在长约4-6mm的2块不同切片中,一块面积用于放置探针且一块用于布置三氯化铁片。随后使动脉稳定以自手术恢复过来。在稳定期间,随后给动物插管并放置在通风机(哈佛装置(Harvard Apparatus)公司)上,其中75个冲程/min,体积为2.5立方厘米。插管及稳定后,随后将微动脉探针(超音速系统(Transonic Systems)公司)置于末梢经分离股动脉上。一旦将探针放在适当的位置,即使用功率实验室(Powerlab)记录系统(AD仪器)监测流动以监测搏动血流的速率。将浸泡在30%三氯化铁中的小片滤纸在探针的动脉上游区域放置10min。在放置三氯化铁片5min后,移除大鼠尾巴的最后3mm。随后将尾巴放置在37度下填充有盐水的玻璃小瓶中并记录停止出血所花费的时间。在移除三氯化铁片后,记录流动,直至动脉闭塞并记录闭塞时间。

[0783] 全血聚集及PK:

[0784] 在测量出血及闭塞时间后,通过在肝素(5U/mL)中心脏穿刺获得5mL血液以用于离体聚集分析。在单独真空采血管中采集额外500μL血液以用于PK分析(血浆药物浓度)。通过使用全血聚集计(Chronolog公司)来评价离体聚集研究。简单来说,将全血(400μL)在恒定搅拌下添加到盐水(600μL)中并用2.55μg胶原(Chronolog公司)激活。通过添加5-HT(西格玛)至最终浓度为2.5μM获得血清素反应。结果:在单个模型中对以可接受程度与大鼠5-HT_{2A}受体结合的测试化合物或参考化合物对血栓形成、出血及血小板活性的影响进行了评价。此允许最准确地分别展示测试化合物对血小板介导的血栓形成的影响与其对出血的影响。

[0785] 所属技术领域的技术人员将会认识到可对本文所述阐释性实例进行各种修改、添加、替换和改变而不背离本发明的精神,且因此认为其在本发明的范畴内。包括(但不限于)印刷出版物、及临时和正规专利申请案在内的所有上文引用文件的全文都以引用方式并入本文中。

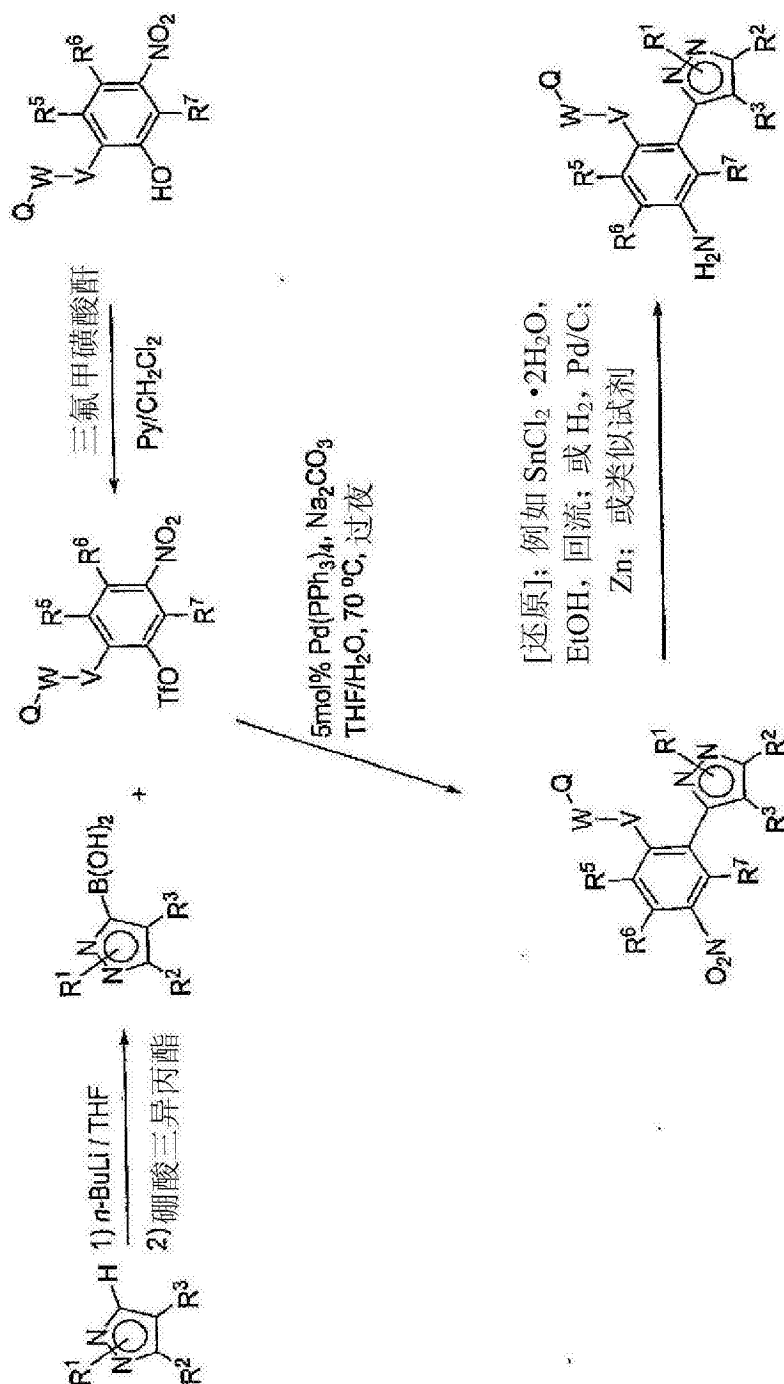


图1

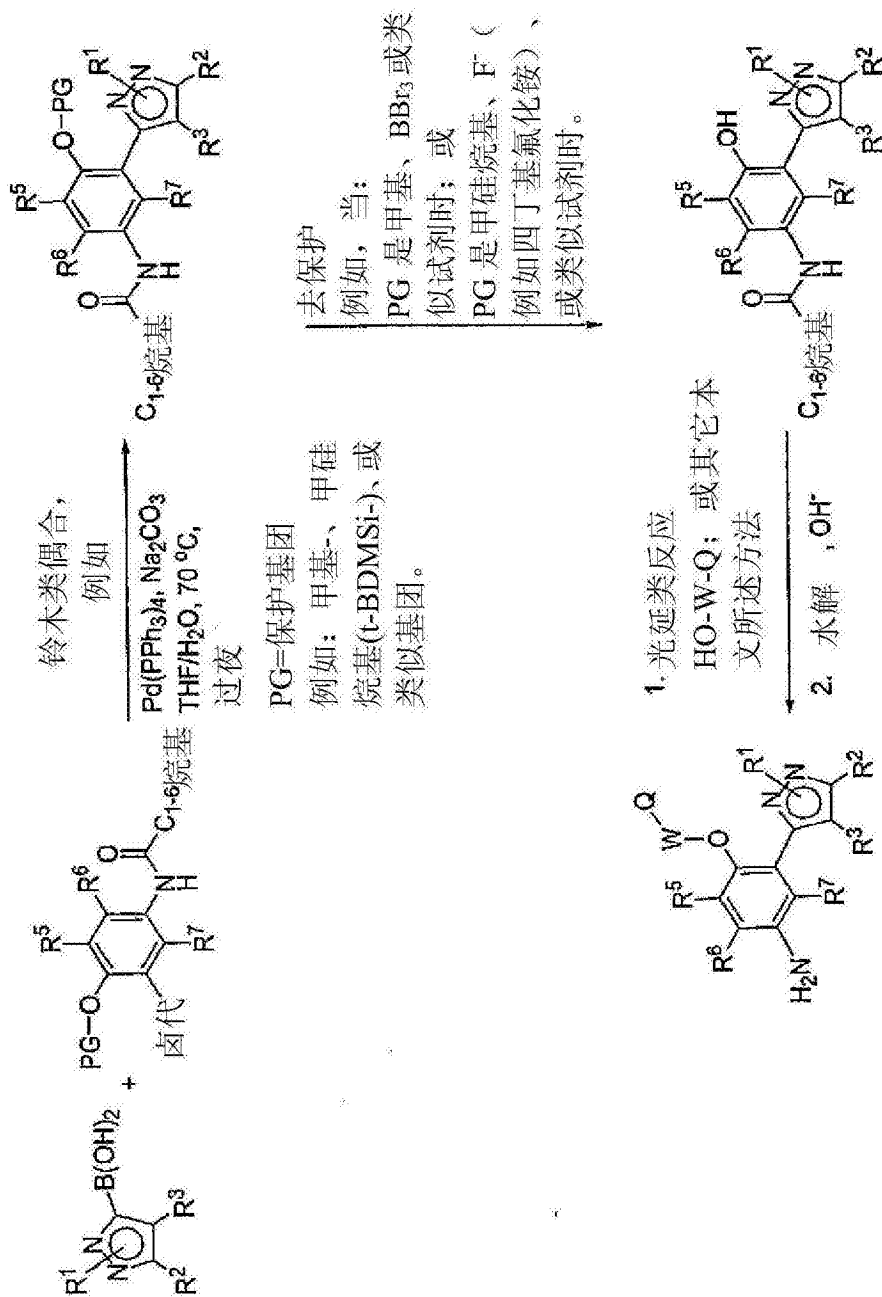


图2

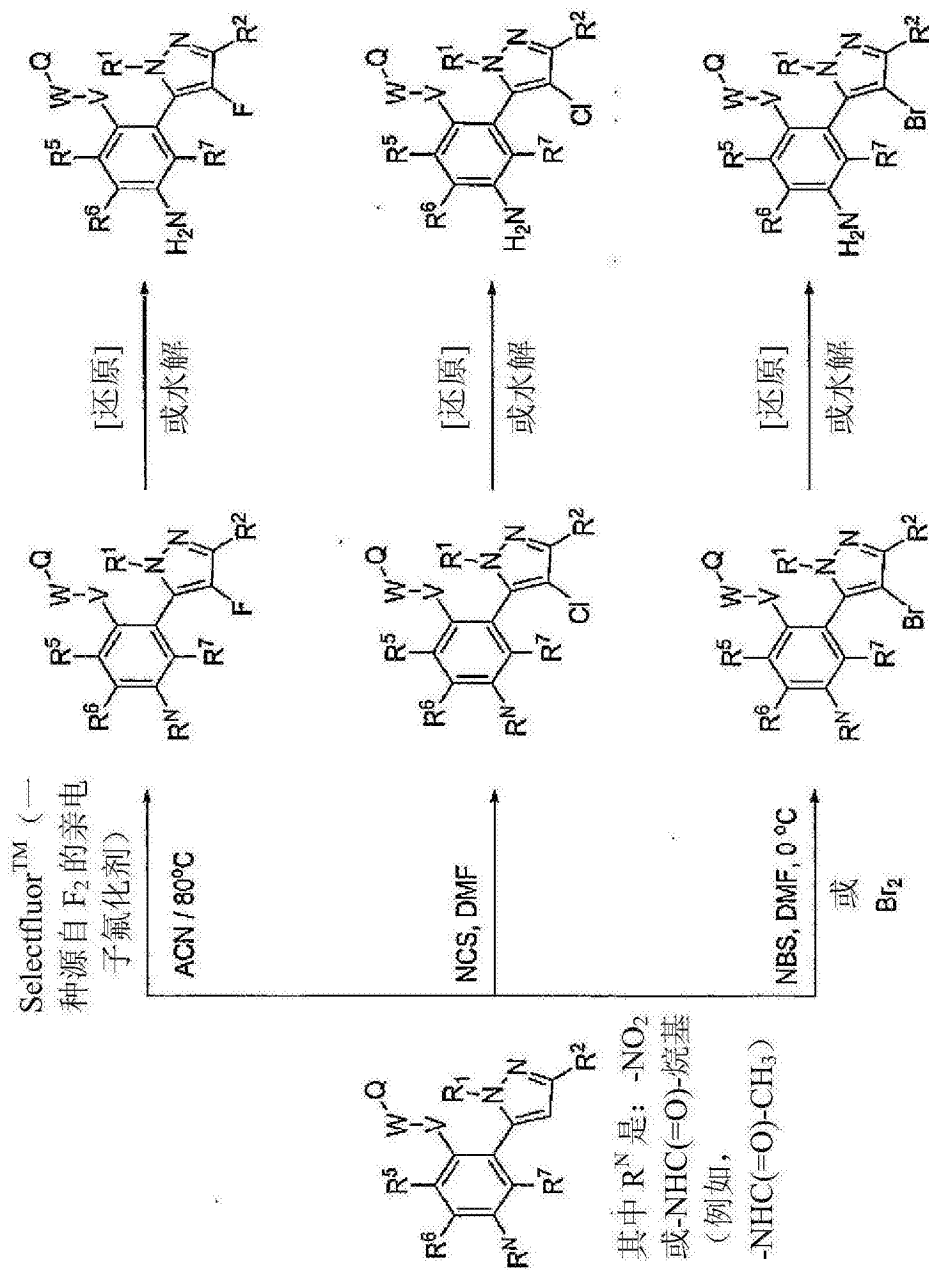


图3

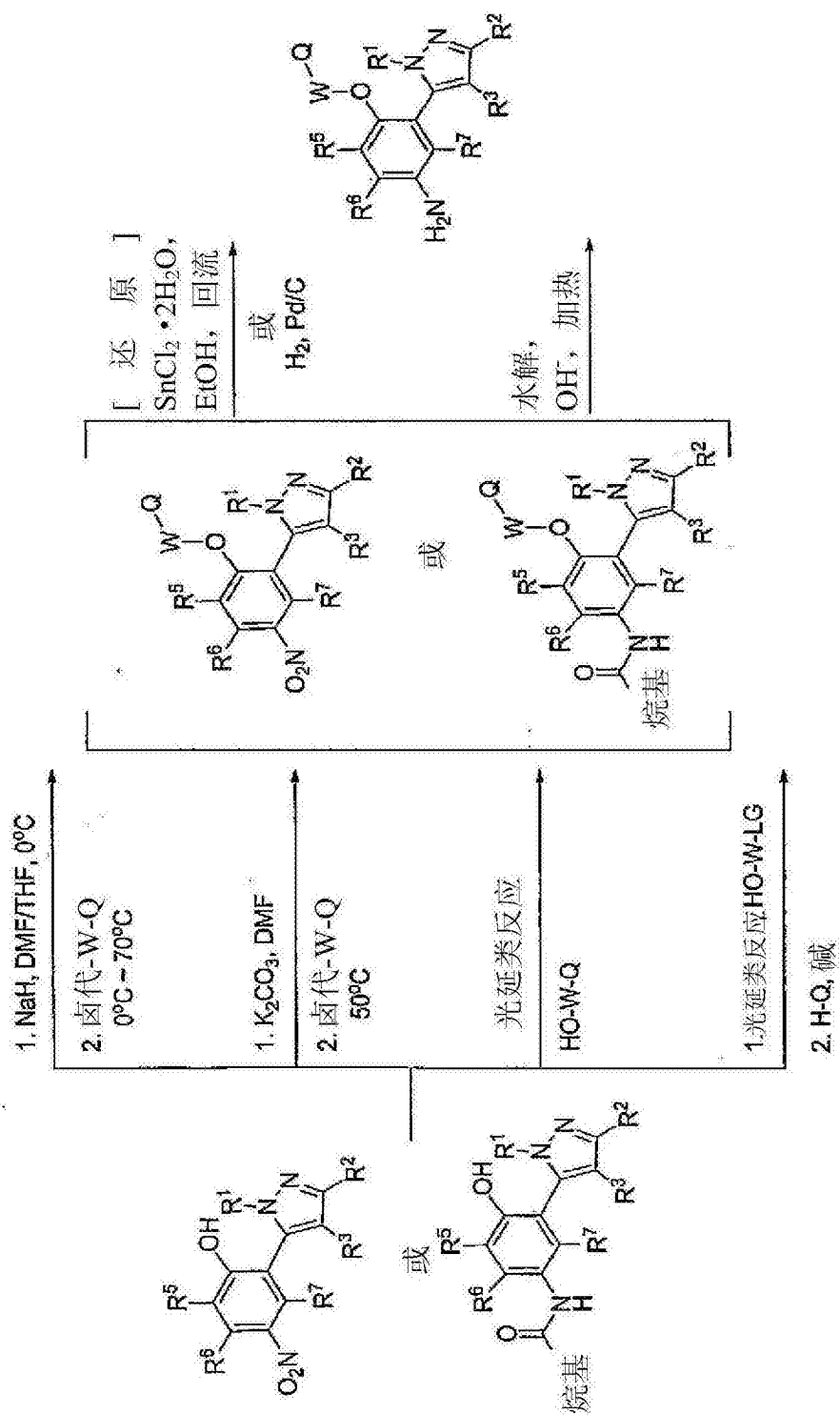
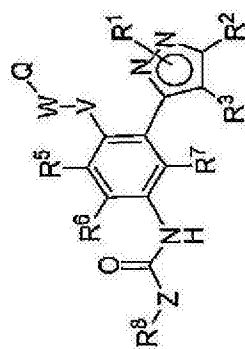


图4



可在存在或不存
在 NHS 或类似
试剂下使用诸如
HATU、EDC 等
偶合试剂。

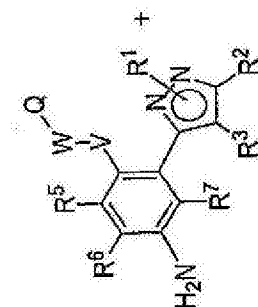
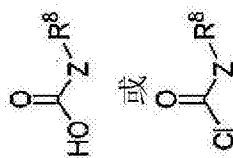


图5

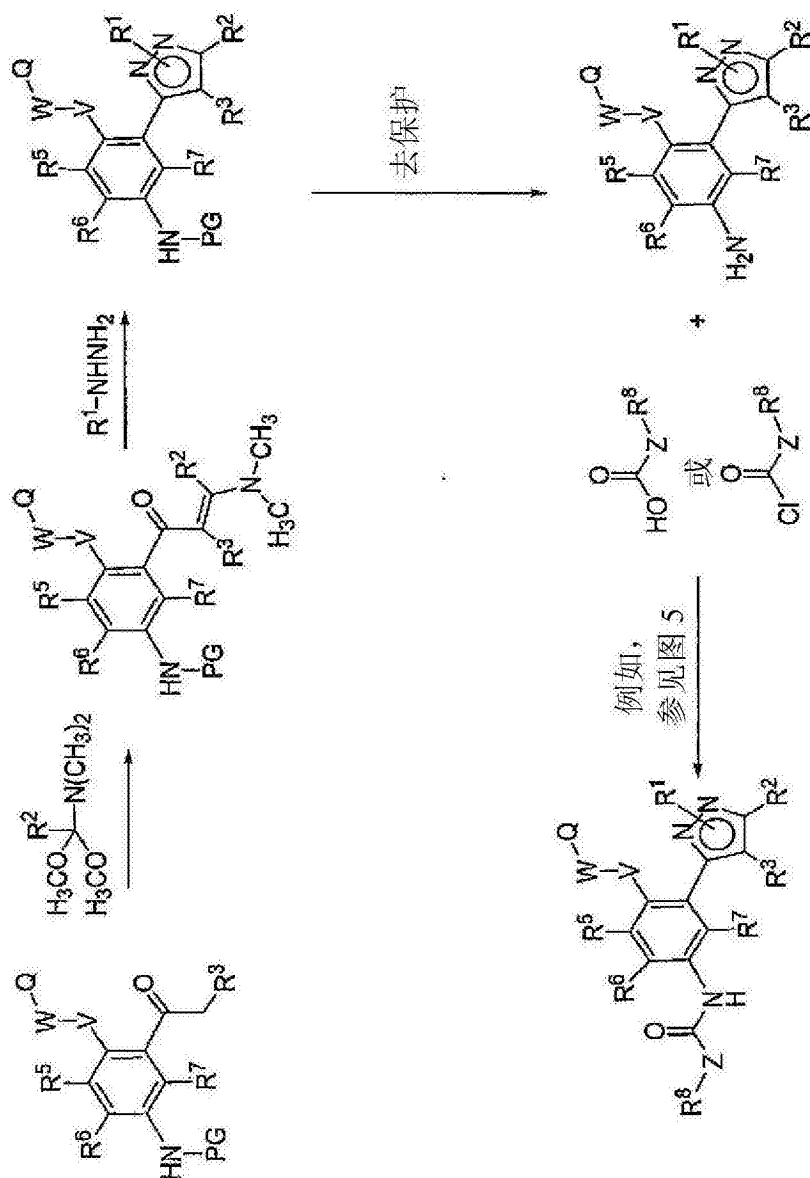


图6

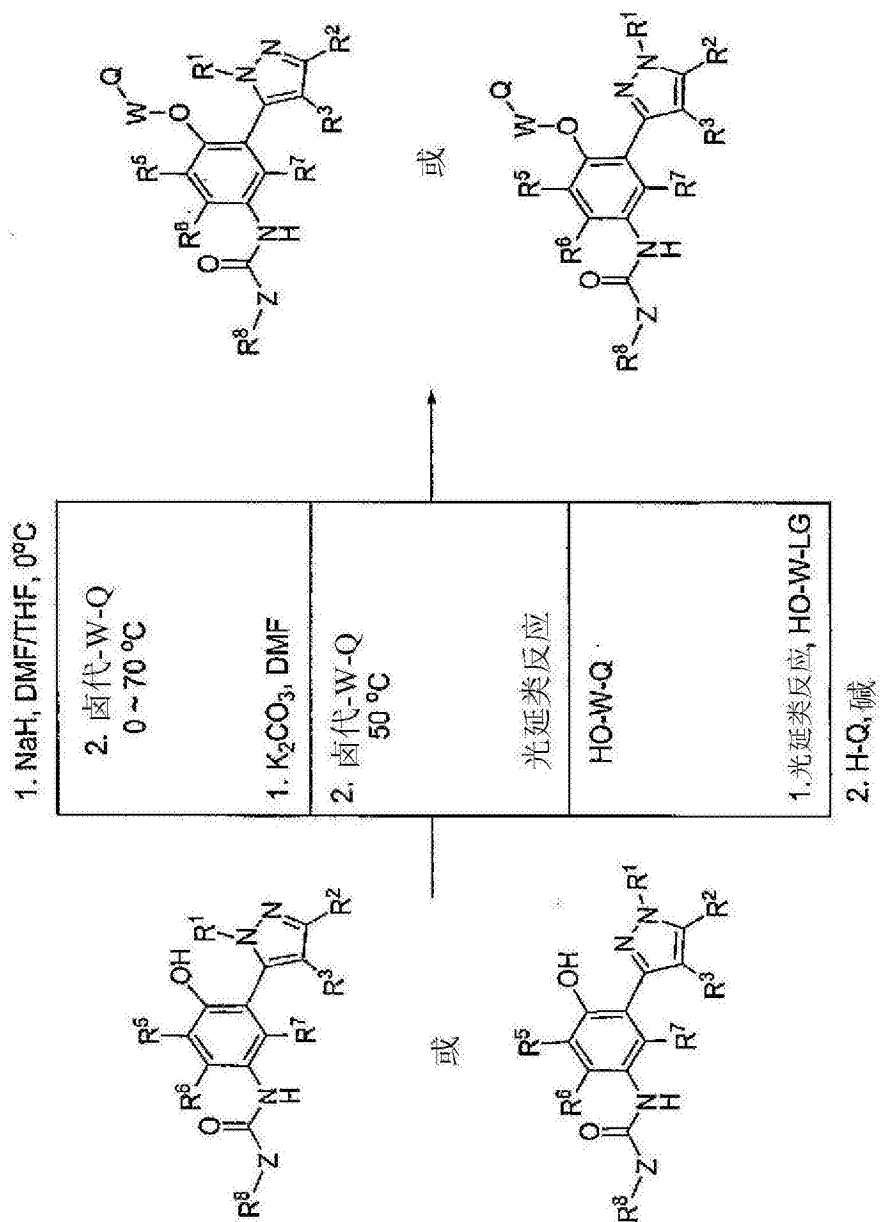


图7

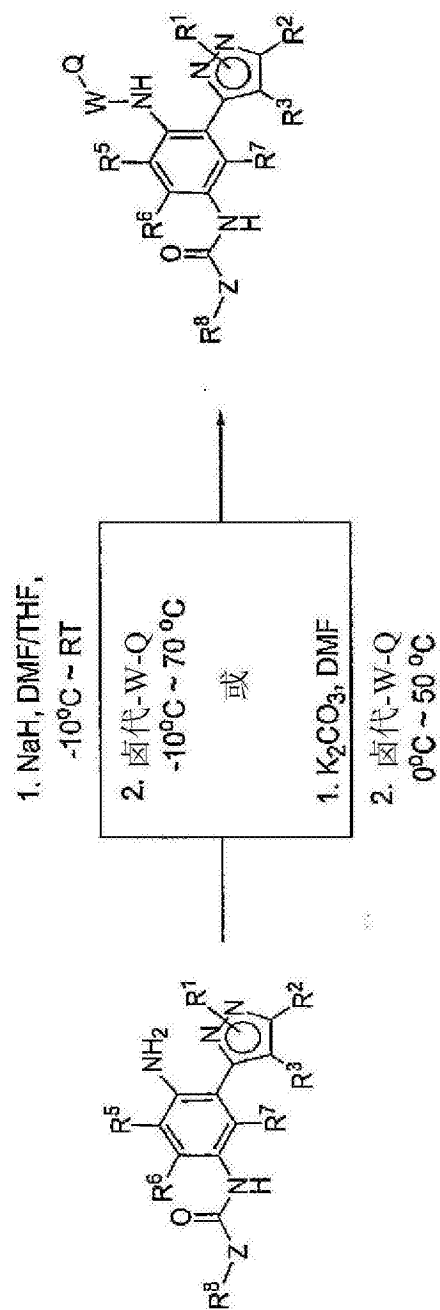


图8