

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580019349.9

[51] Int. Cl.

C07C 317/10 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07C 323/65 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1997628A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 207/16 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 211/74 (2006.01)
C07D 213/34 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.13

[21] 申请号 200580019349.9

[30] 优先权

[32] 2004.4.13 [33] EP [31] 04290982.0

[32] 2004.5.7 [33] US [31] 60/569,153

[32] 2005.4.12 [33] US [31] 11/104,091

[86] 国际申请 PCT/US2005/012836 2005.4.13

[87] 国际公布 WO2005/100308 英 2005.10.27

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.13

[71] 申请人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

共同申请人 法国赛福伦公司

[72] 发明人 爱德华·R·培根 桑卡尔·查特吉

德里克·邓恩

玛丽-伊迪丝·古德尔

格雷格·A·霍斯泰特勒

穆罕默德·伊克巴尔

布里吉特·勒叙尔 菲利普·卢韦

权利要求书 25 页 说明书 147 页 按照条约第 19 条的
修改 24 页

埃里克·里盖 多米尼克·施魏策尔
克里斯托弗·尤

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

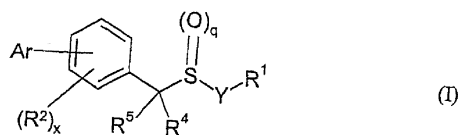
代理人 刘 慧 杨 青

[54] 发明名称

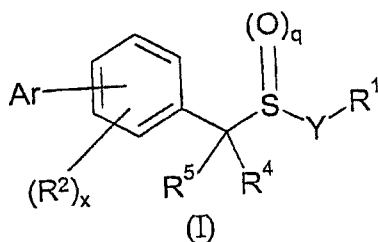
硫取代的二芳基甲烷亚硫酰基衍生物

[57] 摘要

本发明涉及化学组合物、及其制备方法和组合物的应用。具体地，本发明涉及包括式(I)的取代的二芳基-甲烷亚硫酰基乙酰胺：其中 Ar、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵、q 和 x 如本文中定义的；及其治疗疾病的应用，包括治疗与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡；帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；或与神经疾病有关的疲劳；以及促进觉醒。



1. 式(I)的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,

其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子;

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基;

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-NR^{12}R^{13}$, 其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代; $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(=O)_2R^{11}$;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$ 、和 $S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$;

$S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基;

或者, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环;

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7 - C_{10} 芳基烷基;

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} 、 $S(=O)R^{22}$ 、和 $S(=O)_2R^{22}$;

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基-OH、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、和 C_3 - C_5 环烷基;

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和

C₆-C₁₀ 芳基；

R²³ 和 R²⁴ 在每种情况中各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、和 C₆-C₁₀ 芳基，或

或者，R²³ 和 R²⁴ 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R²⁵ 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R²⁶ 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 0、1、和 2；

前提条件是，

(i)在 Y 为 -CH₂-、Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基、和 -C(R⁴)(R⁵)- 为 -CH(C₁-C₃ 烷基)- 时，则 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位；

(ii)在 Y 为 -CH₂-、R¹ 为 H、C(=O)OR¹¹、或 C(=O)NR¹²R¹³；Ar 为被 0-2 个 R³ 取代的苯基、和 R³ 为 H、F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃、SCH₃、CN、NO₂、或亚甲二氧基苯基时，则 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位；

(iii)在 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的咪唑并吡啶时，Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位；

(iv)在 Ar 为在核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的间位的苯并三唑基时，则 R¹ 不是 H；

(v)在 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时，则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基；

(vi)在 Y 为 -CH₂- 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 C(=O)OC₃H₇ 基团取代的吡啶基时，则 R¹ 不是 H；

(vii)在 Y 为 -CH₂- 和 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的嘌呤、咪唑并吡啶、二氢咪唑并吡啶或苯并咪唑时，则 R¹ 不是 H；

(viii)在 Ar 为被 0-2 个 R³ 取代的三唑啉酮时，则 R¹ 不是 H；

(ix)在 q 为 0、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的间位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^{12} 和 R^{13} 都不是苯基;

(x)在 q 为 0、 R^{20} 为氰基、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的对位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^3 不是哌嗪基;

(xi)在 q 为 0、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R^1 不是 H 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$;

(xii)在 q 为 0 或 1、 Y 为亚丁基和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的对位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^1 不是 H ;

(xiii)在 q 为 0 或 1、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的吡咯基时, 则 R^1 不是 H ;

(xiv)在 q 为 0 或 1、 R^2 为 OH 、和 Ar 为苯基或环烯基时, 则 R^1 不是 H 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;

(xv)在 q 为 1、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H 、 R^5 为 H 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H ;

(xvi)在 q 为 1 或 2、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R^1 不是 H ;

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H 、 R^5 为 H 、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位;

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H ; 和

(xx)在 q 为 0、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的间位的苯基时, 则 R^1 不是 H 。

2. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 q 为 1。

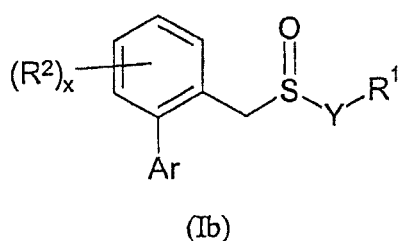
3. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

4. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 。

5. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基。

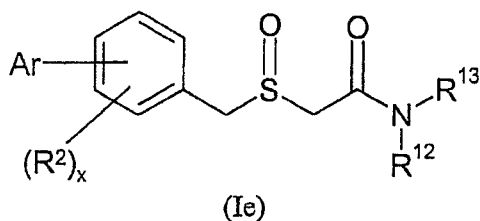
6. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位。

7. 式(Ib)所示的权利要求 1 的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

8. 式(Ie)所示的权利要求 1 的化合物 :



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,
其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_5 - C_{10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、

$\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{16}$ 、 SR^{16} ； $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ；和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 NHOH 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{OR}^{16}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、3-7元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳基烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{16}$ 、 SR^{16} ； $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ； $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、和 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H 、被0-3个 R^{20} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和被0-3个 R^{20} 取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被0-3个 R^{20} 取代的3-7元杂环；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环，其中所述3-7元杂环被0-2个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OR^{22} 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 NHOH 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- OH 、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、3-7元杂环烷基、被0-1个 R^{26} 取代的苯基、5或6元杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳基烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{22}$ 、 SR^{22} ； $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$ ；和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$ ；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- OH 、和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基，或

或者, R^{23} 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环;

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_4 烷基、和 C_1 - C_4 烷氧基; 和

x 为 0、1、2、3、或 4;

前提条件是,

(ii) 在 Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的邻位或间位;

(iii) 在 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的咪唑并吡啶时, Ar 位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的邻位或间位; 和

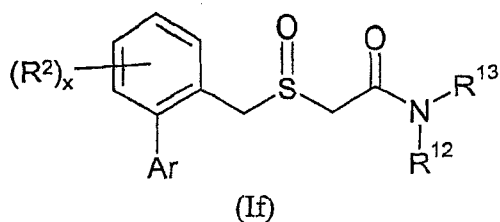
(v) 在 Ar 位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的邻位或间位。

10. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_5 - C_{10} 环烯基, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的邻位或间位。

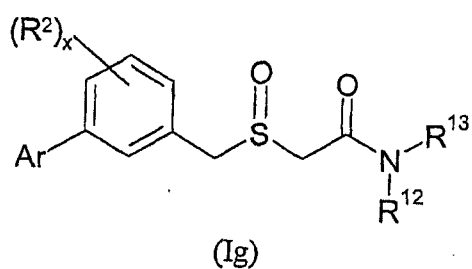
11. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子, 其中所述 5-14 元杂芳基选自苯并氧硫杂环己二烯基、喹啉基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噻烯, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上- $C(R^4)(R^5)$ -取代基的邻位或间位。

12. 式(IIf)所示的权利要求 8 的化合物:



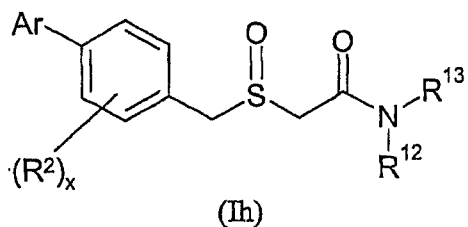
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

13. 式(Ig)所示的权利要求 8 的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

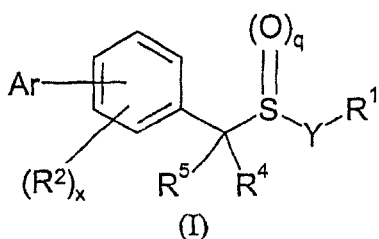
14. 式(Ih)所示的权利要求 8 的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

15. 式(Ie)所示的权利要求 8 的化合物，其中 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基，其中所述 Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位。

16. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，
其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、或 S 的杂原子，其中所述 5-10 元杂芳基选自喹啉基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噻烯；

Y 为被 0-1 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_3 亚烷基；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、和 $C(=O)OR^{11}$ ；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、 C_1-C_4 烷氧基、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NHS(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；
和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NHC(=O)R^{22}$ 、 $NHCO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NHC(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} ； $S(=O)R^{22}$ ；和 $S(=O)_2R^{22}$ ；

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、甲氧基、乙氧基、甲基、和乙基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6 烷氧基；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 1 或 2；

前提条件是，

(i) 在 Y 为 $-CH_2-$ 、Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基、和 $-C(R^4)(R^5)-$ 为 $-CH(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ 时，则 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的邻位或间位；

(ii) 在 Y 为 $-CH_2-$ 、 R^1 为 H、 $C(=O)OR^{11}$ 、或 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；Ar 为

被 0-2 个 R^3 取代的苯基；和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时，则 Ar 位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位；

(v)在 Ar 位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时，则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基；

(vi)在 Y 为- CH_2 -和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $C(=O)OC_3H_7$ 基团取代的吡啶基时，则 R^1 不是 H；

(xiii)在 q 为 1、Y 为- CH_2 -和- CH_2CH_2 -、和 Ar 为在核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位的吡咯基时，则 R^1 不是 H；

(xv)在 q 为 1、Y 为- CH_2 -、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为在核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位的苯基时，则 R^1 不是 H；和

(xvii)在 q 为 2 时，则 Ar 位于在核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位；

(xviii)在 q 为 2、Y 为- CH_2 -、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时，则 Ar 位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位；和

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位的苯基时，则 R^1 不是 H。

17. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物，其中 q 为 1。

18. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物，其中 q 为 1；和 Y 为- CH_2 -、- $CH(OCH_3)$ -、或- CH_2CH_2 -。

19. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物，其中 q 为 1；Y 为- CH_2 -、- $CH(OCH_3)$ -、或- CH_2CH_2 -；和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

20. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物，其中 q 为 1；Y 为- CH_2 -、- $CH(OCH_3)$ -、或- CH_2CH_2 -；和 R^1 为 $C(O)NH_2$ 。

21. 权利要求 16 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位;

Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基; 或

被 0-5 个 R³ 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、或 2-苯并[1,4]二噁烯;

R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³;

及其可药用盐形式。

22. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1。

23. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

24. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基; 和 Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-。

25. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基; 和 R³ 选自 F、Cl、和 Br。

26. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基, R³ 选自 F、Cl、和 Br; 和 R¹ 为 C(=O)NH₂。

27. 权利要求 16 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位;

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基，

被 0-5 个 R^3 取代的 C_5-C_{10} 环烯基；或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基，其中所述芳基、环烯基、和杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、或 2-苯并[1,4]二噁烯；

R^1 为 H 或 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；

及其可药用盐形式。

28. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物，其中 q 为 1；和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

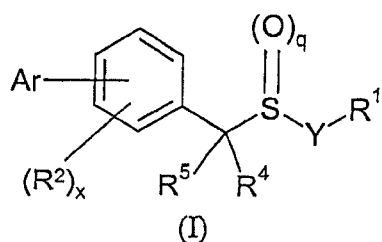
29. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物，其中 q 为 1；Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基；和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

30. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物，其中 q 为 1；Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基；Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ；和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

31. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物，其中 q 为 1；Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ；Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基， R^3 选自 F、Cl、和 Br；和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

32. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物，其中 q 为 1；Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ；Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基， R^3 选自 F、Cl、和 Br；和 R^1 为 $C(=O)NH_2$ 。

33. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，

其中：

Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-3 个 R^3 取代的 C_5-C_{10} 环烯基；或

被 0-1 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基；其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯；

Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、和 $C(=O)OR^{11}$ ；

R^2 选自 H、Cl、F、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、和丙基；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、氰基、 OCF_3 、 NO_2 、OH、苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $CH_2=CH_2$ 、吗啉基、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 CH_2OR^{16} 、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$ 、 $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NHS(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 为 H；

R^5 为 H；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、和被 0-1 个 R^{20} 取代的 C_1-C_3 烷基；其中所述烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环; 其中所述 3-7 元杂环选自吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁基、哌啶基、和吡咯烷基;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基; 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成选自哌啶基、(4-氧代)-哌啶基和吗啉基的 3-7 元杂环;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、CN、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 CH_2CH_2OH 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、和吡咯烷基、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、和被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和 CH_2CH_2OH ;

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基;

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、甲基、乙基、丙基、甲氧基、和乙氧基;

x 为 0、1、或 2; 和

q 为 1 或 2;

前提条件是,

(ii) 在 Y 为 $-CH_2-$ 、 R^1 为 H、 $C(=O)OR^{11}$ 、或 $C(=O)NR^{12}R^{13}$; Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(v) 在 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基;

(vi) 在 Y 为 $-CH_2-$ 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $C(=O)OC_3H_7$ 基团取代的吡啶基时, 则 R^1 不是 H;

(xiii)在 q 为 1、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的吡咯基时, 则 R^1 不是 H ;

(xv)在 q 为 1、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H 、 R^5 为 H 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H ;

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H 、 R^5 为 H 、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位; 和

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H 。

34. 式(I)所示的权利要求 33 的化合物, 其中 q 为 1。

35. 权利要求 33 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位;

Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基;

被 0-3 个 R^3 取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基; 或

被 0-1 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基; 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

及其可药用盐形式。

36. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1。

37. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基。

38. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基; 和 R^3 选自 F、Cl、和 Br。

39. 权利要求 33 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位;

Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^3 取代的 C_5-C_{10} 环烯基; 或

被 0-1 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基; 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

R^1 为 H 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

及其可药用盐形式。

40. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1。

41. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基。

42. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基; 和 R^3 选自 F、Cl、和 Br。

43. 选自以下实施例的化合物:

	实施例 1;	实施例 2;	实施例 3;
实施例 4;	实施例 5;	实施例 6;	实施例 7;
实施例 8;	实施例 9;	实施例 10;	实施例 11;
实施例 12;	实施例 13;	实施例 14;	实施例 15;
实施例 16;	实施例 17;	实施例 18;	实施例 19;
实施例 20;	实施例 21;	实施例 22;	实施例 23;

实施例 24;	实施例 25;	实施例 26;	实施例 27;
实施例 28;	实施例 29;	实施例 30;	实施例 31;
实施例 32;	实施例 33;	实施例 34;	实施例 35;
实施例 36;	实施例 37;	实施例 38;	实施例 39;
实施例 40;	实施例 41;	实施例 42;	实施例 43;
实施例 44;	实施例 45;	实施例 46;	实施例 47;
实施例 48;	实施例 49;	实施例 50;	实施例 51;
实施例 52;	实施例 53;	实施例 54;	实施例 55;
实施例 56;	实施例 57;	实施例 58;	实施例 59;
实施例 60;	实施例 61;	实施例 62;	实施例 63;
实施例 64;	实施例 65;	实施例 66;	实施例 67;
实施例 68;	实施例 69;	实施例 70;	实施例 71;
实施例 72;	实施例 73;	实施例 74;	实施例 75;
实施例 76;	实施例 77;	实施例 78;	实施例 79;
实施例 80;	实施例 81;	实施例 82;	实施例 83;
实施例 84;	实施例 85;	实施例 86;	实施例 87;
实施例 88;	实施例 89;	实施例 90;	实施例 91;
实施例 92;	实施例 93;	实施例 94;	实施例 95;
实施例 96;	实施例 97;	实施例 98;	实施例 99;
实施例 100;	实施例 101;	实施例 102;	实施例 103;
实施例 104;	实施例 105;	实施例 106;	实施例 107;
实施例 108;	实施例 109;	实施例 110;	实施例 111;
实施例 112;	实施例 113;	实施例 114;	实施例 115;
实施例 116;	实施例 117;	实施例 118;	实施例 119;
实施例 120;	实施例 121;	实施例 122;	实施例 123;
实施例 124;	实施例 125;	实施例 126;	实施例 127;
实施例 128;	实施例 129;	实施例 130;	实施例 131;
实施例 132;	实施例 133;	实施例 134;	实施例 135;
实施例 136;	实施例 137;	实施例 138;	实施例 139;

实施例 140;	实施例 141;	实施例 142;	实施例 143;
实施例 144;	实施例 145;	实施例 146;	实施例 147;
实施例 148;	实施例 149;	实施例 150;	实施例 151;
实施例 152;	实施例 153;	实施例 154;	实施例 155;
实施例 156;	实施例 157;	实施例 158;	实施例 159;
实施例 160;	实施例 161;	实施例 162;	实施例 163;
实施例 164;	实施例 165;	实施例 166;	实施例 167;
实施例 168;	实施例 169;	实施例 170;	实施例 171;
实施例 172;	实施例 173;	实施例 174;	实施例 175;
实施例 176;	实施例 177;	实施例 178;	实施例 179;
实施例 180;	实施例 181;	实施例 182;	实施例 183;
实施例 184;	实施例 185;	实施例 186;	实施例 187;
实施例 188;	实施例 189;	实施例 190;	实施例 191;
实施例 192;	实施例 193;	实施例 194;	实施例 195;
实施例 196;	实施例 197;	实施例 198;	实施例 199;

实施例 200;	实施例 201;	实施例 202;	实施例 203;
实施例 204;	实施例 205;	实施例 206;	实施例 207;
实施例 208;	实施例 209;	实施例 210;	实施例 211;
实施例 212;	实施例 213;	实施例 214;	实施例 215;
实施例 216;	实施例 217;	实施例 218;	实施例 219;
实施例 220;	实施例 221;	实施例 222;	实施例 223;
实施例 224;	实施例 225;	实施例 226;	实施例 227;
实施例 228;	实施例 229;	实施例 230;	实施例 231;
实施例 232;	实施例 233;	实施例 234;	实施例 235;
实施例 236;	实施例 237;	实施例 238;	实施例 239;
实施例 240;	实施例 241;	实施例 242;	实施例 243;
实施例 244;	实施例 245;	实施例 246;	实施例 247;
实施例 248;	实施例 249;	实施例 250;	实施例 251;
实施例 252;	实施例 253;	实施例 254;	实施例 255;

实施例 256;	实施例 257;	实施例 258;	实施例 259;
实施例 260;	实施例 261;	实施例 262;	实施例 263;
实施例 264;	实施例 265;	实施例 266;	实施例 267;
实施例 268;	实施例 269;	实施例 270;	实施例 271;
实施例 272;	实施例 273;	实施例 274;	实施例 275;
实施例 276;	实施例 277;	实施例 278;	实施例 279;
实施例 280;	实施例 281;	实施例 282;	实施例 283;
实施例 284;	实施例 285;	实施例 286;	实施例 287;
实施例 288;	实施例 289;	实施例 290;	实施例 291;
实施例 292;	实施例 293;	实施例 294;	实施例 295;
实施例 296;	实施例 297;	实施例 298;	实施例 299;

实施例 300;	实施例 301;	实施例 302;	实施例 303;
实施例 304;	实施例 305;	实施例 306;	实施例 307;
实施例 308;	实施例 309;	实施例 310;	实施例 311;
实施例 312;	实施例 313;	实施例 314;	实施例 315;
实施例 316;	实施例 317;	实施例 318;	实施例 319;
实施例 320;	实施例 321;	实施例 322;	实施例 323;
实施例 324;	实施例 325;	实施例 326;	实施例 327;
实施例 328;	实施例 329;	实施例 330;	实施例 331;
实施例 332;	实施例 333;	实施例 334;	实施例 335;
实施例 336;	实施例 337;	实施例 338;	实施例 339;
实施例 340;	实施例 341;	实施例 342;	实施例 343;
实施例 344;	实施例 345;	实施例 346;	实施例 347;
实施例 348;	实施例 349;	实施例 350;	实施例 351;
实施例 352;	实施例 353;	实施例 354;	实施例 355;
实施例 356;	实施例 357;	实施例 358;	实施例 359;
实施例 360;	实施例 361;	实施例 362;	实施例 363;
实施例 364;	实施例 365;	实施例 366;	实施例 367;
实施例 368;	实施例 369;	实施例 370;	实施例 371;

实施例 372; 实施例 373; 实施例 374; 实施例 375;
实施例 376; 实施例 377; 实施例 378; 实施例 379;
实施例 380; 实施例 381; 实施例 382; 实施例 383;
实施例 384; 实施例 385; 实施例 386; 实施例 387;
实施例 388; 实施例 389; 实施例 390; 实施例 391;
实施例 392; 实施例 393; 实施例 394; 实施例 395;
实施例 396; 实施例 397; 实施例 398; 实施例 399;

实施例 400; 实施例 401; 实施例 402; 实施例 403;
实施例 404; 实施例 405; 实施例 406; 实施例 407;
实施例 408; 实施例 409; 实施例 410; 实施例 411;
实施例 412; 实施例 413; 实施例 414; 实施例 415;
实施例 416; 实施例 417; 实施例 418; 实施例 419;
实施例 420; 实施例 421; 实施例 422; 实施例 423;
实施例 424; 实施例 425; 实施例 426; 实施例 427;
实施例 428; 实施例 429; 实施例 430; 实施例 431;
实施例 432; 实施例 433 和 实施例 434;

及其可药用盐形式。

44. 选自以下实施例的化合物:

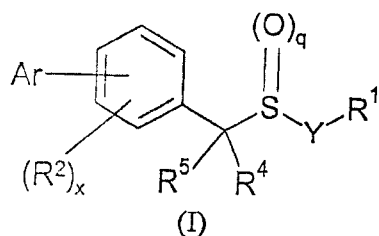
实施例 436; 实施例 437; 实施例 438; 实施例 439;
实施例 440; 实施例 441; 实施例 442; 实施例 443;
实施例 444; 实施例 445; 实施例 446; 和
实施例 447;

及其可药用盐形式。

45. 药用组合物, 其包括权利要求 1 到 44 的化合物和一种或多种可药用赋形剂。

46. 治疗哺乳动物中与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒

班工作睡眠障碍有关的嗜睡；帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；或疲劳的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的式(I)的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，

其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；

或被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基；

被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_4 亚烷基- Z^1 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；或

被 0-3 个 R^{20A} 取代的(C_1-C_4 亚烷基) m - Z^2 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；

Z^1 为 O、 NR^{10} 、S、 $S(=O)$ 、或 $S(=O)_2$ ；

Z^2 为 $CR^{21}=CR^{21}$ 、 $C\equiv C$ 、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 5-10 元亚杂芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_3-C_6 亚环烷基；或被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-6 元亚杂环烷基；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、-(C_6-C_{10} 芳基)- $NR^{12}R^{13}$ ，其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代； $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(=O)_2R^{11}$ ；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ；和 $S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚

丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、和 C_2-C_6 炔基；

或者， R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环；

R^{10} 选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基； $C(=O)R^{14}$ 、 SR^{14} 、 $S(=O)R^{14}$ 、和 $S(=O)_2R^{14}$ ；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7-C_{10} 芳基烷基；

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-OH、 C_2-C_6

烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、3-7元杂环烷基、被0-1个R²⁶取代的苯基、5或6元杂芳基、C₇-C₁₀芳基烷基、=O、C(=O)R²²、C(=O)OR²²、OC(=O)R²²、C(=O)NR²³R²⁴、NR²¹C(=O)R²²、NR²¹CO₂R²²、OC(=O)NR²³R²⁴、NR²¹C(=S)R²²、SR²²、S(=O)R²²；和S(=O)₂R²²；

R^{20A}在每种情况中独立地选自F、Cl、Br、OH、OR²²、NHOH、NO₂、CN、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、3-7元杂环烷基、被0-1个R²⁶取代的苯基；5或6元杂芳基、和C₇-C₁₀芳基烷基；

R²¹在每种情况中独立地选自H和C₁-C₆烷基；

R²²在每种情况中独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、和C₆-C₁₀芳基；

R²³和R²⁴在每种情况中各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、和C₆-C₁₀芳基，或

或者，R²³和R²⁴与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环；

R²⁵在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R²⁶在每种情况中独立地选自H、F、Cl、Br、C₁-C₆烷基、和C₁-C₆烷氧基；

m为0或1；

n为0或1；

x为0、1、2、3、或4；和

q为0、1、和2。

47. 权利要求46的方法，其中化合物被给药用于治疗与发作性睡眠有关的嗜睡。

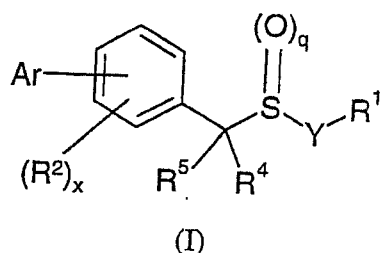
48. 治疗哺乳动物的影响睡眠的疾病或病症的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1-44中一项的化合物以促进觉醒，其中所述影响睡眠的疾病或病症选自与发作性睡眠、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡。

49. 治疗哺乳动物的神经疾病或病症的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1-44 中一项的化合物，其中所述神经疾病或病症选自：帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；和与神经疾病或病症有关的疲劳。

硫取代的二芳基甲烷亚硫酰基衍生物

技术领域

本发明涉及化学组合物及其制备方法和所述组合物的应用。具体地，本发明涉及包括式(I)的取代的二芳基甲烷亚硫酰基乙酰胺：



其中 Ar、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵、q 和 x 如本文中所定义的；及其治疗疾病的应用，包括治疗与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡；帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；或与神经疾病有关的疲劳；以及促进觉醒。

背景技术

本文公开的化合物涉及莫达非尼的生物学和化学类似物。莫达非尼，C₁₅H₁₅NO₂S，又名 2-(二苯甲基亚硫酰基)乙酰胺或 2-[(二苯甲基)亚硫酰基]乙酰胺，为具有觉醒促进活性的合成乙酰胺衍生物，其已经在法国专利 78 05 510 和在美国专利 4,177,290('290 专利)中有所描述。其已经被美国食品和药物管理局批准用于治疗与发作性睡病有关的日间过度嗜睡。莫达非尼和几种衍生物的制备方法在'290 专利中有所描述。在美国专利 4,927,855 中描述了莫达非尼的左旋异构体，以及另外的莫达非尼衍生物，并据报道可用于治疗睡眠过度、抑郁症、阿尔茨海默氏病并且对痴呆和记忆丧失症状具有活性，特别是在老年人中。

莫达非尼也被称作用于以下的有用药物：治疗帕金森氏病(美国专

利 5,180,745); 保护大脑组织免于缺血(美国专利 5,391,576); 治疗二便失禁(美国专利 5,401,776); 和治疗睡眠呼吸暂停和中枢性病症(美国专利 5,612,379)。另外, 莫达非尼可用于治疗摄食障碍, 或用于在人或动物中促进体重增加或刺激食欲(美国专利 6,455,588), 或用于治疗注意力缺乏多动症(美国专利 6,346,548), 和疲劳, 特别是与多发性硬化有关的疲劳(美国专利 6,488,164)。美国专利 4,066,686 描述了可用于治疗中枢神经病症的多种二苯甲基亚硫酰基衍生物。

几个公开的专利申请描述了莫达非尼的衍生物形式和莫达非尼衍生物在治疗多种病症中的应用。例如, PCT 公开 WO 99/25329 描述了莫达非尼的多种取代的苯基类似物, 可用于治疗药物诱导的嗜睡, 特别是与对癌症患者给药吗啡有关的嗜睡。美国专利 5,719,168 和 PCT 公开 95/01171 描述了可用于改进摄食行为的莫达非尼衍生物。PCT 公开 02/10125 描述了莫达非尼的几种莫达非尼衍生物, 以及莫达非尼的多种多晶型物。

描述莫达非尼衍生物的另外的公开包括美国专利 6,492,396、和 PCT 公开 WO 02/10125。

Terauchi, H 等人描述了可用作 ATP 酶抑制剂的烟酰胺衍生物 (Terauchi, H 等人, J. Med. Chem., 1997, 40, 313-321)。特别地, 描述了几个 N-烷基取代的 2-(二苯甲基亚硫酰基)烟酰胺。

美国专利 4,980,372 和 4,935,240 描述了苯甲酰氨基苯氧基丁酸衍生物。特别地, 公开了在硫醚和羰基之间包含苯基和取代苯基连接基、和在末端酰胺位置包含取代芳基的莫达非尼的硫醚衍生物。

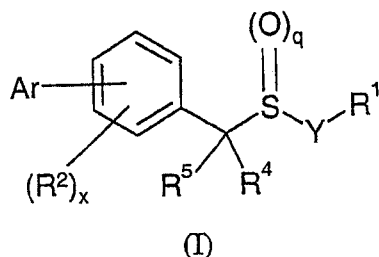
已经公开了其中末端苯基由连接基团限制的其它莫达非尼衍生物。例如, 在美国专利 5,563,169 中, 报告了在末端酰胺位置具有芳基的某些占吨基和噻吨基衍生物。

其它占吨基和噻吨基衍生物在 Annis, I、Barany, G., Pept. Proc. Am. Pept. Symp. 15th(Meeting Date 1997) 343-344, 1999(Ellman Reagent 的占吨基衍生物的制备, 可在肽合成中用作试剂); Han, Y.、Barany, G., J. Org. Chem., 1997, 62, 3841-3848(S-占吨基保护的半胱氨酸衍生物的制备, 可在肽合成中用作试剂); 和 El-Sakka, I.A. 等人, Arch. Pharm.(Weinheim), 1994, 327, 133-135(巯基乙酸的噻吨酚衍生物)中公开。

因此, 需要具有有利性质的新的化合物类别。已经发现在本文中称为取代的二芳基甲烷亚硫酰基乙酰胺的一类化合物可用作药物, 用于治疗或预防本文中公开的多种疾病或病症。

发明内容

在一个方面中, 本发明涉及多种以下结构所示的新化合物:



其中 Ar、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵、q 和 x 如本文中定义的; 及其立体异构形式、立体异构形式的混合物、或其可药用盐形式, 其中构成要素如下定义。

本发明的另一个目的是提供包括本发明的化合物的药用组合物, 其中组合物包括一种或多种可药用赋形剂和治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其可药用盐或酯形式。

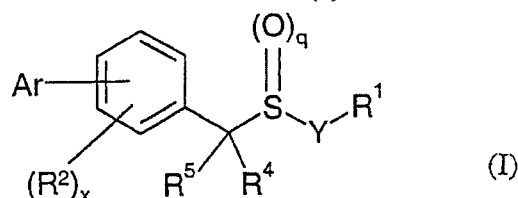
本发明的另一个目的是提供治疗或预防疾病或病症的方法, 包括治疗嗜睡; 促进觉醒; 治疗帕金森氏病、脑缺血、中风、睡眠呼吸暂

停、摄食障碍；刺激食欲和体重增加；治疗注意力缺乏多动症(ADHD)；在与大脑皮质功能低下有关的病症中增强功能，所述病症包括但不限于抑郁症、精神分裂症、疲劳，特别是与神经疾病有关的疲劳，如多发性硬化、慢性疲劳综合症；和改善认知功能障碍。

取代的苄基硫基烷基的这些和其它目的、特征和优点在专利公开的以下详细说明中公开。

发明的详细说明

在第一实施方案中，提供式(I)的新化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，

其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；

或被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基；

被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_4 亚烷基- Z^1 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；或

被 0-3 个 R^{20A} 取代的(C_1-C_4 亚烷基) m - Z^2 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；

Z^1 为 O、 NR^{10} 、S、 $S(=O)$ 、或 $S(=O)_2$ ；

Z^2 为 $CR^{21}=CR^{21}$ 、 $C\equiv C$ 、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 5-10 元亚杂芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_3-C_6 亚环烷基；或被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-6 元亚杂环烷基；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-NR^{12}R^{13}$ ，其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代； $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(=O)_2R^{11}$ ；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ；和 $S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、和 C_2-C_6 炔基；

或者， R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环；

R^{10} 选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基； $C(=O)R^{14}$ 、 SR^{14} 、 $S(=O)R^{14}$ 、和 $S(=O)_2R^{14}$ ；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7-C_{10} 芳基烷基；

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10}

芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} ； $S(=O)R^{22}$ ；和 $S(=O)_2R^{22}$ ；

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基；5 或 6 元杂芳基、和 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{25} 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6 烷氧基；

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

x 为 0、1、2、3、或 4；

和 q 为 0、1、和 2；

前提条件是，

(i) 在 Y 为 $-CH_2-$ 、Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基、和 $-C(R^4)(R^5)-$ 为 $-CH(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ 时，则 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的邻位或

间位;

(ii)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^1 为 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(iii)在 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的咪唑并吡啶时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(iv)在 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位的苯并三唑基时, 则 R^1 不是 H;

(v)在 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基;

(vi)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 基团取代的吡啶基时, 则 R^1 不是 H;

(vii)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的嘌呤、咪唑并吡啶、二氢咪唑并吡啶或苯并咪唑时, 则 R^1 不是 H;

(viii)在 Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的三唑啉酮(triazolinonyl)时, 则 R^1 不是 H;

(ix)在 q 为 0、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^{12} 和 R^{13} 都不是苯基;

(x)在 q 为 0、 R^{20} 为氰基、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的对位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^3 不是哌嗪基;

(xi)在 q 为 0、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R^1 不是 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$;

(xii)在 q 为 0 或 1、Y 为亚丁基和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的对位的被 0-5 个 R^3 取代的苯基时, 则 R^1 不是 H;

(xiii)在 q 为 0 或 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或亚苯基、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的吡咯基时, 则 R^1 不是 H;

(xiv)在 q 为 0 或 1、 R^2 为 OH、和 Ar 为苯基或环烯基时, 则 R^1 不是 H 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;

(xv)在 q 为 1、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为在核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H;

(xvi)在 q 为 1 或 2、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R^1 不是 H;

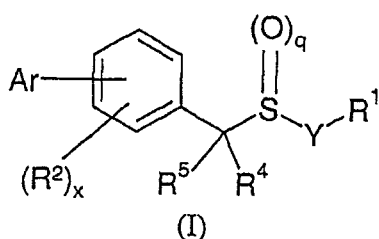
(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位;

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H; 和

(xx)在 q 为 0、和 Ar 为在核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的间位的苯基时, 则 R^1 不是 H。

在优选的实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,

其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_5 - C_{10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子;

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1 - C_6 亚烷基;

R^1 选自 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 芳基})\text{-NR}^{12}\text{R}^{13}$, 其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代; $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、和 $\text{NR}^{21}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ；和 $S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基；

或者， R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其

中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} ； $S(=O)R^{22}$ ；和 $S(=O)_2R^{22}$ ；

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基-OH、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、和 C_3 - C_5 环烷基；

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基、或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{25} 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6 烷氧基；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 1 或 2；

前提条件是，

(i)在 Y 为 $-CH_2-$ 、Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基、和 $-C(R^4)(R^5)-$ 为 $-CH(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ 时，则 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的邻位或间位；

(ii)在 Y 为 $-CH_2-$ 、 R^1 为 H、 $C(=O)OR^{11}$ 、或 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时，则 Ar 位于核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)-$ 取代基的邻位或间位；

(iii)在 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的咪唑并吡啶时，则 Ar 位于核心苯

环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位;

(iv)在 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位的苯并三唑基时, 则 R¹ 不是 H;

(v)在 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基;

(vi)在 Y 为-CH₂-和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 C(=O)OC₃H₇ 基团取代的吡啶基时, 则 R¹ 不是 H;

(vii)在 Y 为-CH₂-和 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的嘌呤、咪唑并吡啶、二氢咪唑并吡啶或苯并咪唑时, 则 R¹ 不是 H;

(viii)在 Ar 为被 0-2 个 R³ 取代的三唑啉酮时, 则 R¹ 不是 H;

(ix)在 q 为 0、Y 为-CH₂-、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基时, 则 R¹² 和 R¹³ 都不是苯基;

(x)在 q 为 0、R²⁰ 为氰基、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的对位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基时, 则 R³ 不是哌嗪基;

(xi)在 q 为 0、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R¹ 不是 H、C(=O)OR¹¹、C(=O)R¹⁴、或 C(=O)NHCH₃;

(xii)在 q 为 0 或 1、Y 为亚丁基和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的对位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基时, 则 R¹ 不是 H;

(xiii)在 q 为 0 或 1、Y 为-CH₂-或-CH₂CH₂-、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的吡咯基时, 则 R¹ 不是 H;

(xiv)在 q 为 0 或 1、R² 为 OH、和 Ar 为苯基或环烯基时, 则 R¹ 不是 H 或 C(=O)OR¹¹;

(xv)在 q 为 1、Y 为-CH₂-、R⁴ 为 H、R⁵ 为 H、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H;

(xvi)在 q 为 1 或 2、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R¹ 不是 H;

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、Y 为-CH₂-、R⁴ 为 H、R⁵ 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲

二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位;

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H; 和

(xx)在 q 为 0、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位的苯基时, 则 R¹ 不是 H。

在优选的实施方案中, q 为 1。

在优选的实施方案中, R¹ 为 H。

在优选的实施方案中, R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³。

在优选的实施方案中, R¹² 和 R¹³ 各自独立地选自 H 和被 0-3 个 R²⁰ 取代的 C₁-C₆ 烷基。

在优选的实施方案中, R¹² 和 R¹³ 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R²⁰ 取代的 3-7 元杂环。

在优选的实施方案中, Y 为-CH₂-。

在优选的实施方案中, Y 为-CH₂CH₂-。

在优选的实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 为 H。

在优选的实施方案中, Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

在优选的实施方案中, Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基。

在优选的实施方案中, Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原

子。

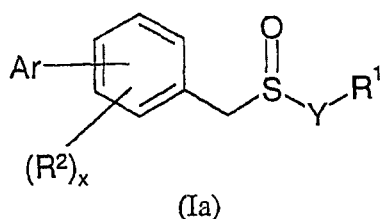
在优选的实施方案中，Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；其中所述 5-14 元杂芳基选自苯并氧硫杂环己二烯基、喹啉基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚硒酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯。

在优选的实施方案中，Ar 位于在核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位。

在优选的实施方案中，Ar 位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的间位。

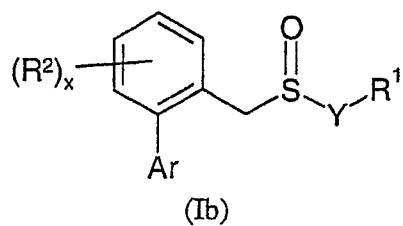
在优选的实施方案中，Ar 位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的对位。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(Ia)的新化合物：



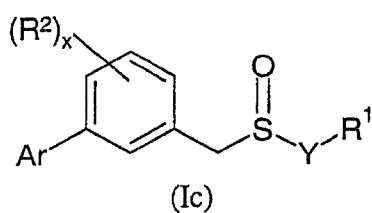
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(Ib)的新化合物：



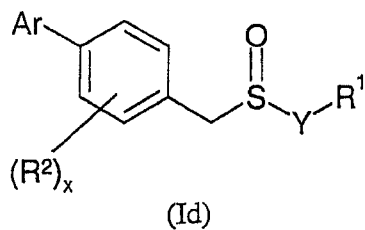
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(Ic)的新化合物：



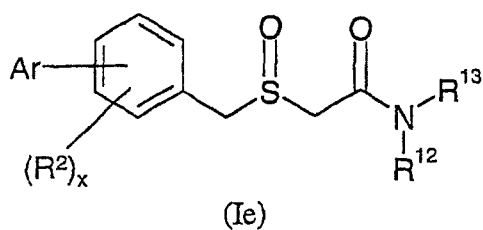
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(Id)的新化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(Ie)的新化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，

其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ; $S(=O)R^{16}$; 和 $S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ; $S(=O)R^{16}$; $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NHS(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-OH、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6

炔基、C₃-C₇环烷基、3-7元杂环烷基、被0-1个R²⁶取代的苯基、5或6元杂芳基、C₇-C₁₀芳基烷基、=O、C(=O)R²²、C(=O)OR²²、OC(=O)R²²、C(=O)NR²³R²⁴、NHC(=O)R²²、NHCO₂R²²、OC(=O)NR²³R²⁴、NHC(=S)R²²、SR²²；S(=O)R²²；和S(=O)₂R²²；

R²²在每种情况中独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基-OH、和C₆-C₁₀芳基；

R²³和R²⁴在每种情况中各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、和C₆-C₁₀芳基，或

或者，R²³和R²⁴与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环；

R²⁶在每种情况中独立地选自H、F、Cl、Br、C₁-C₄烷基、和C₁-C₄烷氧基；和

x为0、1、2、3、或4；

前提条件是，

(ii)在Ar为被0-2个R³取代的苯基、和R³为H、F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃、SCH₃、CN、NO₂、或亚甲二氧基苯基时，则Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位；

(iii)在Ar为被0-5个R³取代的咪唑并吡啶时，则Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位；和

(v)在Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位并且Ar为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时，则Ar为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或1,3-二氢异氮杂茛基。

在另一个优选实施方案中，R¹²和R¹³各自独立地选自H和被0-3个R²⁰取代的C₁-C₆烷基。

在另一个优选实施方案中，R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成被0-3个R²⁰取代的3-7元杂环。

在另一个优选实施方案中，Ar为被0-5个R³取代的苯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位的被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基。

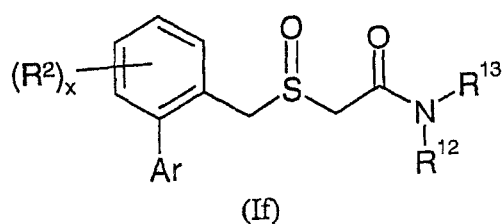
在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位的被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基。

在另一个优选实施方案中，Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；其中所述 5-14 元杂芳基选自苯并氧硫杂环己二烯基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚硒酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯。

在另一个优选实施方案中，Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的被 0-5 个 R³ 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子。

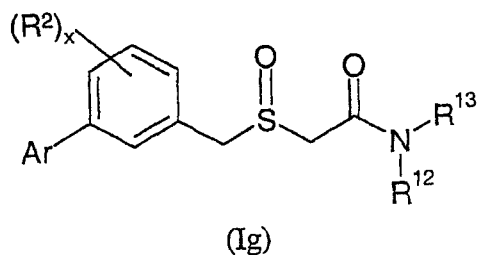
在另一个优选实施方案中, Ar 为在核心苯环上 $-C(R^4)(R^5)$ -取代基的间位的被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子。

在另一个优选实施方案中, 式(I_f)的化合物:



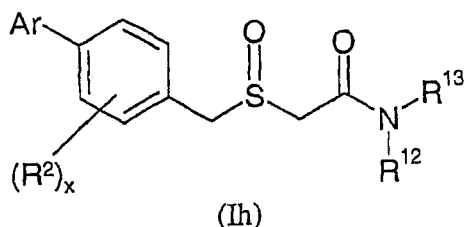
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 式(I_g)的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 式(I_h)的化合物:

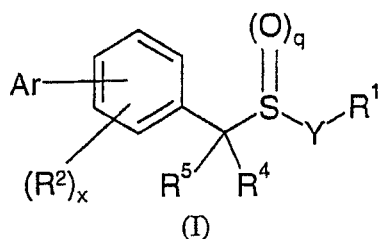


及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I_e)的新化合物, 其中

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基，并且其中所述 Ar 基团位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，
其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、或 S 的杂原子，其中所述 5-10 元杂芳基选自喹啉基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噻烯；

Y 为被 0-1 个 R^{20A} 取代的 C_1 - C_3 亚烷基；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、和 $C(=O)OR^{11}$ ；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_4 烷氧基、CN、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷基；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NHS(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚

丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基；
和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NHC(=O)R^{22}$ 、 $NHCO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NHC(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} ； $S(=O)R^{22}$ ；和 $S(=O)_2R^{22}$ ；

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、甲氧基、乙氧基、甲基、和乙基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6 烷氧基；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 1 或 2；

前提条件是，

(i)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基、和 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 为 $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ 时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(ii)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^1 为 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(v)在 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茚基;

(vi)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 基团取代的吡啶基时, 则 R^1 不是 H;

(xiii)在 q 为 0 或 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的吡咯基时, 则 R^1 不是 H;

(xv)在 q 为 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H; 和

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; 和

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 q 为 1。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 q 为 1; 和 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 q

为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中:
Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位;

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_5-C_{10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述芳基、环烯基、和杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、或 2-苯并[1,4]二噁烯;

R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; 和 q 为 1。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; q 为 1, 和 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基; 和 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、

-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基; 和 R³ 选自 F、Cl、和 Br。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中 Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位; q 为 1; Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基, R³ 选自 F、Cl、和 Br; 和 R¹ 为 C(=O)NH₂。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位;

Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基; 或

被 0-5 个 R³ 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述芳基、环烯基、和杂芳基选自: 苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茚基、吡咯基、或 2-苯并[1,4]二噁烯;

R¹ 为 H 或 C(=O)NR¹²R¹³;

及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位; q 为 1; 和 R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位; q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基; 和 R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³。

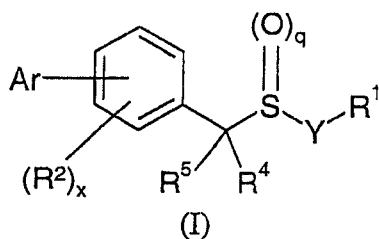
在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位; q 为 1, Ar 为被 0-5

个 R^3 取代的苯基；Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物，其中：
Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位；q 为 1；Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基， R^3 选自 F、Cl、和 Br；和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物，其中：
Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位；q 为 1；Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基， R^3 选自 F、Cl、和 Br；和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，
其中：

Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基；

被 0-3 个 R^3 取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基；或

被 0-1 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基；其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茚基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯；

Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

R^1 选自 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ ；

R^2 选自 H、Cl、F、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、和丙基；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、氰基、 OCF_3 、 NO_2 、OH、苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $CH_2=CH_2$ 、吗啉基、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 CH_2OR^{16} 、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NHS(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 为 H；

R^5 为 H；

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、和被 0-1 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_3 烷基；其中所述烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；其中所述 3-7 元杂环选自吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁基、哌啶基、和吡咯烷基；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基；或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成选自哌啶基、(4-氧代)-哌啶基和吗啉基的 3-7 元杂环；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、CN、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 CH_2CH_2OH 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、和吡咯烷基、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、和被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和 CH_2CH_2OH ；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、甲基、乙基、丙基、甲氧基、和乙氧基；

x 为 0、1、或 2；和

q 为 1 或 2；

前提条件是，

(ii) 在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^1 为 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ；Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时，则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位；

(v) 在 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时，则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基；

(vi) 在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 基团取代的吡啶基时，则 R^1 不是 H；

(xiii) 在 q 为 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的吡咯基时，则 R^1 不是 H；

(xv) 在 q 为 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时，则 R^1 不是 H；

(xvii) 在 q 为 2 时，则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位；

(xviii) 在 q 为 2、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时，则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位；和

(xix) 在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时，则 R^1 不是 H。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物，其中：Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位，q 为 1，Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基，和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ，及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物，其中：

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位, q 为 1, Y 为-CH₂-, Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基, R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³, 和 R³ 选自 F、Cl、和 Br, 及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位, q 为 1, Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基, 和 R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³, 及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其中: Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位, q 为 1, Y 为-CH₂-, Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基, R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³, 和 R³ 选自 F、Cl、和 Br, 及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自以下实施例:

	实施例 1;	实施例 2;	实施例 3;
实施例 4;	实施例 5;	实施例 6;	实施例 7;
实施例 8;	实施例 9;	实施例 10;	实施例 11;
实施例 12;	实施例 13;	实施例 14;	实施例 15;
实施例 16;	实施例 17;	实施例 18;	实施例 19;
实施例 20;	实施例 21;	实施例 22;	实施例 23;
实施例 24;	实施例 25;	实施例 26;	实施例 27;
实施例 28;	实施例 29;	实施例 30;	实施例 31;
实施例 32;	实施例 33;	实施例 34;	实施例 35;
实施例 36;	实施例 37;	实施例 38;	实施例 39;
实施例 40;	实施例 41;	实施例 42;	实施例 43;
实施例 44;	实施例 45;	实施例 46;	实施例 47;
实施例 48;	实施例 49;	实施例 50;	实施例 51;
实施例 52;	实施例 53;	实施例 54;	实施例 55;
实施例 56;	实施例 57;	实施例 58;	实施例 59;

实施例 60;	实施例 61;	实施例 62;	实施例 63;
实施例 64;	实施例 65;	实施例 66;	实施例 67;
实施例 68;	实施例 69;	实施例 70;	实施例 71;
实施例 72;	实施例 73;	实施例 74;	实施例 75;
实施例 76;	实施例 77;	实施例 78;	实施例 79;
实施例 80;	实施例 81;	实施例 82;	实施例 83;
实施例 84;	实施例 85;	实施例 86;	实施例 87;
实施例 88;	实施例 89;	实施例 90;	实施例 91;
实施例 92;	实施例 93;	实施例 94;	实施例 95;
实施例 96;	实施例 97;	实施例 98;	实施例 99;

实施例 100;	实施例 101;	实施例 102;	实施例 103;
实施例 104;	实施例 105;	实施例 106;	实施例 107;
实施例 108;	实施例 109;	实施例 110;	实施例 111;
实施例 112;	实施例 113;	实施例 114;	实施例 115;
实施例 116;	实施例 117;	实施例 118;	实施例 119;
实施例 120;	实施例 121;	实施例 122;	实施例 123;
实施例 124;	实施例 125;	实施例 126;	实施例 127;
实施例 128;	实施例 129;	实施例 130;	实施例 131;
实施例 132;	实施例 133;	实施例 134;	实施例 135;
实施例 136;	实施例 137;	实施例 138;	实施例 139;
实施例 140;	实施例 141;	实施例 142;	实施例 143;
实施例 144;	实施例 145;	实施例 146;	实施例 147;
实施例 148;	实施例 149;	实施例 150;	实施例 151;
实施例 152;	实施例 153;	实施例 154;	实施例 155;
实施例 156;	实施例 157;	实施例 158;	实施例 159;
实施例 160;	实施例 161;	实施例 162;	实施例 163;
实施例 164;	实施例 165;	实施例 166;	实施例 167;
实施例 168;	实施例 169;	实施例 170;	实施例 171;
实施例 172;	实施例 173;	实施例 174;	实施例 175;

实施例 176;	实施例 177;	实施例 178;	实施例 179;
实施例 180;	实施例 181;	实施例 182;	实施例 183;
实施例 184;	实施例 185;	实施例 186;	实施例 187;
实施例 188;	实施例 189;	实施例 190;	实施例 191;
实施例 192;	实施例 193;	实施例 194;	实施例 195;
实施例 196;	实施例 197;	实施例 198;	实施例 199;

实施例 200;	实施例 201;	实施例 202;	实施例 203;
实施例 204;	实施例 205;	实施例 206;	实施例 207;
实施例 208;	实施例 209;	实施例 210;	实施例 211;
实施例 212;	实施例 213;	实施例 214;	实施例 215;
实施例 216;	实施例 217;	实施例 218;	实施例 219;
实施例 220;	实施例 221;	实施例 222;	实施例 223;
实施例 224;	实施例 225;	实施例 226;	实施例 227;
实施例 228;	实施例 229;	实施例 230;	实施例 231;
实施例 232;	实施例 233;	实施例 234;	实施例 235;
实施例 236;	实施例 237;	实施例 238;	实施例 239;
实施例 240;	实施例 241;	实施例 242;	实施例 243;
实施例 244;	实施例 245;	实施例 246;	实施例 247;
实施例 248;	实施例 249;	实施例 250;	实施例 251;
实施例 252;	实施例 253;	实施例 254;	实施例 255;
实施例 256;	实施例 257;	实施例 258;	实施例 259;
实施例 260;	实施例 261;	实施例 262;	实施例 263;
实施例 264;	实施例 265;	实施例 266;	实施例 267;
实施例 268;	实施例 269;	实施例 270;	实施例 271;
实施例 272;	实施例 273;	实施例 274;	实施例 275;
实施例 276;	实施例 277;	实施例 278;	实施例 279;
实施例 280;	实施例 281;	实施例 282;	实施例 283;
实施例 284;	实施例 285;	实施例 286;	实施例 287;
实施例 288;	实施例 289;	实施例 290;	实施例 291;

实施例 292;	实施例 293;	实施例 294;	实施例 295;
实施例 296;	实施例 297;	实施例 298;	实施例 299;
实施例 300;	实施例 301;	实施例 302;	实施例 303;
实施例 304;	实施例 305;	实施例 306;	实施例 307;
实施例 308;	实施例 309;	实施例 310;	实施例 311;
实施例 312;	实施例 313;	实施例 314;	实施例 315;
实施例 316;	实施例 317;	实施例 318;	实施例 319;
实施例 320;	实施例 321;	实施例 322;	实施例 323;
实施例 324;	实施例 325;	实施例 326;	实施例 327;
实施例 328;	实施例 329;	实施例 330;	实施例 331;
实施例 332;	实施例 333;	实施例 334;	实施例 335;
实施例 336;	实施例 337;	实施例 338;	实施例 339;
实施例 340;	实施例 341;	实施例 342;	实施例 343;
实施例 344;	实施例 345;	实施例 346;	实施例 347;
实施例 348;	实施例 349;	实施例 350;	实施例 351;
实施例 352;	实施例 353;	实施例 354;	实施例 355;
实施例 356;	实施例 357;	实施例 358;	实施例 359;
实施例 360;	实施例 361;	实施例 362;	实施例 363;
实施例 364;	实施例 365;	实施例 366;	实施例 367;
实施例 368;	实施例 369;	实施例 370;	实施例 371;
实施例 372;	实施例 373;	实施例 374;	实施例 375;
实施例 376;	实施例 377;	实施例 378;	实施例 379;
实施例 380;	实施例 381;	实施例 382;	实施例 383;
实施例 384;	实施例 385;	实施例 386;	实施例 387;
实施例 388;	实施例 389;	实施例 390;	实施例 391;
实施例 392;	实施例 393;	实施例 394;	实施例 395;
实施例 396;	实施例 397;	实施例 398;	实施例 399;
实施例 400;	实施例 401;	实施例 402;	实施例 403;

实施例 404; 实施例 405; 实施例 406; 实施例 407;
实施例 408; 实施例 409; 实施例 410; 实施例 411;
实施例 412; 实施例 413; 实施例 414; 实施例 415;
实施例 416; 实施例 417; 实施例 418; 实施例 419;
实施例 420; 实施例 421; 实施例 422; 实施例 423;
实施例 424; 实施例 425; 实施例 426; 实施例 427;
实施例 428; 实施例 429; 实施例 430; 实施例 431;
实施例 432; 实施例 433; 和 实施例 434;
及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自以下实施例:

实施例 436; 实施例 437; 实施例 438; 实施例 439;
实施例 440; 实施例 441; 实施例 442; 实施例 443;
实施例 444; 实施例 445; 实施例 446; 和
实施例 447;
及其可药用盐形式。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自其中 Ar 为被取代的和未被取代的苯基的实施例。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自其中 Ar 为被取代的和未被取代的环烯基的实施例。

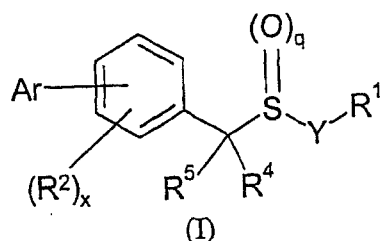
在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自其中 Ar 为被取代的和未被取代的杂芳基的实施例。

在另一个优选实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物, 其选自其中 Ar 为被取代的和未被取代的杂芳基的实施例, 其中杂芳基为以下之一: 喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻

吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、或 2-苯并[1,4]二噁烯。

在第二实施方案中，本发明提供治疗疾病的方法，包括对有需要的主体给药治疗有效量的式(I)的化合物或其可药用盐。在优选的实施方案中，本发明提供治疗或预防疾病或病症的方法，包括治疗嗜睡；促进觉醒；治疗帕金森氏病、脑缺血、中风、睡眠呼吸暂停、摄食障碍；刺激食欲和体重增加；治疗注意力缺乏多动症(ADHD)；在与大脑皮质的功能低下有关的病症中增强功能，所述病症包括但不限于抑郁症、精神分裂症、疲劳，特别是与神经病有关的疲劳，如多发性硬化、慢性疲劳综合症；和改善认知功能障碍。

在优选的第二实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物的与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡；帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；或疲劳的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的式(I)的化合物及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式



其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；

或被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基；

被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_4 亚烷基- Z^1 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；或

被 0-3 个 R^{20A} 取代的(C_1-C_4 亚烷基) m - Z^2 -(C_1-C_4 亚烷基) n ；

Z^1 为 O、 NR^{10} 、S、 $S(=O)$ 、或 $S(O)_2$;

Z^2 为 $CR^{21}=CR^{21}$ 、 $C\equiv C$ 、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 5-10 元亚杂芳基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_3-C_6 亚环烷基; 或被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-6 元杂亚环烷基;

R^1 选自 H、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-NR^{12}R^{13}$, 其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代; $NR^{21}C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(O)_2R^{11}$;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$ 、和 $S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$ 、 $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、和 C_2-C_6 炔基;

或者, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环;

R^{10} 选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基; $C(=O)R^{14}$ 、 SR^{14} 、 $S(=O)R^{14}$ 、和 $S(=O)_2R^{14}$;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1-C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的

C_1 - C_6 烷基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环；

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环，其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代；

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} 、 $S(=O)R^{22}$ ；和 $S(=O)_2R^{22}$ ；

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基；5 或 6 元杂芳基、和 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基，或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{25} 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6

烷氧基；

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 0、1、和 2。

在另一个优选的第二实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物的影响睡眠的疾病或病症的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的式(I)的化合物以促进觉醒。

在另一个优选的第二实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物的神经疾病或病症的方法，包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的式(I)的化合物，其中所述神经疾病或病症选自：帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁症；和与神经疾病或病症有关的疲劳。

在另一个优选的第二实施方案中，本发明提供其中化合物被给药用于治疗与发作性睡病有关的嗜睡的方法。

在第三实施方案中，本发明提供药用组合物，其包括式(I)的化合物或其可药用盐或酯形式、和一种或多种可药用赋形剂。

在优选的第三实施方案中，本发明提供药用组合物，其包括治疗有效量的式(I)的化合物或其可药用盐或酯形式、和一种或多种可药用赋形剂。

在第四实施方案中，本发明提供式(I)的化合物或其可药用盐在生产用于治疗疾病或病症的药物中的应用。

取代的二芳基甲烷亚硫酰基乙酰胺衍生物的这些和其它目的、特

征和优点在专利公开的以下详细说明中公开。

定义

本文中包含的以下术语和表达定义如下：

如本文中使用的，术语“约”是指给定值的 $\pm 10\%$ 的数值范围。

例如，短语“约 50 mg”包括 50 mg 的 $\pm 10\%$ ，或为 45 到 55 mg。

如本文中使用的，“x-y”或“x 到 y”形式的数值范围包括整数 x、y、和其间的整数。例如，短语“1-6”或“1 到 6”意在包括整数 1、2、3、4、5 和 6。优选的实施方案包括该范围中的每个单个整数，以及整数的再组合。例如，优选的整数“1-6”可以包括 1、2、3、4、5、6、1-2、1-3、1-4、1-5、2-3、2-4、2-5、或 2-6 等。

如本文中使用的，“稳定化合物”或“稳定结构”是指足够坚固从而可经受得住从反应混合物分离为有用的纯度并且优选能够配制成有效治疗剂的化合物的操作。本发明只涉及稳定化合物。

如本文中使用的，术语“烷基”是指具有 1 到 8 个碳原子的直链、或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、己基等。含烷基的基团如烷氧基、烷氧基羰基、和烷基氨基羰基中的烷基部分具有与上述定义的烷基相同的含义。低级烷基，其为优选的，是包含 1 到 4 个碳的上述定义的烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。命名如“C₁-C₄ 烷基”是指包含 1 到 4 个碳原子的烷基。

如本文中使用的，术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的 2 到 6 个碳原子的直链或支链烃。命名“C₂-C₆ 烯基”是指包含 2 到 6 个碳原子的烯基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基、2,4-戊二烯基等。优选的烯基包括乙烯基和丙烯基。

如本文中使用的, 术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的 2 到 6 个碳原子的直链或支链烃。命名“C₂-C₆ 炔基”是指包含 2 到 6 个碳原子的炔基。其例子包括但不限于乙炔基、丙炔基、异丙炔基、3,5-己二炔基等。

如本文中使用的, 术语“亚烷基”是指被取代或未被取代的、支链或直链的 1 到 6 个碳原子的烃, 其通过除去两个氢原子形成。命名如“C₁-C₄ 亚烷基”是指包含 1 到 4 个碳原子的亚烷基。其例子包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

如本文中使用的, 术语“亚环烷基”是指包含 3 到 10 个碳原子的饱和或部分饱和的单或双环的烷基环系统, 其通过除去两个氢原子形成。命名如“C₃-C₆ 亚环烷基”是指包含 3 到 6 个环碳原子的环烷基。优选的亚环烷基包括包含 3、4、5 或 6 个环碳原子的那些。亚环烷基的例子包括如亚环丙基(-C₃H₄-)、亚环丁基(-C₄H₆-)、亚环戊基(-C₅H₈-)、亚环戊烯基(-C₅H₆-)、亚环己基(-C₆H₁₀-)、和亚环己烯基(-C₆H₈-)。

如本文中使用的, 术语“亚苯基”除去另一个氢原子的苯基, 即具有(-C₆H₄-)的结构的部分。

如本文中使用的, 术语“碳环”、“碳环的”、或“碳环基”是指被取代或未被取代的、稳定的单环或双环烃环系统, 其为饱和、部分饱和或不饱和的, 并且包含 3 到 10 个环碳原子。因此, 碳环基团可为芳香族的或非芳香族的, 并且包括本文中定义中环烷基和芳基化合物。连接碳环基团的环内碳原子的键可为单键、双键、三键、或为耦合的芳香族一部分。

如本文中使用的，术语“环烷基”是指包含 3 到 10 个碳原子的、饱和或部分饱和的、单或双环的烷基环系统。命名如“C₃-C₇ 环烷基”是指包含 3 到 7 个环碳原子的环烷基。优选的环烷基包括包含 3、4、5、6 或 7 个环碳原子的那些。更优选的环烷基包括包含 3、4、5 或 6 个环碳原子的那些。环烷基的例子包括基团如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、蒎烯基和金刚烷基。

如本文中使用的，术语“环烯基”是指包含 5 到 10 个碳原子的部分不饱和的单或双环的烯基环系统。命名如“C₅-C₁₀ 环烯基”是指包含 5 到 10 个环碳原子和一个或多个双键的环烯基。优选的环烯基包括包含 5 或 7 个环碳原子的那些。环烯基的例子包括基团如环戊烯基、环己烯基、和环庚烯基。

如本文中使用的，术语“芳基”是指具有 6 到 12 个环碳原子的被取代或未被取代的、单或双环的芳香族烃环系统。其例子包括苯基和萘基。优选的芳基包括未被取代的或被取代的苯基和萘基。“芳基”的定义内包括稠合的环系统，包括例如其中芳香环稠合于环烷基环的环系统。这种稠合环系统的例子包括例如 1,2-二氢化茚、茚、和四氢化萘。

如本文中使用的，术语“亚芳基”是指除去另一个氢原子的芳基，即通过两个碳原子结合的芳基，例如亚苯基。

如本文中使用的，术语“亚杂芳基”是指除去另一个氢原子的杂芳基，即通过两个碳原子结合的杂芳基，例如呋喃-2,5-二基；或通过碳原子和氮原子结合的杂芳基，例如吡咯-1,2-二基。

如本文中使用的，术语“亚杂环烷基”是指除去另一个氢原子的杂环烷基，即通过两个碳原子结合的杂环烷基或通过碳原子和氮原子结

合的杂环烷基。

如本文中使用的，术语“杂环”、“杂环的”、或“杂环基”是指被取代或未被取代的碳环基团，其中环部分包括至少一到四个杂原子，例如 O、N、或 S。氮和硫杂原子可任选地被氧化，并且在非芳香环中，氮可以任选地被取代。杂环意在包括杂芳基和杂环烷基。杂环基的例子包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、氧硫杂环戊二烯基、噁二唑基、三唑基、噁三唑基、呋咱基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吲哚基、异氮杂茛基、吲唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、嘌呤基、喹唑啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、硫茛基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、和喹喔啉基，以及吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、pyrazaliny、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、二硫杂环戊基、氧硫杂环戊二烯基、二噁唑基、噁噻唑基、吡喃基、噁嗪基、噁噻嗪基、和噁二嗪基。3-7 元杂环基的例子包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、氧硫杂环戊二烯基、噁二唑基、三唑基、噁三唑基、呋咱基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、和三嗪基，以及吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、pyrazaliny、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、二硫杂环戊基、氧硫杂环戊二烯基、二噁唑基、噁噻唑基、吡喃基、噁噻嗪基和噁二嗪基。

如本文中使用的，术语“杂环烷基”是指其中一个、两个和三个环碳原子被杂原子-O-、-N-、或-S-代替的 3 到 7 元环烷基。杂环烷基的例子包括吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、pyrazaliny、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、二硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊二烯基、二噁唑基、噁噻唑基、吡喃基、噁噻嗪基、和噁二嗪基。

如本文中使用的,术语“杂芳基”是指其中一个、两个、三个或四个环碳原子被杂原子如-O-、-N-、-S-、或-Se-代替的包含5到14个环碳原子的芳香族基团。杂芳基的例子包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、氧硫杂环戊二烯基、噁二唑基、三唑基、噁三唑基、呋咱基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、甲基吡啶基、吲哚基、异氮杂茛基、吲唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、嘌呤基、喹唑啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、硫茛基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、和喹喔啉基。在“杂芳基”的定义内包括稠合的环系统,包括例如其中芳香环稠合于杂环烷基环的环系统。这种稠合的环系统的例子包括例如邻苯二甲酰亚胺、邻苯二甲酸酐、二氢吲哚、二氢异吲哚、四氢异喹啉、二氢苯并吡喃、异二氢苯并吡喃、苯并吡喃、和异苯并吡喃。

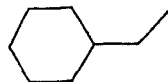
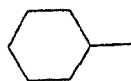
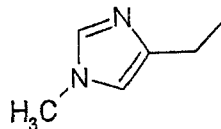
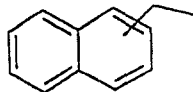
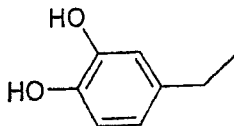
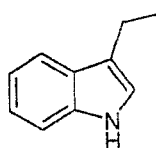
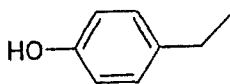
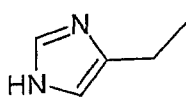
如本文中使用的,术语“芳基烷基”是指被芳基取代的烷基。命名“C₇-C₁₀芳基烷基”是指被芳基取代的烷基,其组合包含7到10个碳原子。芳基烷基的例子包括但不限于苄基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、二苯基甲基、三苯基甲基、二苯基乙基、萘基甲基等。优选的芳基烷基的例子包括但不限于苄基和苯乙基。

如本文中使用的,术语“氨基酸”是指同时包含氨基和羧基的基团。氨基酸的实施方案包括 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸。 α -氨基酸具有通式HOOC-CH(侧链)-NH₂。在某些实施方案中,用于本发明化合物的取代基包括氨基酸的除去其羧基中的羟基部分之后的残基,即式-C(=O)CH(NH₂)-(侧链)的基团。氨基酸可为其D、L、或外消旋构型。氨基酸包括天然存在的和非天然存在的部分。天然存在的氨基酸包括在蛋白质中发现的标准的20个 α -氨基酸,例如甘氨酸、丝氨酸、酪氨酸、脯氨酸、组氨酸、谷氨酰胺等。天然存在的氨基酸还包括非 α -氨基酸(例如 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、同型半胱氨酸等)、稀有氨基酸(例如

4-羟基脯氨酸、5-羟基赖氨酸、3-甲基组氨酸等)和非蛋白质氨基酸(例如瓜氨酸、鸟氨酸、刀豆氨酸等)。非天然存在的氨基酸为本领域中公知的,包括天然氨基酸的类似物。参见 Lehninger, A. L. Biochemistry, 2nd ed., Worth Publishers: New York, 1975, 71-77, 其公开被并入本文作为参考。非天然存在的氨基酸也包括其中侧链被替换成合成衍生物的 α -氨基酸。天然存在的和非天然存在的 α -氨基酸的代表性的侧链如下表 A 所示。

表 A

H	CH ₃	CH(CH ₃),
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
CH ₂ SH	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ NH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂
CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ CONH ₂
CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ SH	CH ₂ CH ₂ OH
CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂
(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH



如本文中使用的,术语“氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基”是指减去羟基的氨基酸基团的部分。氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基的例子包括但不限于甘氨酸的 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、丝氨酸的

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-$ 、和赖氨酸的 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{CH}_2)_4\text{NH}_2)-\text{C}(=\text{O})-$ 。

如本文中使用的，术语“主体”是指受到或可能受到本文所述的一种或多种疾病和状况困扰的温血动物，例如哺乳动物，优选为人、或人类的儿童。

如本文中使用的，“治疗有效量”是指有效预防或治疗具体病症的症状的本发明的化合物的量。这种病症包括但不限于与本文中所述的异常活性有关的那些病理和神经病症，其中治疗或预防包括通过使受体接触本发明的化合物而抑制、诱导、或增强受体活性。

如本文中使用的，术语“可药用”是指那些化合物、材料、组合物、和/或剂型在合理的医学判断范围内适合于接触人和动物的组织而没有过多的毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相当的其它问题并发症。

如本文中使用的，术语“单位剂量”是指能够对患者给药的单一剂量，其可容易地进行操作和包装，为包括活性化合物本身或作为如下所述的其可药用组合物的物理上和化学上稳定的单位剂量。

用于本发明的说明书中的所有其它术语具有本领域公知的其含义。

在另一个方面中，本发明涉及上述化合物的可药用盐。如本文中使用的，“可药用盐”包括由本发明化合物与无毒的酸或碱衍生的加成盐的所述化合物的盐。

酸加成盐包括无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸的加成盐，以及有机酸例如乙酸、柠檬酸、丙酸、酒石酸、谷氨酸、水杨酸、草酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、和苯甲酸的盐、

和相关的无机酸和有机酸的盐。

碱加成盐包括由无机碱例如铵及碱金属和碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等衍生的盐，以及由碱性有机胺例如脂肪族和芳香族胺、脂族二胺、羟基氨基醇等衍生的盐。因此，可用于制备本发明的盐的这种碱包括氢氧化铵、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钙、甲胺、二乙胺、乙二胺、环己胺、乙醇胺等。

除了可药用盐之外，本发明也包括其它盐。它们可作为中间体，用于纯化化合物、用于制备其它盐、或用于化合物或中间体的鉴定和表征。

本发明的化合物的可药用盐也可作为多种溶剂合物存在，如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯等形成的溶剂合物。也可制备所述溶剂合物的混合物。所述溶剂合物的来源可来自于结晶的溶剂，所述溶剂为制备或结晶的溶剂的固有溶剂、或外加溶剂。这种溶剂合物在本发明的范围内。

本发明还包括本文公开的化合物的可药用前药。如本文中使用的，“前药”意在包括通过在主体体内的代谢过程转化为具有本发明范围内的结构式的活性剂的任何化合物。因为已知前药增强许多合乎需要的药物性质(如溶出度、生物利用度、生产性等)，本发明的化合物可作为前药形式递送。用于选择和制备适当的前药衍生物的常规方法在例如 Prodrugs, Sloane, K. B., Ed., Marcel Dekker: New York, 1992 中描述，其被全文并入本文作为参考。

已知本发明的化合物可作为多种立体异构形式存在。同样地，本发明的化合物包括所有的立体异构形式，如非对映体和对映体。化合物通常制备为外消旋物，并且可方便地直接使用，但是如果需要，可以通过常规技术分离或合成单独的对映体。所述立体异构形式，包括

外消旋物、单独的对映体或非对映体、及其混合物，都包括在本发明的范围内。

本领域中公知如何制备和分离这种光学活性形式。特定的立体异构体可以使用对映纯或对映体富集的起始原料通过立体有择合成制备。起始原料或产物的特定的立体异构体可通过本领域中已知的技术拆分和回收，例如消旋形式的拆分、正相和反相和手性色谱分离法、和手性色谱分离法、重结晶、酶促拆分、和通过用于该目的试剂形成的加成盐的分步重结晶。用于拆分和回收特定的立体异构体的有用的方法在 Eli el, E. L. , Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, 1994; 和 Jacques, J 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley: New York, 1981 中描述，其各自被全文并入本文作为参考。

另外已知存在于本发明化合物上的官能团可以包含保护基。例如，本发明的化合物的氨基酸侧链取代基可以被保护基例如苄氧羰基或叔丁氧羰基取代。保护基为本身已知的化学官能团，可以选择性地将其附加到官能团(如羟基和羧基)和从所述官能团如羟基和羧基除去。这些基团存在于化合物中，使得这种官能度对化合物所接触的化学反应条件为惰性的。本发明可使用任意的多种保护基。优选的保护基包括苄氧羰基(Cbz, Z)基团和叔丁氧羰基(Boc)基团。本发明的其它优选的保护基可以在 Greene, T. W.和 Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991 中找到。

合成

本发明的化合物可以通过本领域技术人员公知的多种方法制备，包括但不限于如下所述的那些，或通过运用有机合成领域技术人员已知的标准技术对这些方法进行改进后的方法制备。试剂和起始原料为市售的和/或可以由本领域技术人员采用公知技术容易地合成。

应该理解, 本发明的化合物可以包含一个或多个被不对称取代的碳原子, 并且可分离为光学活性形式或消旋形式。因此, 意在包括所有的手性、非对映体、消旋形式和所有的几何异构形式, 除非具体表明具体的立体化学或异构形式。本领域中公知如何制备这种光学活性形式。例如, 可通过标准技术将立体异构体的混合物分离, 所述技术包括但不限于消旋形式的拆分、正相和反相和手性色谱分离法、优先盐形成、重结晶等, 或通过从活性起始原料开始的手性合成, 或通过目标中心的仔细考虑的手性合成。

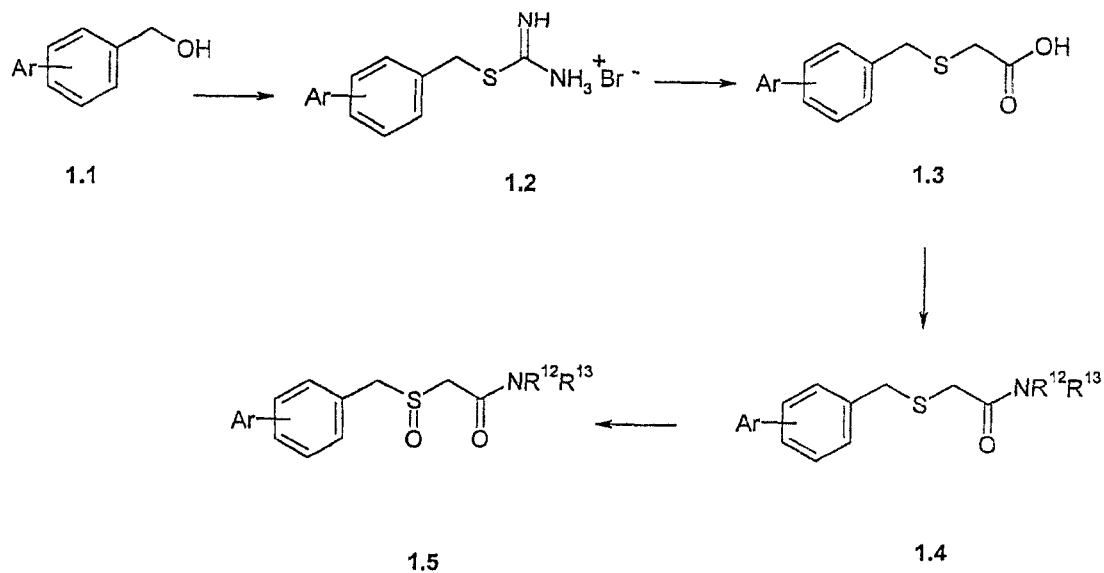
应该容易地理解, 存在于式(I)的化合物上的官能团可以包含保护基。例如, 式(I)的化合物的氨基酸侧链取代基可以被保护基例如苄氧羰基或叔丁氧羰基取代。保护基为本身已知的化学官能团, 可以选择性地将其附加到官能团(如羟基和羧基)和从所述官能团如羟基和羧基除去。这些基团存在于化合物中, 使得这种官能度对化合物所接触的化学反应条件为惰性的。本发明可使用任意的多种保护基。优选的保护基包括苄氧羰基(Cbz, Z)基团和叔丁氧羰基(Boc)基团。本发明的其它优选的保护基可以在 Greene, T. W.和 Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991 中找到。

制备本发明的实施例的一般路线如图解和随后的实施例中所示。试剂和起始原料为市售的和/或可以由本领域技术人员利用公知的技术容易地合成。除非另有说明, 合成图解中的所有取代基如前述定义。

本发明的化合物可以根据多种一般合成图解合成。因此, 在一个变体中, 如以下图解 1 所示, 可以将在极性溶剂如水中的一般结构 1.1 的化合物在酸如 HBr 的存在下用硫脲处理, 产生相应的硫脲盐化合物 1.2。然后可在碱如 NaOH 的存在下将化合物 1.2 水解为相应的羧酸 1.3。在偶联试剂如 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)和碱的存在下用胺将化合物 1.3 酰胺化, 产生化合物 1.4。通过适当选择氧化剂如在冰醋酸中的过氧化氢水溶液或在有机卤代溶剂中

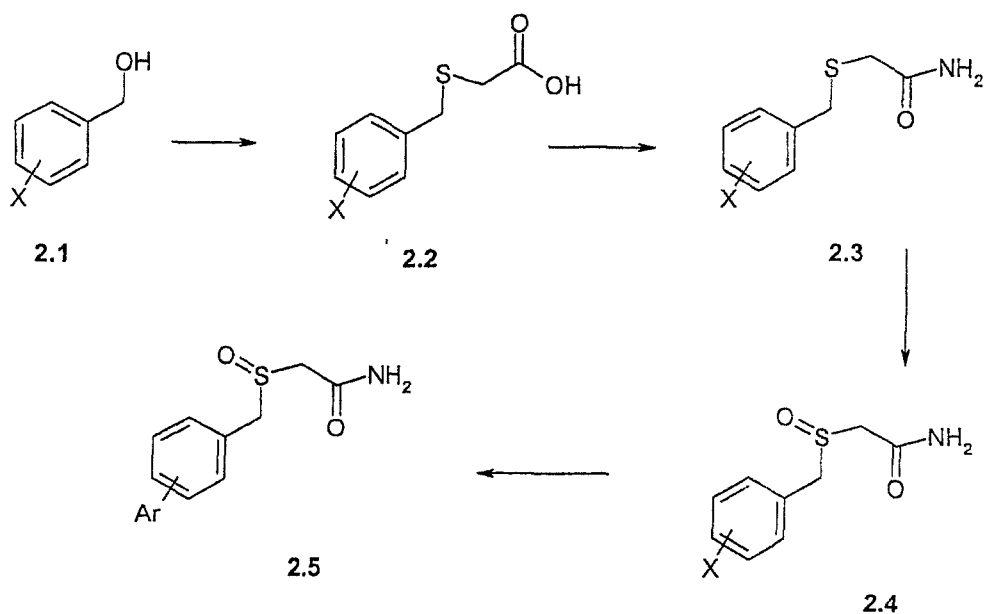
的间氯过氧苯甲酸将 1.4 氧化，产生化合物 1.5。化合物 1.5 可以进一步氧化为相应的砷。

图解 1



在选择性的变体中，如图解 2 所示，可通过如前所述的硫脲途径将化合物 2.1(X=Br、I)转化为化合物 2.2。根据与前述同样的规程，化合物 2.2 进行酰胺化产生化合物 2.3，2.3 在氧化时产生化合物 2.4。化合物 2.4 在催化剂的存在下与适当取代的芳基硼酸进行 Suzuki-偶联产生化合物 2.5。

图解 2



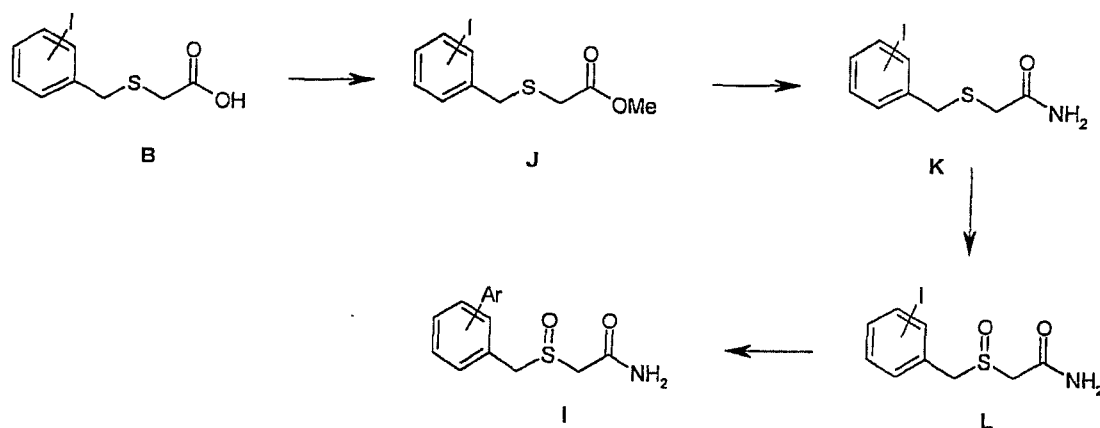
实施例

本发明的其它特征在示例性实施方案的以下说明中变得显而易见。给出这些实施例用于说明本发明而非意在限制本发明。

根据图解 A 制备的化合物

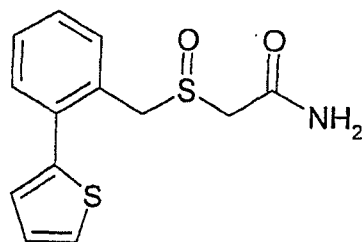
以下图解 A 相当于其中 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 的一般结构的化合物的合成。

图解 A



实施例 139

2-(2-噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



其中 Ar=邻-噻吩-2-基的化合物 I 的合成

化合物 B(邻位): (2-碘-苄基硫烷基)-乙酸

向 60℃ 的硫脲(12.16g, 160 mmol)在 80 mL 水中的溶液中一次性加入 2-碘苄基溴(47.52g, 160 mmol)。然后将反应混合物加热到回流, 维持 1/2 小时, 在 60℃ 冷却并滴加在 40 mL 的水中的氢氧化钠小球(25.6g,

640mmol)的溶液。然后将反应混合物加热回流 5 分钟, 冷却并在 60℃ 缓慢加入氯乙酸钠(224mmol)在 160 mL 水中的溶液, 然后将反应混合物在 110℃加热 1 小时, 冷却, 用稀释冰-水, 并用盐酸酸化(pH~2)。将得到的酸性混合物提取到乙醚(750ml)中, 有机层用 NaOH 的溶液洗涤, 将水层再次酸化(pH~2), 提取到乙醚(750ml)中, 用 Na₂SO₄ 干燥。在浓缩时, 溶液产生黄色油状物, 其缓慢结晶, 得到 48 g 的化合物 B(收率=97%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm): 7.85(d, 1H), 7.4(m, 2H), 7(dd, 1H), 3.9(s, 2H), 3.2(s, 2H)。

化合物 J(邻位): (2-碘-苄基硫烷基)-乙酸甲基酯

将化合物 B(邻位)(18.48g, 60mmol)在甲醇(150 mL)和硫酸(2.2mL)中的混合物加热回流 4 小时, 冷却并蒸发溶剂。残余物用乙醚(500ml)稀释并用水(150ml), NaHCO₃ 水溶液和水(150ml)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到 14.20 g 的化合物 J, 为黄色油状物(收率=73.44%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.90

化合物 K(邻位): 2-(2-碘-苄基硫烷基)-乙酰胺

将化合物 J(邻位)(14.20 g, 44.20mmol)在甲醇(163mL)和 28% NH₄OH(124mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 将其过滤, 用水洗涤(3x50ml)并真空干燥, 得到 12.45g 的化合物 K(收率=83%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.5/0.5)=0.40。

化合物 L(邻位): 2-(2-碘-苄基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺

在 0℃下向化合物 K(邻位)(12.45 g, 40.46mmol)的甲醇溶液中滴加 NaIO₄(8.77g, 40.9mmol)在 117 ml 水中的溶液。在搅拌 1/2 小时之后, 除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌一夜, 过滤, 用水洗涤(2x50ml), 真空干燥, 得到化合物 L(12g, 白色粉末)(收率=95%)。

¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 7.90(d, 1H), 7.75(宽的 s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.12(m, 1), 4.3(q, 2H), 3.7(q, 2H)。

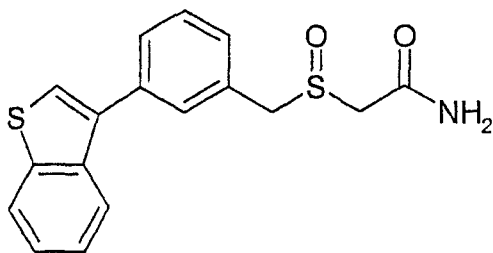
实施例 139: 2-(2-噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺

在惰性气氛(N_2)下向三口烧瓶中加入在 35mL 的甲苯中的 3g(9.28mmol)的 L(邻位)。然后, 一次性加入已经溶解于 70 mL 的 EtOH 中的 2.37g(18.6mmol)2-噻吩基硼酸, 随后加入 1.07g(0.923mmol)的 $Pd(PPh_3)_4$, 随后立即滴加预先溶解于 35mL 的水中的 7.87g(74.3mmol)的 Na_2CO_3 。然后将混合物加热到回流, 维持 12 小时。将得到的暗褐色溶液冷却到 $10^\circ C$ 并且加入 200mL 的水。用 AcOEt 提取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 95/5 DCM/MeOH)。在蒸发溶剂之后, 得到浅棕色沉淀物。将沉淀物与石油醚混合并搅拌直到得到白色固体。将固体过滤, 得到 1.96g(收率=76%)的标题化合物, 实施例 139。

R.M.N 1H (DMSO d_6): δ 3.55(d, 1H, $^2J=13.3$ Hz), 3.68(d, 1H, $^2J=13.3$ Hz), 4.20(d, 1H, $^2J=13.3$ Hz), 4.30(d, 1H, $^2J=13.3$ Hz), 7.18(m, 1H_{Ar}), 7.28(d, 1H_{Ar}), 7.30(s, 1H_{Ar}), 7.50-7.39(m, 4H_{Ar}), 7.64(d, 1H_{Ar}), 7.70(s, 1H_{Ar})。

实施例 77

2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



其中 Ar=间位-苯并噻吩-3-基的化合物 I 的合成

化合物 B(间位): (3-碘-苄基硫烷基)-乙酸

这个化合物根据用于合成化合物 B(邻位)所述的相同方法制备, 不同之处在于使用 1-溴甲基-3-碘-苯代替 1-溴甲基-2-碘-苯。

1H -NMR(DMSO) δ (ppm): 7.75(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.35(d, 1H),

7.15(t, 1H), 3.75(s, 2H), 3.2(s, 2H)。

化合物 J(间位): (3-碘-苄基硫烷基)-乙酸甲酯

将化合物 B(间位)(18.48g, 60mmol)在甲醇(150 mL)和硫酸(2.2mL)中的混合物加热回流 4 小时, 冷却并蒸发溶剂。残余物用乙醚(500ml)稀释并用水(150ml)、NaHCO₃ 水溶液和水(150ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 15.74g 的化合物 J, 为黄色油状物(收率=81%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.95。

化合物 K(间位): 2-(3-碘-苄基硫烷基)-乙酰胺

将化合物 J(间位)(15.74g, 49mmol)在甲醇(163mL)和 28% NH₄OH(124mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 将其过滤, 用水洗涤(3x50ml)并真空干燥, 得到 12g 的化合物 K(收率=80%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.5/0.5)=0.45。

化合物 L(间位): 2-(3-碘-苄基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺

在 0℃ 下向化合物 K(间位)(12g, 39mmol)的甲醇溶液中滴加 NaIO₄(8.77g; 40.9mmol)在 117 mL 的水中的溶液。在搅拌 1/2 小时之后, 除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌一夜, 过滤, 用水洗涤(2x50 mL), 真空干燥, 得到化合物 L(11.6g, 白色粉末)(收率=92%)。

¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 7.7(m, 3H), 7.3(d, 2H), 7.2(t, 1), 4.15(q, 2H), 3.5(q, 2H)。

实施例 77: 2-(3-苯并[b]噻吩-3-基-苄基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺

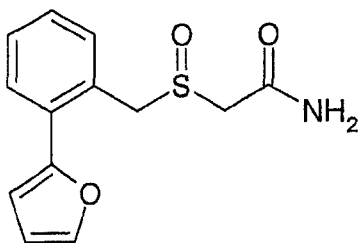
在氮气下向化合物 L(间位)(1.93g, 6mmol)在甲苯(24mL)中的悬浮液加入四(三苯基磷)钯(0.693g, 0.6mmol), 然后加入 3-苯并噻吩硼酸(1.6g, 9mmol)的乙醇(42mL)的溶液并且最后滴加碳酸钠(3.8g, 36mmol)的水(24mL)溶液。然后将反应混合物加热回流 3 小时, 冷却, 高真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(100ml)稀释, 用水(50ml)和盐酸(pH~2)稀释。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化

(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.2/0.8), 得到 1.26g 的标题化合物, 实施例 77(浅黄色粉末, 收率=64%)。

¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 8.15(m, 1H), 8(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(宽的 s, 1H), 7.65-7.5(m, 3H), 7.45-7.35(m, 3H), 7.3(宽的 s, 1H), 4.25(q, 2H), 3.65(q, 2H)。

实施例 106

2-(2-呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



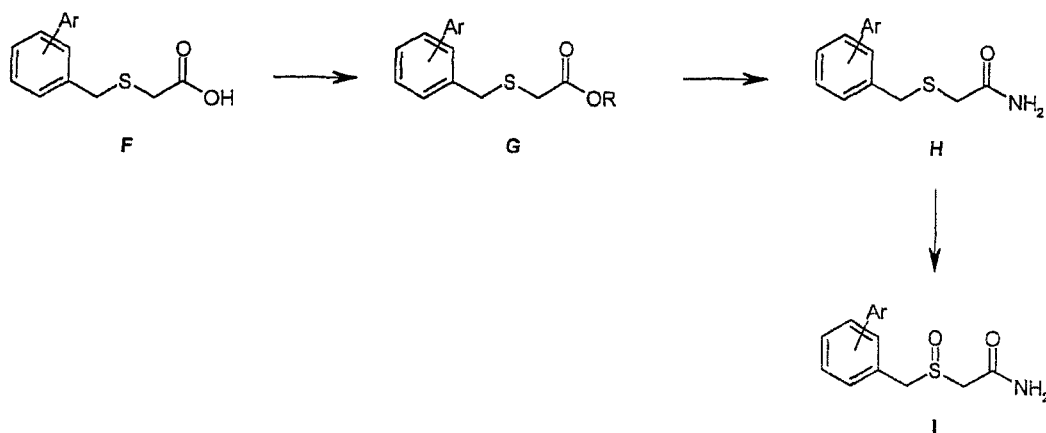
其中 Ar=邻-呋喃-2-基的化合物 I 的合成

在惰性气氛(N₂)下, 向三口烧瓶中加入在 35mL 的甲苯中的 3g(9.28mmol)的 L(邻位)。然后, 一次性加入已经溶解于 70 mL 的 EtOH 中的 2.08g(18.6mmol)2-呋喃基硼酸, 随后加入 1.07g(0.923mmol)的 Pd(PPh₃)₄, 随后立即滴加预先溶解于 35mL 的水中的 7.87g(74.3mmol)的 Na₂CO₃。然后将混合物加热到回流, 维持 12 小时。将得到的深褐色溶液冷却到 10℃并加入 200 mL 的水。用 AcOEt 提取。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 95/5 DCM/MeOH)。在蒸发溶剂之后, 得到浅棕色沉淀物。将沉淀物与 DCM 混合并搅拌直到得到白色固体。将这个固体过滤, 得到 1.48g(收率=61%)的标题化合物实施例 106。

R.M.N ¹H(DMSO d₆): δ 3.55(d, 1H, ²J=13.3 Hz), 3.68(d, 1H, ²J=13.3 Hz), 4.20(d, 1H, ²J=13.3 Hz), 4.30(d, 1H, ²J=13.3 Hz), 7.18(m, 1H_{Ar}), 7.28(d, 1H_{Ar}), 7.30(s, 1H_{Ar}), 7.50-7.39(m, 4H_{Ar}), 7.64(d, 1H_{Ar}), 7.70(s, 1H_{Ar})。

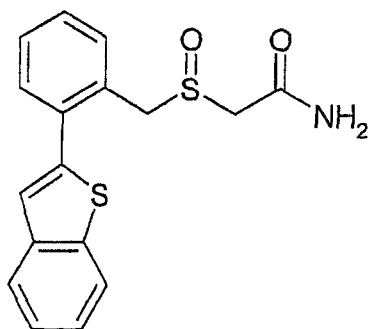
根据图解 B 制备的化合物。

图解 B



实施例 47

2-(2-苯并[b]噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



其中 Ar=邻-苯并噻吩-2-基的化合物 I 的合成。

化合物 F(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)

在氮气下向化合物 B(邻位)(11.1 g, 36mmol)在甲苯(142mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(4.16g, 3.6mmol), 然后加入 2-苯并噻吩硼酸(9.6g, 54mmol)的乙醇(250 mL)溶液, 并且最后滴加碳酸钠(22.9g, 216mmol)的水(142mL)溶液。然后将反应混合物加热回流过夜, 冷却, 高真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(500ml)稀释, 并用水(350ml)和盐酸(pH~2)处理。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产物, 将其通过在

冷的二氯甲烷中研磨纯化, 得到 8.1g 的化合物 F, 为橙色固体(收率=77%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55-7.4(m, 4H), 4(s, 2H), 3.25(s, 2H)。

化合物 G(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位, R=CH₃)

将化合物 F(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)(8.1g, 25.8mmol)在甲醇(65mL)和硫酸(0.94mL)中的混合物加热回流 3 小时, 冷却, 并将溶剂蒸发。残余物用乙醚(300ml)稀释并用水(80ml)、NaHCO₃ 水溶液、水(80ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 7.2g 的化合物 G, 为橙色油状物(收率=85%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55-7.4(m, 6H), 4(s, 2H), 3.5(s, 3H), 3.35(s, 2H)。 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2)=0.8$ 。

化合物 H(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位, 实施例 54)

将化合物 G(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位, R=CH₃)(7.2g, 21.9mmol)在甲醇(73mL)和 28% NH₄OH(55mL)中的混合物在室温下搅拌 48 小时并过滤。残余物用水(2x40ml)和二异丙基醚(2x30ml)洗涤, 真空干燥, 得到实施例 54(4.43g, 白色固体)(收率=65%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.55-7.35(m, 8H), 7(宽的 s, 1H), 4(s, 2H), 3.15(s, 2H)。

实施例 47 的化合物的合成

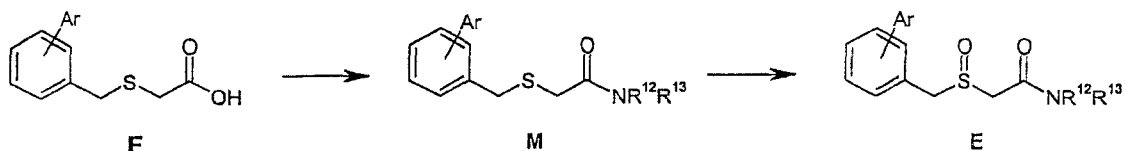
向实施例 54(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)(7.2g, 23mmol)的冰醋酸(23mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(2.8ml)。将混合物搅拌直到不再检测(TLC)到起始原料。在搅拌 4 小时之后, 将反应混合物浓缩, 得到的油状物用水和乙酸乙酯(200ml)稀释, 有机层连续地用水(100ml)、NaHCO₃ 水溶液、水(100ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 将其过滤, 用二异丙基醚洗涤并干燥, 得到 7g 的标题化合物, 实施例 47(收率=92%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8(d, 1H)₃ 7.85(d, 1H), 7.7(宽的 s, 1H),

7.6-7.4(m, 7H), 7.35(宽的 s, 1H), 4.4(q, 2H), 3.6(q, 2H)。

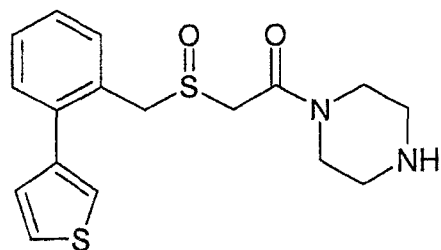
根据图解 C 制备的化合物

图解 C



实施例 12

1-哌嗪-1-基-2-(2-噻吩-3-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



其中 Ar=邻-噻吩-3-基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =N-哌嗪基的化合物 E 的合成

化合物 M(Ar=3-噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =N-Boc-哌嗪基)

向冷却(冰浴)的化合物 F(Ar=3-噻吩基, 邻位)(4.752g, 18mmol)的 CH_2Cl_2 (100 mL)溶液中连续地加入 N-Boc-哌嗪(3.72g, 20mmol)、EDCI(3.83g, 20mmol)和 HOBT(2.7g, 20mmol)。除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌一夜。然后将其用 CH_2Cl_2 (120ml)稀释, 连续地用水(100ml)、 NaHCO_3 水溶液、水(100ml)洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9.7/0.3), 得到 7.67g 的化合物 M(暗橙色油状物; 收率~100%)。R_f($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9/1)=0.8。

化合物 M(Ar=3-噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =N-哌嗪基)

向化合物 M(Ar=3-噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =N-Boc-哌嗪基)(7.67g, 17.7mmol)在乙酸乙酯(67mL)溶液中加入含盐酸的异丙醇 5N(17.7mL)。在室温下搅拌一夜并浓缩之后, 将残余物在水(200ml)中稀释, 加入氢

氧化钠(pH~10), 提取到乙酸乙酯中(2x150ml)并用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8.6/1.4), 得到 4.6g 的化合物 M(橙色油状物; 收率=78%)。 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9/1)=0.15。

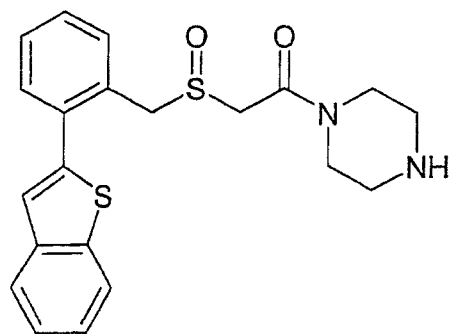
合成实施例 12

在 0°C 下向化合物 M(Ar=3-噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -哌嗪基)(1.25g, 3.76mmol)的甲醇(30 mL)溶液中滴加 NaIO_4 (0.88g, 4.14mmol)在 11 mL 的水中的溶液。在搅拌 1/2 小时之后, 除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌三天, 过滤, 用甲醇(15ml)洗涤, 浓缩。残余物用 CH_2Cl_2 (50ml)稀释, 用水洗涤(2x20ml), 有机层用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2), 得到化合物 E(Ar=3-噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -哌嗪基)(0.595g; 白色泡沫状物)(收率=46%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 7.6(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.4(m, 3H), 7.25(d, 1H), 4.25(q, 2H), 4(q, 2H), 3.5(m, 4H), 2.8(m, 3H), 2.45(d, 1H)。

实施例 50

2-(2-苯并[b]噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-1-哌嗪-1-基-乙酮



化合物 E 的合成, 其中 Ar=邻-苯并噻吩-2-基, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -哌嗪基

化合物 M(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -Boc-哌嗪基)

向冷却(冰浴)的化合物 F(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)(5.65g, 18mmol)

的 CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液中连续地加入 N-Boc-哌嗪 (3.72g, 20mmol)、EDCI (3.83g, 20mmol) 和 HOBT (2.7g, 20mmol)。除去冷却浴并将混合物在室温下搅拌三天。然后将其用 CH_2Cl_2 (150ml) 稀释，连续地用水 (100ml)、 NaHCO_3 水溶液、水 (100ml) 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时，溶液产生粗产物 (粘稠的油状物)，其不经进一步纯化直接用于下一步。 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1)=0.8$ 。

化合物 M (Ar=2-苯并噻吩基，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -哌嗪基)

向化合物 M (Ar=2-苯并噻吩基，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -Boc-哌嗪基) (8.67g, 18mmol) 的乙酸乙酯 (70 mL) 溶液加入含盐酸的异丙醇 5N (18mL)。在室温下搅拌一夜并浓缩之后，将残余物在水 (200ml) 中稀释，用氢氧化钠 (pH~10) 处理，提取到乙酸乙酯 (2 x 150ml) 中并用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时，溶液产生粗产物，将其通过柱色谱纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 8.6/1.4$)，得到 5.59g 的化合物 M (橙色油状物；收率=81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm) : 8(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.6(s, 1H), 7.5-7.23(m, 6H), 3.95(s, 2H), 3.4(s, 2H), 3.25(m, 4H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H)。

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1)=0.15$

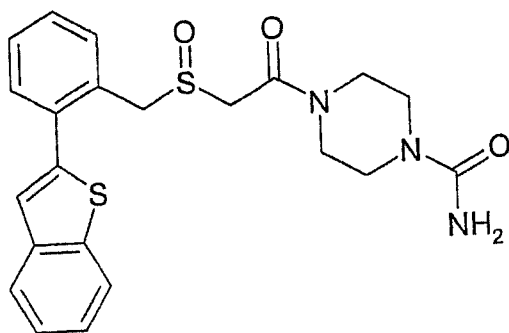
实施例 50 的合成

向化合物 M (Ar=2-苯并噻吩基，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -哌嗪基) (1.09g, 2.85mmol) 的冰醋酸 (5mL) 溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液 (0.38ml)。将混合物搅拌直到不再检测到 (TLC) 起始原料。在搅拌 3 小时之后，将反应混合物高真空浓缩，残余物在水中稀释，用氢氧化钠 (pH~10) 处理，提取到乙酸乙酯 (2x50ml) 中并用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时，溶液产生粗产物，将其通过柱色谱纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 8/2$)，得到 0.638g 的标题化合物实施例 50 (白色泡沫状物；收率-56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 7.9(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.5-7.25(m, 7H), 4.25(q, 2H), 3.9(q, 2H), 3.2(宽的 m, 4H), 2.45-2.3(m, 4H)。

实施例 51

4-[2-(2-苯并[b]噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰基]-哌嗪-1-羧酸酰胺



其中 Ar=邻-苯并噻吩-2-基, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =1-(4-羧酰胺)-哌嗪基的化合物 E 的合成

化合物 M(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =(1-(4-羧酰胺)-哌嗪基))

在室温下向化合物 M(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =N-哌嗪基)(1.45g, 3.8mmol)的 THF(17.5mL)溶液中加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(0.52ml, 3.8mmol)。在搅拌 3 小时之后, 将反应混合物过滤, 将沉淀物与 1N 的 HCl 溶液(25ml)搅拌, 过滤, 用水洗涤(2x20ml), 真空干燥, 得到化合物 M(白色粉末; 0.9g)(收率=56%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.5

实施例 51 的合成

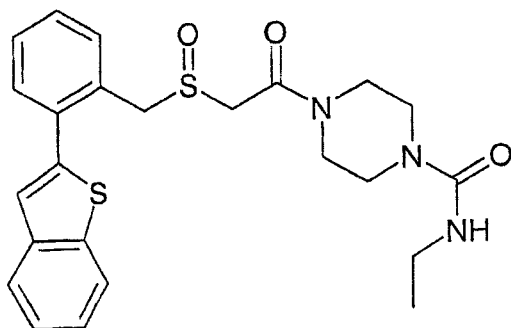
向化合物 M(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =(1-(4-羧酰胺)-哌嗪基))(0.9g, 2.12mmol)的冰醋酸(4mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(0.27ml)。将混合物搅拌直到不再检测到(TLC)起始原料。在搅拌 3 小时之后, 将反应混合物浓缩, 得到的油状物用水(25ml)和二氯甲烷(50ml)稀释, 有机层连续地用水(25ml)、NaHCO₃ 水溶液、水(25ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 将其过滤, 用二异丙基醚洗涤并干燥, 得到 0.44g 的标题化合物实施例 51(Ar=2-苯并噻吩基,

邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=(1-(4\text{-羧酰胺})\text{-哌嗪基})$ (收率=47%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 7.95(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.5(s, 1H), 7.45-7.25(m, 6H), 6(宽的 s, 2H), 4.3(q, 2H), 4(q, 2H), 3.35(m, 2H), 3.25(m, 4H), 3.15(m, 2H)。

实施例 52

4-[2-(2-苯并[b]噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰基]-哌嗪-1-羧酸乙基酰胺



其中 $\text{Ar}=\text{邻-2-苯并噻吩基}$ ， $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=(1-(4\text{-乙基羧酰胺})\text{-哌嗪基})$ 的化合物 E 的合成

化合物 M($\text{Ar}=\text{2-苯并噻吩基}$ ，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=(1-(4\text{-乙基羧酰胺})\text{-哌嗪基})$)

在室温下向化合物 M($\text{Ar}=\text{2-苯并噻吩基}$ ，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N-哌嗪基}$)(1.45g, 3.8mmol)的 THF(17.5mL)溶液中加入异氰酸乙酯(0.3ml, 3.8mmol)。在搅拌 3 小时之后，将反应混合物浓缩，残余物与研磨己烷(50ml)，得到 1.35g 的化合物 M，为白色粉末(收率=78.5%)。
 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1)=0.75$

实施例 52 的合成

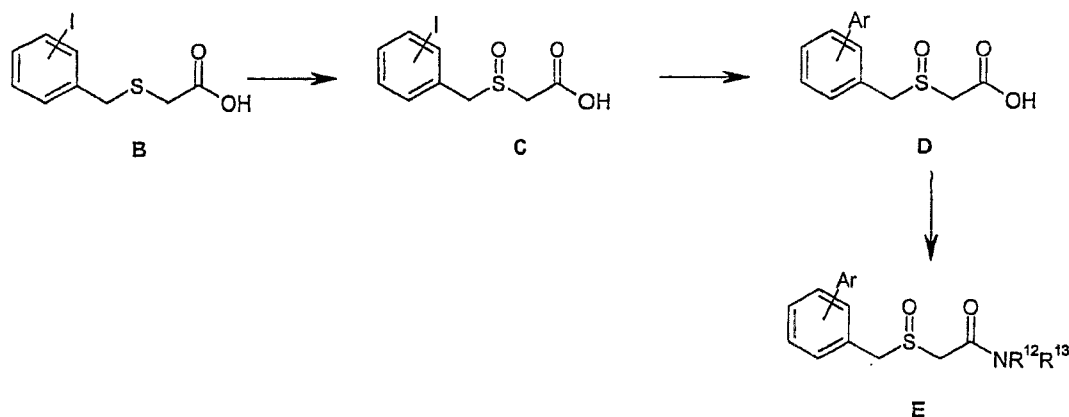
向化合物 M($\text{Ar}=\text{2-苯并噻吩基}$ ，邻位； $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=(1-(4\text{-乙基羧酰胺})\text{-哌嗪基})$)(1.33g, 2.93mmol)的冰醋酸(5mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(0.38ml)。将混合物搅拌直到不再检测到(TLC)起始原料。在搅拌 3

小时之后, 将反应混合物浓缩, 得到的油状物用水(50ml)和乙酸乙酯(100ml)稀释, 有机层连续地用水(40ml)、 NaHCO_3 水溶液、水(2x30 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时, 残余物与己烷研磨, 并将产生白色固体过滤并干燥, 得到 0.923g 的标题化合物实施例 52(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =(1-(4-乙基羧酰胺)-哌嗪基)(收率=67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 8.1(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.7(s, 1H), 7.65-7.4(m, 6H), 6.6(t, 1H), 4.4(q, 2H), 4.15(q, 2H), 3.45(m, 2H), 3.35-3.25(m, 4H), 3.2(m, 2H), 3.1(q, 2H), 1.05(t, 3H)。

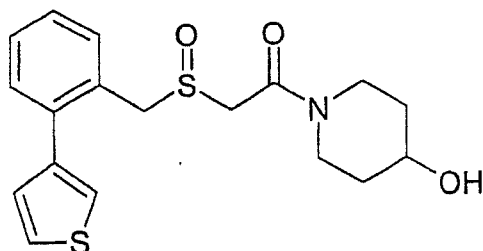
根据图解 D 制备的化合物

图解 D



实施例 7

1-(4-羟基-哌啶-1-基)-2-(2-噻吩-3-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



其中 Ar=邻-噻吩-3-基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ =4-羟基哌啶的化合物 E 的合成

化合物 C(邻位)

向化合物 B(邻位)(3.34g, 10.84mmol)的冰醋酸(10 mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(1.43ml)。混合物搅拌直到不再检测到起始原料。在搅拌 3 小时后, 将反应混合物浓缩, 将得到的油状物与水(100ml)研磨, 得到白色固体, 其在干燥之后产生 2.55g 的化合物 C(收率=73%)。¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 7.9(d, 1H), 7.4(m, 2H), 7.15(m, 1H), 4.35(q, 2H), 3.85(q, 2H)。

化合物 D(Ar=3-噻吩基, 邻位)

在氮气下向化合物 C(邻位)(2.55g, 7.87mmol)在甲苯(31mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(0.9g, 0.787mmol), 然后加入 3-噻吩硼酸(1.51 g, 11.8mmol)的乙醇(55mL)溶液, 并且最后滴加碳酸钠(5g, 47.2mmol)的水(31 mL)溶液。然后将反应混合物加热回流过夜, 冷却, 高真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(125ml)稀释, 加入水(75ml)和盐酸(pH~2)。有机层用 Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到化合物 D(2.2g)。这个化合物不经进一步纯化直接用于下一步。

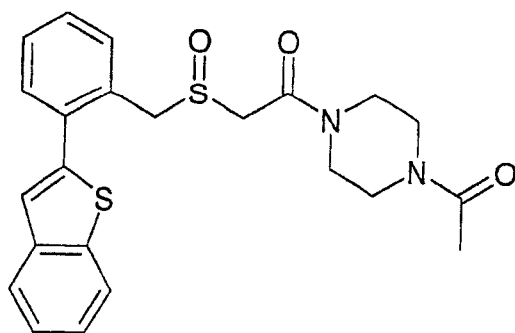
实施例 7 的合成

向冷却(冰浴)的化合物 D(Ar=3-噻吩基, 邻位)(2.54g, 9mmol)的 CH₂Cl₂(54mL)溶液中连续地加入 4-羟基哌啶(1.01 g, 10 mmol)、EDCI(1.92g, 10 mmol)和 HOBT(1.35g, 10 mmol)。除去冷却浴并将混合物在室温下搅拌一夜。然后将其用 CH₂Cl₂(50ml)稀释, 连续地用水(50ml)、NaHCO₃水溶液、水(30ml)洗涤并用 Na₂SO₄干燥。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.2/0.8), 得到 1.053g 的标题化合物实施例 7(米色的泡沫状物; 收率=32%)。¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 7.6(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.25(d, 1H), 4.75(m, 1H), 4.2(q, 2H), 3.95(m, 2H), 3.8(m, 1H), 3.7(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.1(m, 1H), 1.7(m, 2H), 1.4(m, 1H), 1.25(m, 1H)。

实施例 48

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(2-苯并[b]噻吩-2-基-苯基)甲烷亚硫酸酯

基)-乙酮



其中 Ar=邻-苯并噻吩-2-基、NR¹²R¹³=N-(4-乙酰基)-哌嗪基的化合物 E 的合成

化合物 D 的合成(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)

在氮气下向化合物 C(邻位)(2.47g, 7.6mmol)在甲苯(30 mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(0.878g, 0.76mmol), 然后加入 2-苯并噻吩硼酸(2.03g, 11.4mmol)的乙醇(53mL)溶液, 并且最后滴加碳酸钠(4.83g, 45.6mmol)的水(30 mL)溶液。然后将反应混合物加热回流过夜, 冷却, 高真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(125ml)稀释, 用水(75ml)和盐酸(pH~2)处理。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产物, 将其通过在二氯甲烷中研磨纯化, 得到 2.13g 的化合物 D, 为粉红色粉末(收率=84%)。
R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.2

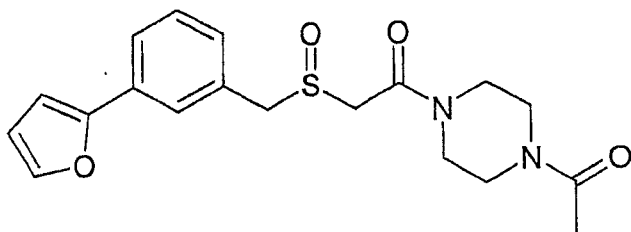
实施例 48 的合成

向冷却(冰浴)的化合物 D(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)(Ig, 3.03mmol)在 CH₂Cl₂(20 mL)中的悬浮液中连续地加入 4-乙酰基哌嗪(0.439g, 3.42mmol)、EDCI(0.655g, 3.42mmol)和 HOBT(0.461g, 3.42mmol)。除去冷却浴并将混合物在室温下搅拌一夜。然后将其用 CH₂Cl₂(30ml)稀释, 连续地用水(30ml)、NaHCO₃ 水溶液、水(30ml)洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.2/0.8), 得到 0.877g 的标题化合物, 实施例 48(白色泡沫状物; 收率

=66%)。¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 8(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.6(s, 1H), 7.55-7.4(m, 6H), 4.45-4.3(m, 2H), 4.1(q, 2H), 3.5-3.25(m, 8H)。

实施例 115

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(3-呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



其中 Ar=间位-呋喃-2-基、NR¹²R¹³=N-(4-乙酰基)-哌嗪基的化合物 E 的合成

化合物 C(间位)

向冷却到 0℃ 的化合物 B(间位)(77.80 g, 250mmol)的 MeOH(1.9L)溶液中滴加溶解于 650 mL 水中的 57.75g(270mmol)的 NaIO₄。使混合物回温到室温并搅拌 12 小时。将形成的沉淀物过滤并用水洗涤。将固体真空干燥。得到 80.66g(收率=98%)的 C, 为白色固体。

化合物 D(Ar=2-呋喃基, 间位)

在惰性气氛(N₂)下, 向三口烧瓶中加入在 125mL 甲苯中的 10 g(30.85mmol)的 C。然后, 一次性加入已经溶解于 250 mL EtOH 中的 5.52g(49.36mmol)2-呋喃基硼酸, 随后加入 3.56g(3.085mmol)的 Pd(PPh₃)₄。随后立即滴加预先溶解于 125mL 水中的 32.70 g(308.5mmol)的 Na₂CO₃。然后将混合物加热到回流, 维持 18 小时。将得到的深褐色溶液冷却到 10℃ 并加入 500 mL 水。用 AcOEt 提取。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 80/20 DCM/MeOH, 含 1 滴 NH₄OH)。在蒸发溶剂之后, 得到 7.41g(收率=91%)的 D, 为浅棕色沉淀物。NMR ¹H(DMSO d₆): δ 3.62(d, 1H), 3.90(d, 1H), 4.15(d, 1H), 4.30(d, 1H), 6.62(t, 1H_{Ar}), 6.95(d, 1H_{Ar}),

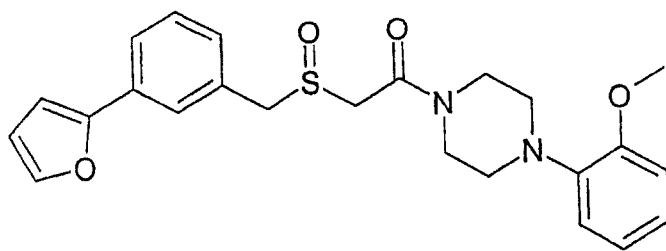
7.26(d, 1H_{Ar}), 7.48(t, 1H_{Ar}), 7.70(m, 2H_{Ar}), 7.77(d, 1H_{Ar})。

实施例 115 的合成

在惰性气氛(N₂)下, 向三口烧瓶中加入在 150mL 的 DCM 中的 7.19g(27.2mmol)的 D。将混合物冷却到 0℃, 然后按顺序加入 5.75g(30mmol)的 EDCI、4.05g(30mmol)的 HOBt 和 3.85g(30mmol)的乙酰基哌嗪。保持 0℃ 的温度 1 小时, 并使混合物在 18 小时内回温到 20℃。然后加入 50mL 的水并加入 1M 的 HCl 溶液以得到酸性的水相。溶液用 DCM 提取。粗产物通过柱色谱法纯化(洗脱剂: 90/10 DCM/MeOH), 得到 9.04g(收率=89%)的标题化合物实施例 115, 为白色固体。NMR ¹H(DMSO d₆): δ 2.04(s, 3H), 3.62-3.40(m, 8H), 4.10-3.85(m, 2H), 4.12(d, 1H), 4.30(d, 1H), 6.62(t, 1H_{Ar}), 6.95(d, 1H_{Ar}), 7.26(d, 1H_{Ar}), 7.48(t, 1H_{Ar}), 7.70(m, 2H_{Ar}), 7.75(d, 1H_{Ar})。

实施例 120

2-(3-呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-1-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮



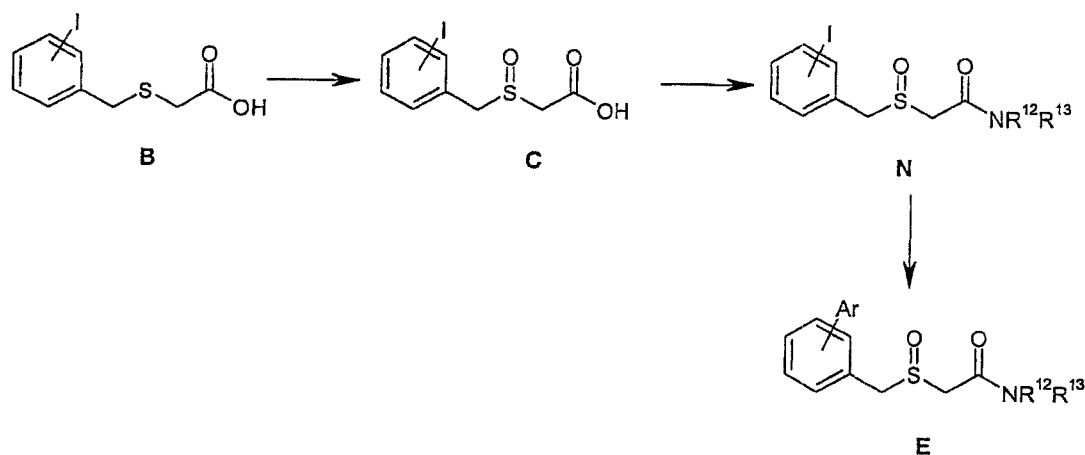
其中 Ar=间位-呋喃-2-基、NR¹²R¹³=[4-(2-甲氧基苯基)]哌嗪基的化合物 E 的合成

在惰性气氛(N₂)下, 向三口烧瓶中加入在 80mL 的 DCM 中的 3.0g(11.35 mmol)的 D。将混合物冷却到 0℃。然后按顺序加入 3.26g(17.03 mmol)的 EDCI、2.30 g(17.03 mmol)的 HOBt 和 3.27g(17.03 mmol)的 4-(2-甲氧基苯基)哌嗪。在 0℃ 的温度保持 1 小时并使混合物在 18 小时内回温到 20℃。然后加入 200mL 的水并加入 1M 的 HCl 溶液以得到酸性的水相。将溶液用 DCM 提取。粗产物通过柱色谱法纯化

(洗脱剂: 90/10 DCM/MeOH), 得到 4.04g(收率=81%)的标题化合物实施例 120, 为白色固体。NMR ^1H (DMSO d_6): δ 3.90(m, 4H), 3.62(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.0(dd, 2H), 4.20(dd, 2H), 6.55(t, 1H_{Ar}), 6.90(m, 2H_{Ar}), 6.96(m, 3H_{Ar}), 7.25(d, 1H_{Ar}), 7.45(t, 1H_{Ar}), 7.70(m, 2H_{Ar}), 7.75(d, 1H_{Ar})。

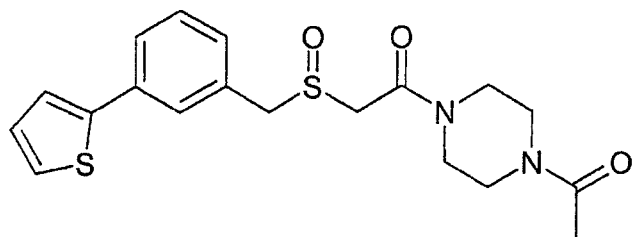
根据图解 E 制备的化合物。

图解 E



实施例 149

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(3-噻吩-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



其中 Ar=间位-噻吩-2-基和 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}-(4\text{-乙酰基})\text{哌嗪基}$ 的化合物 E 的合成

化合物 N($\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}-(4\text{-乙酰基})\text{哌嗪基}$, 间位)

在惰性气氛(N_2)下, 向三口烧瓶中加入在 240mL 的 DCM 中的 10 g(30.85mmol) 的 C。将混合物冷却到 0°C 。然后按顺序加入 6.52g(34mmol) 的 EDCI、4.6g(30mmol) 的 HOBt 和 4.6g(36mmol) 的乙

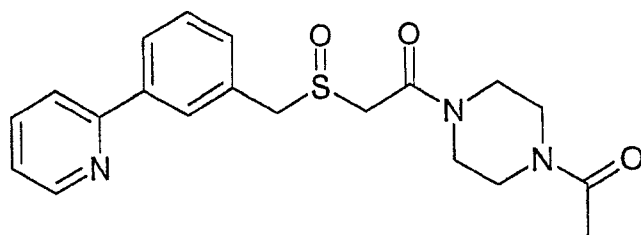
酰基哌嗪。在 0℃ 的温度保持 1 小时并使混合物在 18 小时的过程中升温到 20℃。然后加入 250mL 的水并加入 1M 的 HCl 的溶液,以得到酸性的水相。形成沉淀物,将其过滤。滤液用 DCM 提取并将有机相用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。得到 8g(60%)的粗产物 N,将其直接用于随后的偶联反应。NMR ^1H (DMSO d_6): δ 2.04(s, 3H), 3.53-3.40(m, 8H), 4.06-3.85(m, 3H), 4.23(d, 1H, $^2J=15$ Hz), 7.20(t, 1H_{Ar}, $^3J=8$ Hz), 7.30(d, 1H_{Ar}, $^3J=8$ Hz), 7.75-7.70(m, 2H_{Ar})。

实施例 149 的合成

在惰性气氛(N_2)下,向三口烧瓶中加入在 30 mL 的甲苯中的 3g(6.9mmol)的 N。然后,一次性加入已经溶解于 60 mL 的 EtOH 中的 1.41 g(11.04mmol)的 2-噻吩基硼酸,随后加入 0.8g(0.69mmol)的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。随后立即滴加预先溶解于 30mL 的水中的 7.31 g(69.0mmol)的 Na_2CO_3 。然后将混合物加热到回流,维持 18 小时。将得到的深褐色溶液冷却到 10℃ 并加入 200 mL 的水。用 AcOEt 提取。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 90/10 DCM/MeOH)。在蒸发溶剂之后,得到浅棕色沉淀物。沉淀物与石油醚混合并搅拌直到得到白色固体。将固体过滤,得到 1.50g(收率=55%)的标题化合物,实施例 149。NMR ^1H (DMSO d_6): δ 2.04(s, 3H), 3.53-3.40(m, 8H), 4.10-3.85(m, 2H), 4.12(d, 1H), 4.30(d, 1H), 7.15(t, 1H_{Ar}), 7.27(d, 1H_{Ar}), 7.44(t, 1H_{Ar}), 7.52(d, 1H_{Ar})。

实施例 94

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(3-吡啶-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



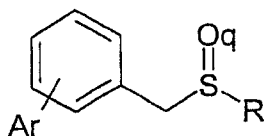
其中 Ar=间位-吡啶-2-基和 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}$ -(4-乙酰基)哌嗪基的化合物

E 的合成

在惰性气氛(N_2)下, 向三口烧瓶中加入在 30 mL 的甲苯中的 3g(6.9mmol)的化合物 N。然后, 一次性加入已经溶解于 60 mL 的 EtOH 中的 1.36g(11.04mmol)的 3-吡啶基硼酸, 随后加入 0.8g(0.69mmol)的 $Pd(PPh_3)_4$ 。随后立即滴加预先溶解于 30mL 的水中的 7.31 g(69.0mmol)的 Na_2CO_3 。然后将混合物加热到回流, 维持 18 小时。将得到的深褐色溶液冷却到 $10^\circ C$ 并加入 200 mL 的水。用 AcOEt 提取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱剂: 80/20 DCM/MeOH)。在蒸发溶剂之后, 得到浅棕色沉淀物。将沉淀物溶解于 AcOEt 并加入含 HCl 6M 的 iPrOH 溶液, 以得到沉淀物, 将其过滤并用 AcOEt 洗涤。蒸发溶剂, 得到 0.80 g(收率=27%)的标题化合物, 实施例 94。NMR 1H (DMSO d_6): δ 2.04(s, 3H), 3.75-3.32(m, 8H), 4.25-4.03(m, 3H), 4.45(d, 1H), 7.52(m, 1H_{Ar}), 7.62(m, 1H_{Ar}), 7.90(宽的 s, 2H_{Ar}), 8.90(m, 1H_{Ar}), 9.28(s, 1H)。

根据在图解 A、B、C、D、和 E 中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员决定的适合的起始原料和/或试剂制备表 1 和 2 中的以下实施例 1-159。

表 1



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
1	3-噻吩基	邻位	1	CH_2CONH_2
2	3-噻吩基	邻位	1	CH_2CO-N -吡咯烷基
3	3-噻吩基	邻位	1	$CH_2CON(CH_3)_2$
4	3-噻吩基	邻位	1	$CH_2CONHCH(CH_3)_2$
5	3-噻吩基	邻位	1	CH_2CO -1-(4-乙酰基)哌嗪基
6	3-噻吩基	邻位	1	$CH_2CONH(CH_2)_2OH$

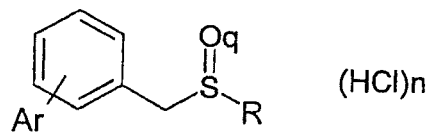
7	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基)-哌啶基
8	3-噻吩基	邻位	0	CH ₂ -(OCH ₃)CONH ₂
9	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酰胺基)-哌嗪基
10	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-羧酰胺基)-哌嗪基
11	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-苯基羧酰胺基)-哌嗪基
12	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
13	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基
14	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
15	3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ COOH
16	3-噻吩基	邻位	2	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
17	5-氯-2-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
18	4-甲基-3-噻吩基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
19	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CONH ₂
20	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
21	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
22	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
23	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
24	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
25	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基)-哌啶基
26	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-苯基)-哌嗪基
27	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基
28	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
29	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
30	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-羧酰胺基)-哌嗪基

31	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-丙基苯基)-哌嗪基
32	3-噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-丙基)-哌嗪基
33	5-氯-2-噻吩基	间位	1	CH ₂ CONH ₂
34	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
35	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CONH ₂
36	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
37	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
38	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
39	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
40	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基)-哌啶基
41	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
42	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-环己基)-哌嗪基
43	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基
44	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-羧酰胺基)-哌嗪基
45	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
46	3-噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酰胺基)-哌嗪基
47	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
48	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
49	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基
50	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
51	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-羧酰胺基)-哌嗪基
52	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酰胺基)-哌嗪基
53	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-苯基羧酰胺基)-哌嗪基

54	2-苯并噻吩基	邻位	0	CH_2CONH_2
55	2-苯并噻吩基	邻位	1	$(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$
56	2-苯并噻吩基	邻位	1	$(\text{CH}_2)_2\text{CO-1-(4-甲基)-哌嗪基}$
57	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH_2COOH
58	2-苯并噻吩基	邻位	2	CH_2CONH_2
59	2-(1,1-二氧化)苯并噻吩基	邻位	2	CH_2CONH_2
60	3-苯并噻吩基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-甲基)-哌嗪基}$
61	3-苯并噻吩基	邻位	1	CH_2CONH_2
62	3-苯并噻吩基	邻位	0	CH_2CONH_2
63	3-苯并噻吩基	邻位	1	$(\text{CH}_2)_2\text{CO-1-(4-甲基)-哌嗪基}$
64	3-苯并噻吩基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基}$
65	3-苯并噻吩基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基}$
66	3-苯并噻吩基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-羟基乙基)-哌嗪基}$
67	2-苯并噻吩基	间位	1	CH_2CONH_2
68	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基}$
69	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-甲基)-哌嗪基}$
70	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$
71	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CONH-N-吗啉基}$
72	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基}$
73	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
74	2-苯并噻吩基	对位	1	CH_2CONH_2
75	2-苯并噻吩基	对位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基}$
76	2-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-羟基乙基)-哌嗪基}$
77	3-苯并噻吩基	间位	1	CH_2CONH_2
78	3-苯并噻吩基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基}$

79	3-苯并噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
80	3-苯并噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基乙基)-哌嗪基
81	3-苯并噻吩基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙基羧酸酯基)-哌嗪基
82	2-苯并噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
83	2-苯并噻吩基	对位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基乙基)-哌嗪基
84	3-苯并噻吩基	对位	1	CH ₂ CONH ₂
85	2-吡啶基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
86	3-呋喃基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
87	3-呋喃基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
88	3-呋喃基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂

表 2



实施例 编号	Ar	Ar 的位置	n	q	R
89	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CONH(异丙基)
90	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
91	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CONH ₂
92	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CONH ₂
93	3-吡啶基	间位	0	1	CH ₂ CONH ₂
94	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
95	3-吡啶基	邻位	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
96	3-吡啶基	邻位	2	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
97	3-吡啶基	邻位	0	1	CH ₂ CONH ₂
98	3-吡啶基	对位	1	1	CH ₂ CONH ₂

99	3-吡啶基	对位	1	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
100	3-吡啶基	对位	2	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
101	3-吡啶基	对位	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
102	3-吡啶基	对位	0	1	CH ₂ CONH ₂
103	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
104	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
105	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CONH(异丙基)
106	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CONH ₂
107	2-呋喃基	邻位	0	1	CH(OCH ₃)CONH ₂
108	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
109	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
110	2-呋喃基	邻位	0	1	CH ₂ COOH
111	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
112	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
113	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONH(异丙基)
114	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
115	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
116	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
117	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-N-(4-哌啶醇)
118	2-呋喃基	间位	1	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
119	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONH ₂
120	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(2-甲氧基苯基)]-哌嗪基
121	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(4-氟苯基)]-哌嗪基
122	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-苯基)-哌嗪基
123	2-呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONH ₂
124	2-亚硒酰基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
125	2-羟基苯基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
126	2-苯并呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
127	2-苯并呋喃基	间位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH

128	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CONH ₂
129	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CONH(异丙基)
130	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
131	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
132	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
133	2-呋喃基	对位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
134	2-呋喃基	对位	1	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
135	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
136	2-(5-溴)噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
137	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
138	2-(5-溴)噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
139	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CONH ₂
140	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
141	2-噻吩基	邻位	1	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
142	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
143	2-噻吩基	邻位	0	1	CH ₂ CONH(异丙基)
144	2-噻吩基	间位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
145	2-噻吩基	间位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
146	2-噻吩基	间位	0	1	CH ₂ CONH ₂
147	2-噻吩基	间位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
148	2-噻吩基	间位	1	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
149	2-噻吩基	间位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
150	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
151	2-(5-溴)噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
152	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
153	2-(5-溴)噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
154	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CONH ₂
155	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
156	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CONH(异丙基)

157	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
158	2-噻吩基	对位	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
159	2-噻吩基	对位	1	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基
436	2-呋喃基	邻位	0	2	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基

以下表 2A 表示实施例 1-157 的分析数据、每个化合物的质谱和合成每个化合物的合成方法。

表 2A

实施例 编号	MF	MS	合成方法
1	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M+H = 280 M+Na = 302	A
2	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M+H = 334 M+Na = 356 2M+Na = 689	C
3	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M+H = 308 M+Na = 330 2M+Na = 637	C
4	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M+H = 322 M+Na = 344	C
5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M+H = 391 M+Na = 413	D
6	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M+H = 324 M+Na = 346	D
7	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S ₂	M+H = 364 M+Na = 386	D
8	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M+NH ₄ = 311	A

9	$C_{20}H_{25}N_3O_3S_2$	M+H = 420 M+Na = 442	C
10	$C_{18}H_{21}N_3O_3S_2$	M+H = 392 M+Na = 414	C
11	$C_{24}H_{25}N_3O_3S_2$	M+H = 468 M+Na = 490	C
12	$C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$	M+H = 349 M+Na = 371	C
13	$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$	M+H = 421 M+Na = 443 2M+Na = 863	C
14	$C_{18}H_{22}N_2O_2S_2$	M+H = 363 2M+Na = 747	C
15	$C_{13}H_{12}O_3S_2$	M+H = 280 M+Na = 303 M+K = 319 2M+Na = 583	B
16	$C_{19}H_{22}N_2O_4S_2$	M+H = 407 M+Na = 429 M+K = 445	D
17	$C_{13}H_{12}ClNO_2S_2$	M+H = 314 M+Na = 336 2M+Na = 649	A
18	$C_{14}H_{15}NO_2S_2$	M+H = 294 M+Na = 316 2M+Na = 609	A
19	$C_{13}H_{13}NO_2S_2$	M+H = 280 M+Na = 302	B
20	$C_{17}H_{19}NO_2S_2$	M+H = 334 M+Na = 356 2M+Na = 689	C
21	$C_{15}H_{17}NO_2S_2$	M+H = 308 M+Na = 330 2M+Na = 637	C

22	$C_{16}H_{19}NO_2S_2$	$M+H = 322$ $M+Na = 344$	C
23	$C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$	$M+H = 391$ $M+Na = 413$	C
24	$C_{15}H_{17}NO_3S_2$	$M+H = 324$ $M+Na = 346$	C
25	$C_{18}H_{21}NO_3S_2$	$M+H = 364$ $M+Na = 386$ $M+K = 402$	D
26	$C_{23}H_{24}N_2O_2S_2$	$M+H = 425$ $M+Na = 447$	D
27	$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$	$M+H = 421$ $M+Na = 443$ $M+K = 459$	D
28	$C_{18}H_{22}N_2O_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	$M+H = 363$ $M+Na = 385$ $M+K = 401$	D
29	$C_{17}H_{20}N_2O_2S_2 \cdot HCl$	$M+H = 349$ $M+Na = 371$	C
30	$C_{18}H_{21}N_3O_3S_2$	$M+H = 392$ $M+Na = 414$ $M+K = 430$	C
31	$C_{26}H_{30}N_2O_2S_2$	$M+H = 467$ $M+Na = 489$	D
32	$C_{20}H_{26}N_2O_2S_2$	$M+H = 391$ $M+Na = 413$	D
33	$C_{13}H_{12}ClNO_2S_2$	$M+H = 314$ $M+Na = 336$ $2M+Na = 649$	A
34	$C_{17}H_{19}NO_2S_2$	$M+H = 334$ $2M+Na = 689$	C
35	$C_{13}H_{13}NO_2S_2$	$M+Na = 302$	B
36	$C_{15}H_{17}NO_2S_2$	$M+H = 308$	C

		M+Na = 330	
37	$C_{16}H_{19}NO_2S_2$	M+H = 322 M+Na = 344	C
38	$C_{15}H_{14}N_2O_2S_2$	M+H = 319 M+Na = 341	C
39	$C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$	M+H = 391 M+Na = 413	C
40	$C_{18}H_{21}NO_3S_2$	M+H = 364 M+Na = 386	D
41	$C_{18}H_{22}N_2O_2S_2$	M+H = 363 M+Na = 385 2M+Na = 747	D
42	$C_{23}H_{30}N_2O_2S_2$	M+H = 431 M+Na = 453	D
43	$C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$	M+H = 421 M+Na = 443	D
44	$C_{18}H_{21}N_3O_3S_2$	M+H = 392	C
45	$C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$	M+H = 349 M+Na = 371 2M+Na = 719	C
46	$C_{20}H_{25}N_3O_3S_2$	M+H = 420 M+Na = 442 M+K = 458	C
47	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	M+Na = 352 M+K = 368	A or B
48	$C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$	M+H = 441 M+Na = 463	D
49	$C_{24}H_{26}N_2O_4S_2$	M+H = 471 M+Na = 493	D
50	$C_{21}H_{22}N_2O_2S_2$	M+H = 399 M+Na = 421	C
51	$C_{22}H_{23}N_3O_3S_2$	M+H = 442 M+Na = 464	C

		M+K = 480	
52	$C_{24}H_{27}N_3O_3S_2$	M+H = 470 M+Na = 492 M+K = 508	C
53	$C_{28}H_{27}N_3O_3S_2$	M+H = 518 M+Na = 540 M+K = 556	C
54	$C_{17}H_{15}NOS_2$	M+Na = 336	B
55	$C_{18}H_{17}NO_2S_2$	M+H = 344 M+Na = 366	B
56	$C_{23}H_{26}N_2O_2S_2.C_4H_4O_4$	M+H = 427 M+Na = 449 M+K = 465	C
57	$C_{17}H_{14}O_3S_2$	M+H = 331 M+Na = 353 M+K = 369 2M+Na = 683	D
58	$C_{17}H_{15}NO_3S_2$	M+H = 346 M+Na = 368 M+K = 384 2M+Na = 713	C
59	$C_{17}H_{15}NO_5S_2$	M+H = 378 M+Na = 400 M+K = 416 2M+Na = 777	C
60	$C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$	M + H = 413	C
61	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	M+H = 330 M+Na = 352 M+K = 368	A 或 B
62	$C_{17}H_{15}NOS_2$	M+H = 314 M+Na = 336 M+K = 352	B
63	$C_{22}H_{24}N_2O_4S_2$	M+H = 413 M+Na = 435	C

		2M+Na = 847	
64	$C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$	M+H = 441 M+Na = 463 2M+Na = 903	C
65	$C_{24}H_{26}N_2O_4S_2$	M+H = 471 M+Na = 493	C
66	$C_{23}H_{26}N_2O_3S_2$	M+H = 443 M+Na = 465 2M+Na = 907	C
67	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	M+H = 330 M+Na = 352	A
68	$C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$	M+Na = 463 M+K = 479	D
69	$C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$	M+H = 413 M+Na = 435 M+K = 451	D
70	$C_{20}H_{21}NO_2S_2$	M+H = 372 M+Na = 394 M+K = 410	D
71	$C_{21}H_{22}N_2O_3S_2$	M+Na = 437 M+K = 453	D
72	$C_{24}H_{26}N_2O_4S_2$	M+H = 471 M+Na = 493 M+K = 509	D
73	$C_{21}H_{23}NO_2S_2$	M+H = 386 M+Na = 408 M+K = 424	D
74	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	M+Na = 352 M+K = 368	A
75	$C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$	M+H = 441 M+Na = 463	D
76	$C_{23}H_{26}N_2O_3S_2$	M+H = 443 M+Na = 465	D

77	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	$M+Na = 352$	A
78	$C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$	$M+H = 441$ $M+Na = 463$ $M+K = 479$	E
79	$C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$	$M+H = 413$ $M+Na = 435$ $M+K = 451$	E
80	$C_{23}H_{26}N_2O_3S_2$	$M+H = 443$ $M+Na = 465$ $M+K = 481$	E
81	$C_{24}H_{26}N_2O_4S_2$	$M+H = 471$ $M+Na = 493$ $M+K = 509$	E
82	$C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$	$M+H = 413$ $M+Na = 435$ $M+K = 451$	D
83	$C_{23}H_{26}N_2O_3S_2$	$M+H = 443$ $M+Na = 465$	D
84	$C_{17}H_{15}NO_2S_2$	$M+H = 352$ $M+2Na-H = 374$	A
85	$C_{17}H_{16}N_2O_2S$	$M+H = 313$ $M+Na = 335$ $M+K = 351$	B
86	$C_{19}H_{22}N_2O_4S$	$M+H = 375$ $M+Na = 397$ $M+K = 413$	C
87	$C_{18}H_{22}N_2O_3S.C_4H_4O_4$	$M+H = 347$ $M+Na = 369$	B
88	$C_{13}H_{13}NO_3S$	$M+Na = 286$ $2M+Na = 549$	A
89	$C_{17}H_{21}ClN_2O_2S$	$M+H = 354$ $M+Na = 376$	E
90	$C_{16}H_{19}ClN_2O_3S$	$M+H = 319$ $M+Na = 341$	E

		M+K = 357	
91	$C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
92	$C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
93	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
94	$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$	M+H = 386 M+Na = 408	E
95	$C_{16}H_{19}ClN_2O_3S$	M+H = 319	E
96	$C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_2S$	M+H = 344 M+Na = 366 2M+Na = 709	E
97	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
98	$C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
99	$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$	M+H = 386 M+Na = 408 M+K = 424	E
100	$C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_2S$	M+H = 344 M+Na = 366 2M+Na = 709	E
101	$C_{16}H_{19}ClN_2O_3S$	M+H = 319 M+Na = 341	E
102	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$	M+H = 275 M+Na = 297	A
103	$C_{15}H_{17}NO_3S$	M+Na = 314 2M+Na = 605	D
104	$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	M+Na = 325	D
105	$C_{16}H_{19}NO_3S$	M+Na = 328	D
106	$C_{13}H_{13}NO_3S$	M+H = 263 M+Na = 286	A

107	$C_{14}H_{15}NO_4S$	M+H = 294 M+Na = 316	B
108	$C_{15}H_{17}NO_4S$	M+H = 308 M+Na = 330 M+K = 346	E
109	$C_{19}H_{22}N_2O_4S$	M+H = 375 M+Na = 397 M+K = 413	E
110	$C_{13}H_{12}O_4S$	M-H = 263	D
111	$C_{19}H_{19}NO_3S$	M+H = 318 M+Na = 340	D
112	$C_{15}H_{17}NO_3S$	M+H = 292 M+Na = 314	D
113	$C_{16}H_{19}NO_3S$	M+H = 306 M+Na = 328	D
114	$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	M+Na = 325	D
115	$C_{19}H_{22}N_2O_4S$	M+H = 375 M+Na = 397	D
116	$C_{15}H_{17}NO_4S$	M+H = 308 M+Na = 330	D
117	$C_{18}H_{21}NO_4S$	M+H = 348 M+Na = 370	D
118	$C_{17}H_{21}ClN_2O_3S$	M+H = 333 M+Na = 355	E
119	$C_{13}H_{13}NO_3S$	M+Na = 286	A
120	$C_{24}H_{26}N_2O_4S$	M+H = 439 M+Na = 461 M+K = 477	D
121	$C_{23}H_{23}FN_2O_3S$	M+H = 427 M+Na = 449 M+K = 465	D
122	$C_{23}H_{24}N_2O_3S$	M+H = 409 M+Na = 431	D

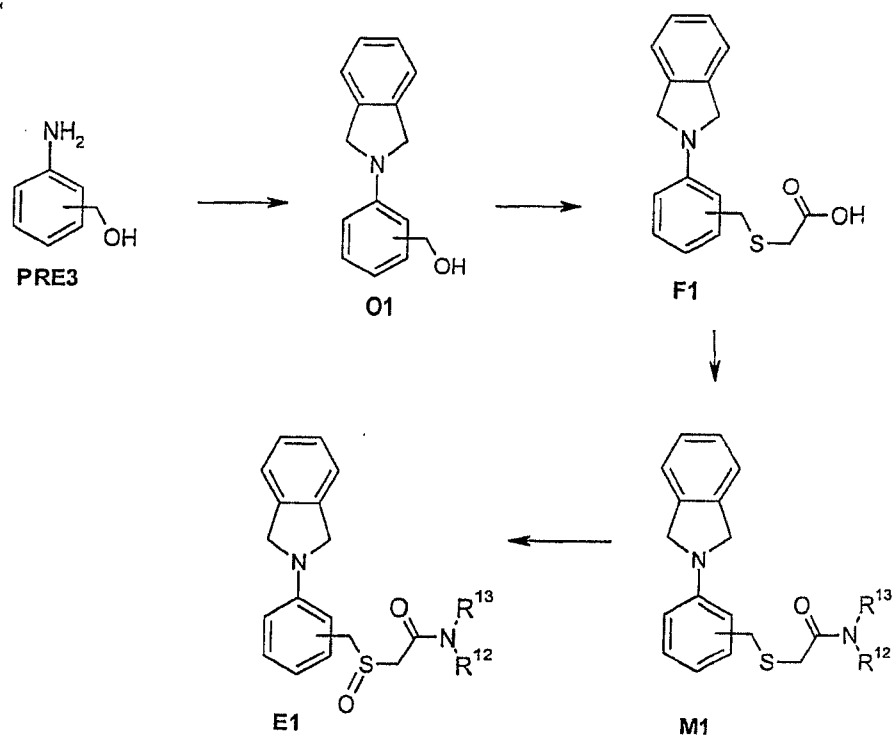
		M+K = 447	
123	$C_{15}H_{16}N_2O_4S$	M+H = 321 M+Na = 343	D
124	$C_{19}H_{22}N_2O_3SSe$	M+Na = 461 M+K = 477	D
125	$C_{21}H_{24}N_2O_4S$	M+Na = 423 M+K = 439	D
126	$C_{23}H_{24}N_2O_4S$	M+H = 425 M+Na = 447 M+K = 463	D
127	$C_{19}H_{19}NO_4S$	M+H = 358 M+Na = 380 M+K = 396	D
128	$C_{13}H_{13}NO_3S$	M+Na = 286	A
129	$C_{16}H_{19}NO_3S$	M+Na = 328	D
130	$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	M+Na = 325	D
131	$C_{15}H_{17}NO_3S$	M+Na = 314 2M+Na = 605	D
132	$C_{19}H_{22}N_2O_4S$	M+H = 375 M+Na = 397	E
133	$C_{15}H_{17}NO_4S$	M+Na = 330 M+K = 346	E
134	$C_{17}H_{21}ClN_2O_3S$	M+H = 333 M+Na = 355 2M+Na = 687	E
135	$C_{17}H_{19}NO_2S_2$	M+H = 334	C
136	$C_{17}H_{18}BrNO_2S_2$	M+H = 412	C
137	$C_{15}H_{17}NO_2S_2$	M+H = 308	C
138	$C_{15}H_{16}BrNO_2S_2$	M+H = 386	C
139	$C_{13}H_{13}NO_2S_2$	M+H = 280 M+Na = 302	A
140	$C_{15}H_{17}NO_3S_2$	M+Na = 346	E
141	$C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$	M+H = 349	A

		M+Na = 371	
142	$C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$	M+H = 391 M+Na = 413	E
143	$C_{16}H_{19}NO_2S_2$	M+Na = 344	E
144	$C_{17}H_{19}NO_2S_2$	M+H = 334 M+Na = 356 M+K = 372	C
145	$C_{15}H_{17}NO_2S_2$	M+H = 308	B
146	$C_{13}H_{13}NO_2S_2$	M+H = 280 M+Na = 302	B
147	$C_{15}H_{17}NO_3S_2$	M+H = 324	E
148	$C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$	M+H = 349 M+Na = 371	E
149	$C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$	M+H = 391 M+Na = 413	E
150	$C_{17}H_{19}NO_2S_2$	M+H = 334 M+Na = 356 M+K = 372 2M+Na = 689	C
151	$C_{17}H_{18}BrNO_2S_2$	M+H = 412 M+Na = 434 M+K = 450	C
152	$C_{15}H_{17}NO_2S_2$	M+H = 308 2M+Na = 637	C
153	$C_{15}H_{16}BrNO_2S_2$	M+H = 386-388 M+Na = 408-410	C
154	$C_{13}H_{13}NO_2S_2$	M+Na = 302	A
155	$C_{15}H_{14}N_2O_2S_2$	M+Na = 341	D
156	$C_{16}H_{19}NO_2S_2$	M+Na = 344	D
157	$C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$	M+Na = 413	D
158	$C_{15}H_{17}NO_3S_2$	M+H = 324	E
159	$C_{17}H_{21}ClN_2O_2S_2$	M+H = 349 M+Na = 371	E

		$2M+Na = 719$	
436	$C_{19}H_{22}N_2O_5S$	$M+H = 391$	E
		$M+Na = 413$	
		$M+K = 429$	

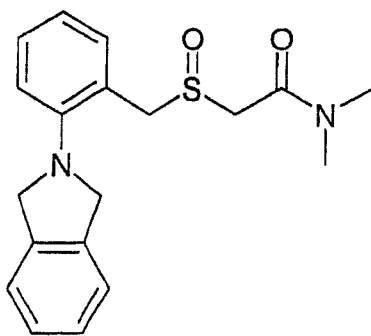
根据图解 F 制备的化合物

图解 F



实施例 161

2-[2-(1,3-二氢-异氮杂茛-2-基)-苯基甲烷亚硫酰基]-N,N-二甲基-乙酰胺



化合物 E1 的合成(邻-1,3-二氢-异氮杂茛-2-基、 $NR^{12}R^{13}=NMe_2$)。

化合物 O1(邻-1,3-二氢-异氮杂茛-2-基)

向冷却的化合物 PRE3(邻位)(12 g, 97 mmol)的 DMF(100 mL)溶液中加入 N,N'-二异丙基乙胺(35 mL, 200 mmol)和二溴代邻二甲苯(25.6 g, 97 mmol)。然后将反应混合物加热到 75℃, 维持 4 小时, 冷却到室温并用水(500 mL)和盐水(500 mL)稀释。沉淀物用乙醚提取(2x500 mL), 合并的有机层用盐水(4x200 mL)、1N HCl 溶液(2x300 mL)、NaHCO₃ 溶液(300 mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并浓缩。得到的残余物通过 biotage 柱色谱法纯化(环己烷/乙酸乙酯 1:9), 得到化合物 O1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位), 为带黄色的粉末。R_f=0.2(8:2 环己烷/乙酸乙酯)(14.6 g, 65 mmol, 67%)。

化合物 F1(邻-1,3-二氢-异氮杂茛-2-基)

向在 60℃的搅拌的硫脲(3.25 g, 42.8 mmol)、48% HBr(19 mL)和水(3.6 mL)的混合物中加入化合物 O1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位)(8 g, 35.5 mmol)。然后将反应混合物加热到回流, 维持 5 分钟, 冷却并过滤。得到的残余物用水洗涤, 然后引入到 NaOH 水溶液(32%, 14 mL)中。将得到的含水混合物搅拌并在 70℃加热, 然后滴加含氯乙酸(3.7 g, 39 mmol)的碳酸氢钠水溶液(9 mL)溶液。然后将反应混合物加热到回流, 维持一小时, 冷却, 用水(100 mL)稀释并过滤。将得到的粉末引入到水(100 mL)中, 将水层酸化到 pH 2(4N HCl)并将沉淀物提取到乙醚(150 mL)中。干燥的有机相蒸发到干燥, 得到残余物, 将其与冷的乙醚研磨, 得到化合物 F1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位), 为灰白色固体。R_f=0.35(94:6 二氯甲烷/甲醇),(5.1 g, 17 mmol, 48%)。

化合物 M1(邻-1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, NR¹²R¹³=NMe₂)

向冷却的化合物 F1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位)(1 g, 3.3 mmol)的 THF(15 mL)溶液中加入二甲基胺(0.8 mL, 6.3 mmol)、EDCI(1.8 g, 9.4 mmol)和 HOBT(0.8 g, 5.9 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌直到不再检测到起始原料。将有机层真空浓缩并将得到的残余物聚集

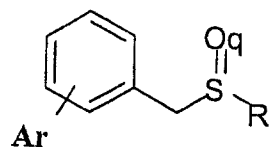
在乙酸乙酯(150 mL)中。有机层用盐水(2x100 mL)、氨水(100 mL)和水(100 mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并真空浓缩,得到化合物 M1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{NMe}_2$), 为油状物。 $R_f=0.31$ (98 :2 二氯甲烷/甲醇)(1 g, 3 mmol, 91%)

实施例 161 的合成

向化合物 M1(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{NMe}_2$)(0.5 g, 1.5 mmol)的乙酸(3 mL)溶液中加入 30 重量% 的过氧化氢溶液(0.18 mL, 1.8 mmol)。将混合物搅拌直到不能检测到起始原料, 然后高真空浓缩。将得到的残余物聚集在乙酸乙酯(100 mL)中, 有机层用水(3x100 mL)洗涤并真空浓缩。将得到的残余物与冷的 Et_2O 研磨, 过滤并真空干燥, 得到标题化合物, 实施例 161(Ar=1,3-二氢-异氮杂茛-2-基, 邻位, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{NMe}_2$), 为灰白色固体(0.32 g, 0.9 mmol, 60%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 7.3(宽的 m, 7H), 7.0(宽的 t, 1H), 4.6(d, 1H), 4.5(d, 1H), 4.4(d, 1H), 4.25(d, 1H), 4.0(宽的 s, 2H), 3.0(s, 3H), 2.75(s, 3H)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 3 中的以下实施例 160-165。

表 3



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
160	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-N-吡咯烷基}$
161	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CONMe}_2$
162	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CO-N-吡咯烷基}$
163	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CONMe}_2$
164	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CONHCHMe}_2$
165	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	间位	1	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CN}$

以下表 3A 显示实施例 160-165 的每个化合物的质谱, 以及合成每个化合物的合成方法。

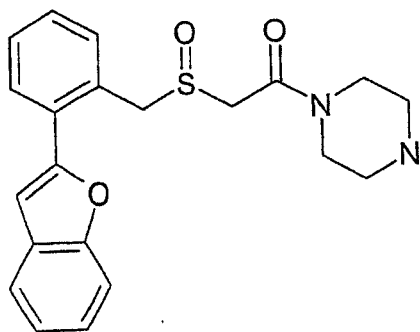
表 3A

实施例编号	分子式	峰	质量	合成方法
160	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H	369	F
161	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	M+H	343	F
162	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H	369	F
163	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	M+H	343	F
164	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H	357	F
165	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	M+H	354	F

根据本领域技术人员已知的图解 F 的合成方法, 通过图解 F 的替代方法(图解 Alt-F)制备的化合物如下所示, 其中将 1,3-二氢-异氮杂茛-2-基替换为 2-苯并呋喃基:

实施例 166

2-(2-苯并呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-1-哌嗪-1-基-乙酮



化合物 E1 的合成(邻-苯并呋喃-2-基, NR¹²R¹³=哌嗪基)

化合物 O1(邻-苯并呋喃-2-基)

在室温下在氮气下在 30 分钟时间内向 2-(苯并呋喃-2-基)苯甲酸

(22.5 g, 94.5 mmol)(J. Het. Chem. 1990, 605)在无水的THF(200 mL)中的混合物中滴加 100 mL 的 1.0 M BH_3 -THF 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时，然后用盐水淬灭。有机层用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，浓缩，得到 21 g 的化合物 O1，为米色的固体。 ^1H -NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.36(1H, s), 4.75(2H, d), 5.39(1H, t), 7.3(3H, m), 7.45(2H, m), 7.64(3H, m), 7.84(1H, d)。

化合物 F1(邻-苯并呋喃-2-基)

向 70℃ 的硫脲(2.8 g, 36.8 mmol)和 48% HBr (17 mL, 158 mmol)的混合物中加入化合物 O1(Ar=苯并呋喃-2-基，邻位)(6.7 g, 30 mmol)。将反应混合物加热回流 1 小时，然后冷却并用水倾析两次，得到棕色油状固体。向在 70℃ 的这个中间体在 25 mL 的 32% NaOH 的混合物中加入氯乙酸钠(4 g, 34.3 mmol)在 20 mL 水中的溶液，将得到的混合物加热回流 1 小时，冷却然后倾析。将油状残余物溶解于 100 mL CH_2Cl_2 并顺序地用 4 N HCl 和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发，得到 5.8 g 的粗化合物 F1(Ar=苯并呋喃-2-基，邻位)，为带棕色的固体。这个酸不经进一步的纯化直接用于下一步(~60% 纯度，HPLC)。

化合物 M1(邻-苯并呋喃-2-基， $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=1-(4\text{-叔丁氧基羰基})\text{-哌嗪基}$)

在室温下向粗的化合物 F1(5.8 g, ~11.7 mmol)、1-(4-叔丁氧基羰基)哌嗪(2.9 g, 15.6 mmol)， HOBt (2.3 g, 17 mmol)的 200 mL 的 CH_2Cl_2 中的混合物中加入 EDCI (3.9 g, 19.8 mmol)。反应维持 5 小时，然后顺序地用 1N HCl 、水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发，得到带棕色的固体。柱色谱分离法(环己烷/乙酸乙酯，1/1)，得到 3.9 g 的化合物 M1，为带棕色的胶状物。 ^1H -NMR(400 MHz, CHCl_3) δ 1.5(9H, s), 3.25(2H, s), 3.3(6H, m), 4.15(2H, s), 7.0(1H, s), 7.25(2H, m), 7.35(2H, m), 7.5(2H, m), 7.6(1H, d), 7.75(1H, dd)。

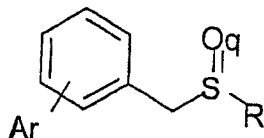
实施例 166 的合成($\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{哌嗪基}$)

在室温下向上述化合物 M1(2.75 g, 5.9 mmol)的 20 mL 的 CH_2Cl_2 溶液中加入三氟乙酸(10 ml)。将混合物搅拌 15 分钟, 然后蒸发到干燥, 将残余物溶解于 50 mL 的 CH_2Cl_2 , 并用 1N NaOH 中和, 有机相用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到带棕色的油状物。

向上述油状物的乙酸(40 ml)溶液中加入 30% H_2O_2 (1.1 ml)。优化在室温下维持 2 小时, 然后蒸发, 残余物通过急骤色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15/1, 用 28% NH_4OH 饱和), 得到 1.9 g 的标题化合物, 实施例 166, 为带黄色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3) δ 2.79(4H, m), 3.36(2H, m), 3.5(2H, m), 3.63(1H, d), 3.76(1H, d), 4.53(1H, d), 4.75(1H, d), 7.03(1H, s), 7.28(2H, m), 7.43(2H, m), 7.53(2H, d), 7.59(1H, d), 7.76(1H, dd)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 4 中的以下实施例 166-167。

表 4



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
166	2-苯并呋喃基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-}$ 呋喃基
167	2-苯并呋喃基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CO-1-}$ (4-乙酰基)-呋喃基

以下表 4A 显示实施例 166-167 的每个化合物的质谱, 以及合成每个化合物的合成方法。

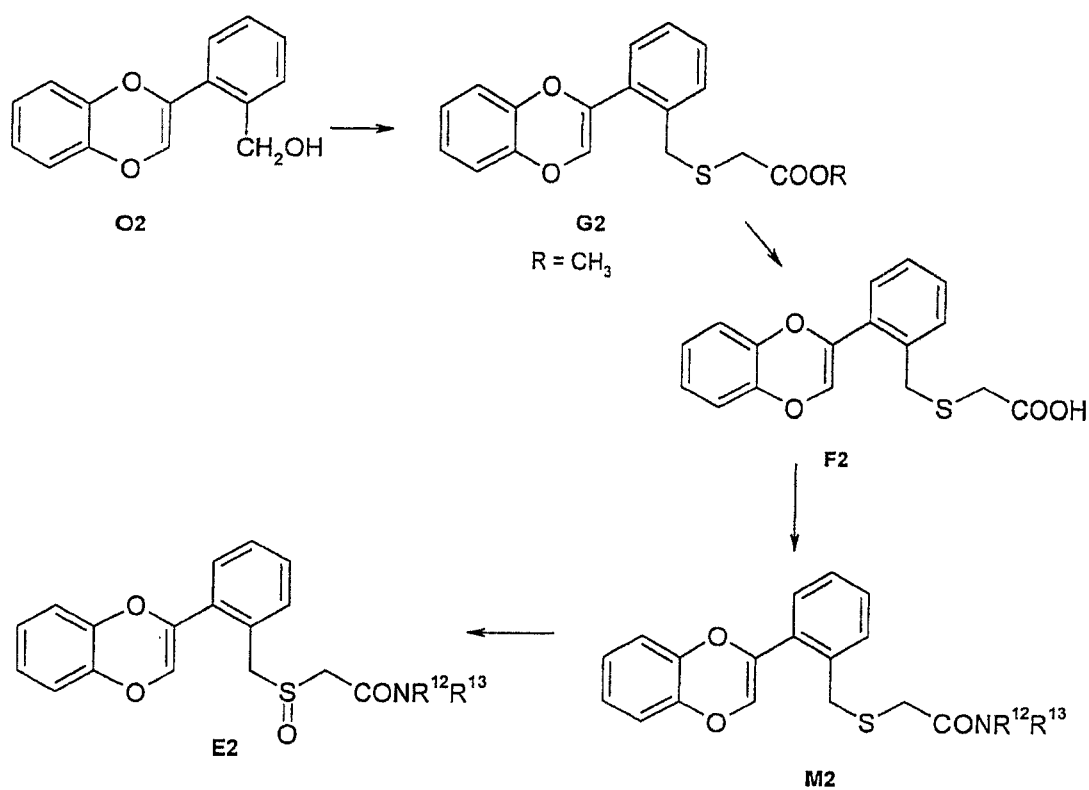
表 4A

实施例编号	MF	MS	合成方法
166	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	$\text{M}+\text{H}=383$	Alt-F

167	$C_{23}H_{24}N_2O_4S$	$M+H=425$ $M+Na=447$	Alt-F
-----	-----------------------	-------------------------	-------

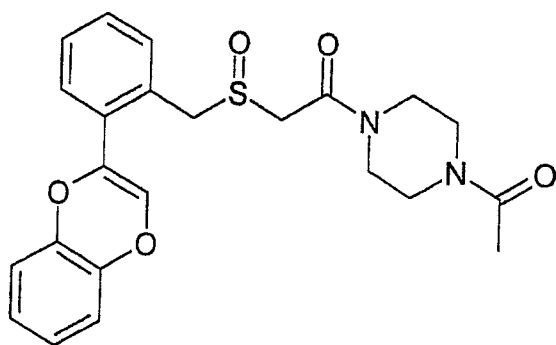
根据图解 G 制备的化合物

图解 G



实施例 168

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-(2-苯并[1,4]二噁烯-2-基-苯基甲烷亚硫酸基)-乙酮



化合物 E2 的合成(邻-2-苯并[1,4]二噁烯、NR¹²R¹³=(4-乙酰基)-哌

嗪基)

化合物 F2(邻-2-苯并[1,4]二噁烯)

向冰/水-冷却的 G2(1.5 g, 4.57 mmol)的 MeOH(9 mL)溶液中加入 KOH 的溶液(85%, 0.6 g, 9.14 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时并浓缩。残余物在水(60 mL)和 EtOAc 之间分配。水层用 1N HCl 酸化并用 Et₂O 提取。有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到 F2(1.19 g, 83 %)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.41(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.29(m, 1H), 6.86(m, 2H), 6.72(m, 2H), 6.17(s, 1H), 4.08(s, 2H), 3.19(s, 2H)。

化合物 M2(邻位)

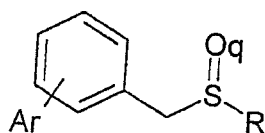
向冰/水-冷却的 F2(Ar=2-苯并[1,4]二噁烯, 邻位)(1.19 g, 3.79 mmol)的 CH₂Cl₂(3 mL)溶液中加入乙酰基哌嗪(572 mg, 4.17 mmol)、EDCI·HCl(857 mg, 4.17 mmol)和 HOBT(591 mg, 4.17 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 17 小时, 用 CH₂Cl₂ 稀释并用 H₂O(20 mL)、饱和 NaHCO₃(20 mL)和 H₂O(20 mL)洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到油状物(1.63 g)。粗产物的急骤色谱法, CH₂Cl₂:MeOH 97:3 到 95:5 得到泡沫状物(1.30 g, 81 %)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.46(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.27(m, 1H), 6.86(m, 2H), 6.72(m, 2H), 6.15(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.37-3.63(m, 8H), 3.31(s, 2H), 2.09(s, 3H)。

实施例 168 的合成

向冰/水-冷却的 M2(1.26, 2.97 mmol)的乙酸(3.2 mL)溶液中滴加 H₂O₂(0.32 mL, 3.42 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后用 CH₂Cl₂(70 mL)稀释并小心地用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤(2 x 70 mL)。合并的有机层用 MgSO₄ 并浓缩干燥, 得到白色泡沫状物(1.12 g)。粗产物的急骤色谱法 CH₂Cl₂:MeOH 95:5 得到泡沫状物(0.92 g, 71 %)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.50(m, 1H), 7.38(m, 3H), 6.87(m, 2H), 6.76(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.14/6.13(s, 1H), 4.52(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.41-3.71(m, 10H), 2.10/2.09(s, 3H)。

根据本文中公开的合成方法，使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂，制备表 5 中的以下实施例 168-170。

表 5



实施例 编号	Ar	Ar 的位置	q	R
168	2-苯并[1,4]二噁烯	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
169	2-苯并[1,4]二噁烯	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-甲基)-哌嗪基
170	2-苯并[1,4]二噁烯	邻位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂

以下表 5A 显示实施例 168-170 的每个化合物的质谱，以及合成每个化合物的合成方法。

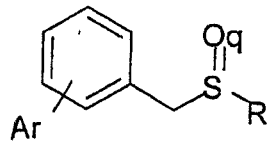
表 5A

实施例编号	MF	MS	合成方法
168	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	M+H=441 M+Na=463	G
169	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	M+H=413 M+Na=435	G
170	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ S	M+H=372 M+Na=394	G

根据本领域技术人员已知的图解 G 的合成方法，通过图解 G 的替代方法(图解 Alt-G)制备的化合物如下所示，其中使用 2-苯并[1,4]二噁烯代替 2-苯并呋喃基：

根据本文中公开的合成方法，使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂，制备表 6 中的以下实施例以下实施例 171-176。

表 6



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
171	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
172	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基)-哌啶基
173	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
174	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
175	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-羟基)-哌啶基
176	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ H

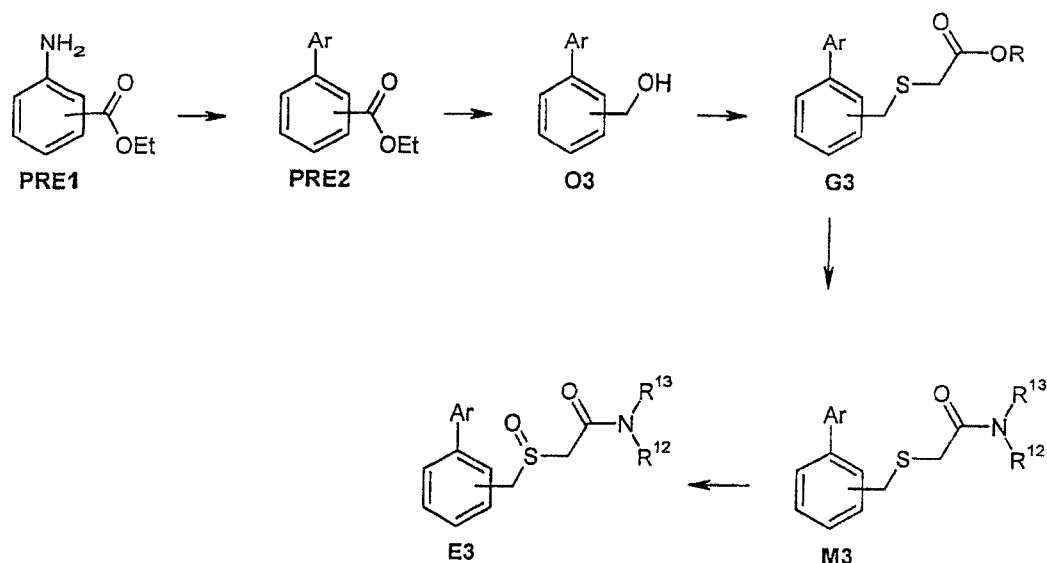
以下表 6A 显示实施例 171-176 的每个化合物的质谱，以及合成每个化合物的合成方法。

表 6A

实施例编号	MF	MS 质量	合成方法
171	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	M+H 307	Alt-G
172	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	M+H 347	Alt-G
173	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	M+H 374	Alt-G
174	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	M+Na 329	Alt-G
175	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	M+H 347	Alt-G
176	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	M+Na 373	Alt-G

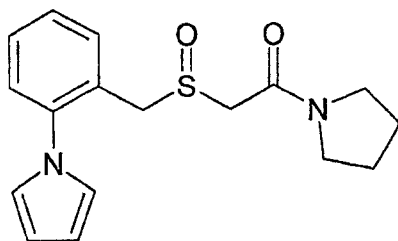
根据图解 H 制备的化合物

图解 H



实施例 177

1-吡咯烷-1-基-2-(2-吡咯-1-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酮



其中(Ar=吡咯-1-基, 邻位, NR¹²R¹³=N-吡咯烷基)的化合物 E3 的合成

化合物 PRE2(Ar=吡咯-1-基; 邻位)

向搅拌的 2-氨基苯甲酸乙酯(20 g, 121 mmol)的乙酸(35 mL)溶液中加入 2,5-二甲氧基四氢呋喃(19 g, 174 mmol)。将反应混合物在回流下搅拌两小时。在蒸发溶剂之后, 粗产物通过急骤柱色谱法纯化(二氯甲烷), 得到化合物 2-吡咯-1-基-苯甲酸乙酯, 为黄色油状物。R_f=0.63(二氯甲烷); (22.2 g, 103 mmol, 85%)。

化合物 O3(Ar=吡咯-1-基, 邻位)

向搅拌的升温到 35°C 的 2-吡咯-1-基-苯甲酸乙酯(22.2 g, 103 mmol)的甲苯(140 mL)溶液中逐渐地加入含双(2-乙氧基甲氧基)氢化铝钠的甲

苯(70 重量% , 32 mL, 115 mmol), 同时保持温度低于 45℃。在 45℃ 搅拌一小时之后, 将反应混合物冷却到 0℃并通过缓慢加入 4N HCl 溶液和水(75 mL)小心地淬灭。得到的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(75 mL)洗涤并用硫酸镁干燥。真空下除去溶剂, 得到化合物 O3(Ar=吡咯-1-基, 邻位), 为带黄色的油状物。R_f=0.56(97:3 二氯甲烷/甲醇); (16.8 g, 97 mmol, 94%)。

化合物 G3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, R=Me)

向化合物 O3(Ar=吡咯-1-基; 邻位)(14.7 g, 85 mmol)和三乙胺(26 mL, 184 mmol)的二氯甲烷(150 mL)溶液中逐渐地加入甲烷磺酰氯(7.35 mL, 95 mmol), 同时保持温度低于 8℃。在 5℃ 搅拌一小时之后, 加入巯基乙酸甲酯(6 mL, 67 mmol)并将混合物在室温下搅拌两天。加入水(150 mL), 分离有机层, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。将得到的油状物通过两个连续的柱色谱法纯化(环己烷/乙酸乙酯 9/1, R_f=0.61)和(二氯甲烷, R_f=0.54), 得到化合物 G3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, R=Me), 为油状物。R_f=0.54(二氯甲烷); (6.7 g, 26 mmol, 31%)。

化合物 M3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, NR¹²R¹³=N-吡咯烷基)

向搅拌的化合物 G3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, R=Me)(1 g, 3.8 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入吡咯烷(0.45 mL, 5.4 mmol)和含 2M 溶液三甲基铝的甲苯(2.7 mL, 5.4 mmol)。在室温下搅拌两天之后, 向混合物中加入二氯甲烷(50 mL), 随后加入 1N HCl 溶液(滴加, 35 mL)。收集有机层并蒸发, 粗物质通过 biotage 柱色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇 98/2), 得到化合物 M3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, NR¹²R¹³=N-吡咯烷基)。R_f=0.25(98 :2 二氯甲烷/甲醇)(0.96 g, 3.2 mmol, 84%)。

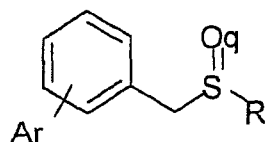
化合物实施例 177

向搅拌的化合物 M3(Ar=吡咯-1-基, 邻位, NR¹²R¹³=N-吡咯烷基)(0.96 g, 3.2 mmol)的乙酸(7 mL)溶液中加入 30 重量% 的过氧化氢溶液(0.39 mL; 3.4 mmol)。在搅拌一小时之后, 真空除去溶剂并将得到

的油状物通过 biotage 柱色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇 97/3),得到油状物, 将其在乙醚中研磨, 得到标题化合物, 实施例 177, 为粉末(0.66 g, 2 mmol, 63%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 7.55(宽的 d, 1H), 7.5(m, 2H), 7.3(宽的 d, 1H), 6.95(宽的 s, 2H), 6.25(宽的 s, 2H), 4.05(q, 2H), 3.8(q, 2H), 3.45(宽的 t, 2H), 3.25(宽的 t, 2H), 1.8(m, 4H)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 7 中的以下实施例 177-183。

表 7



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
177	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基
178	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CONMe ₂
179	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
180	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CO-1-(4-乙酰基)-哌嗪基
181	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
182	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
183	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CONMe ₂

以下表 7A 显示实施例 177-185 的每个化合物的质谱, 以及合成每个化合物的合成方法。

表 7A

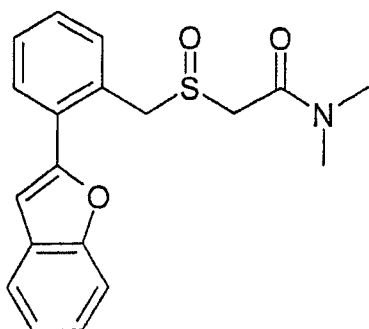
实施例编号	分子式	峰	MS	合成方法
177	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	M+H	317	H
178	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	M+H	291	H
179	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	M+H	305	H

180	$C_{19}H_{23}N_3O_3S$	M+H	374	H
181	$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	M+H	302	H
182	$C_{16}H_{20}N_2O_2S$	M+H	305	H
183	$C_{15}H_{18}N_2O_2S$	M+H	291	H

根据本领域技术人员已知的图解 H 的合成方法, 通过图解 H 的替代方法(图解 Alt-H)制备的化合物如下所示, 其中将吡咯-1-基替换为 2-苯并呋喃基:

实施例 184

2-(2-苯并呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-N,N-二甲基-乙酰胺



其中(Ar=苯并呋喃-2-基, 邻位, $NR^{12}R^{13}=N(CH_3)_2$)的化合物 E3 的合成

化合物 O3(Ar=苯并呋喃-2-基, 邻位)

在 30 分钟过程中在氮气下在室温下向 2-(苯并呋喃-2-基)苯甲酸 (22.5 g, 94.5 mmol)(J Het. Chem. 1990, 605)在无水 THF(200 ml)中的混合物中滴加 100 mL 的 1.0 M BH_3 -THF 溶液。反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用盐水淬灭。有机层用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩, 得到 21 g 的化合物 O, (2-(苯并呋喃-2-基)-苯基)-甲醇, 为米色的固体。 1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.36(1H, s), 4.75(2H, d), 5.39(1H, t), 7.3(3H, m), 7.45(2H, m), 7.64(3H, m), 7.84(1H, d)。

化合物 G3(Ar=苯并呋喃-2-基,邻位; R=乙基)

在室温下向化合物 O3(2-(苯并呋喃-2-基)-苯基)-甲醇(5.2 g, 23.2 mmol)、巯基乙酸乙酯(2.8 g, 23.3 mmol)在 50 ml CH_2Cl_2 中的混合物中加入 ZnI_2 (7.5 g, 23.5 mmol), 然后将反应在室温下保持 24 小时。加入水并将有机层用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并蒸发, 残余物通过急骤色谱法纯化三次(环己烷/乙酸乙酯 5/1), 得到 2.66 g 的化合物 G3, 为带黄色的油状物。

化合物 M3(Ar=苯并呋喃-2-基, 邻位, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

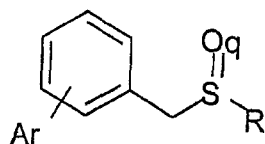
在室温下向化合物 G3(1.7 g, 5.2 mmol)和二甲基胺盐酸盐(0.6 g, 7.36 mmol)在 50 mL 的 CH_2Cl_2 中的混合物中加入含 2M 三甲基铝的甲苯溶液(3.7 ml, 7.4 mmol)。将反应搅拌 18 小时, 然后用水淬灭, 有机相用 MgSO_4 干燥, 蒸发, 残余物通过急骤色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 40/1), 得到 0.89 g 的化合物 M3, 为油状物。

实施例 184 的合成

向化合物 M3(0.89 g, 2.7 mmol)的 10 mL 的乙酸溶液中加入 0.4 mL 的 30% H_2O_2 。在室温下保持氧化 4 小时, 然后蒸发, 残余物通过急骤色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1), 随后通过在乙醇中重结晶纯化, 得到 0.8 g 的标题化合物, 实施例 184, 为白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3) δ 2.8(3H, s), 2.9(1H, s), 3.7(2H, q), 4.6(2H, q), 7.05(1H, s), 7.25(2H, m), 7.4(2H, m), 7.55(2H, m), 7.65(1H, d), 7.8(1H, dd)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 8 中的以下实施例 184-185。

表 8



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
184	2-苯并呋喃基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
185	2-苯并呋喃基	邻位	1	$\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$

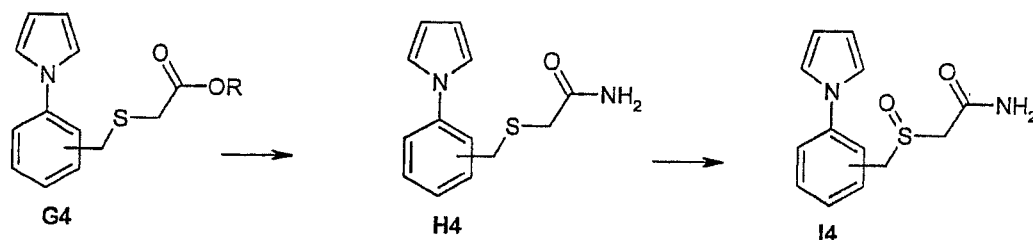
以下表 8A 显示实施例 184-185 的每个化合物的质谱, 以及合成每个化合物的合成方法。

表 8A

实施例编号	MF	MS	合成方法
184	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	$\text{M}+\text{H}=342$	H
185	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	$\text{M}+\text{H}=356$ $\text{M}+\text{Na}=378$	H

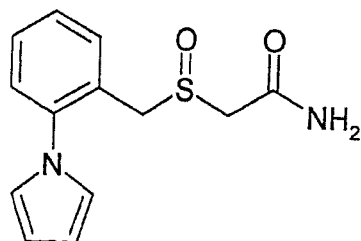
根据图解 I 制备的化合物

图解 I



实施例 186

2-(2-吡咯-1-基-苯基甲烷亚硫酸基)-乙酰胺



其中吡咯-1-基在邻位的化合物 14 的合成

化合物 H4(邻-吡咯-1-基)

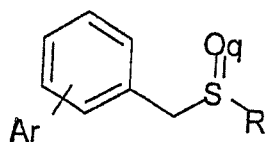
向搅拌的化合物 G4(Ar=吡咯-1-基, 邻位; R=Me)(0.8 g, 3.1 mmol) 的 MeOH(30 mL)溶液中加入 28% NH₄OH(30 mL)。将反应混合物搅拌两天, 然后将甲醇蒸发。将乙酸乙酯(100 mL)引入到得到的混合物中, 有机层用水(2x50 mL)洗涤并真空干燥。得到的残余物与 Et₂O 研磨, 过滤并真空干燥, 得到化合物 H4(Ar=吡咯-1-基; 邻位), 为灰-白色粉末。R_f=0.32(95 : 5 二氯甲烷/甲醇); (0.47 g, 1.9 mmol, 61%)。

实施例 186 的合成

向冷却的化合物 H4(Ar=吡咯-1-基; 邻位)(0.47 g, 1.9 mmol)的甲醇(15 mL)溶液中加入 NaIO₄(0.41 g, 1.9 mmol)的水溶液(6 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空除去甲醇。将得到的残余物聚集在乙酸乙酯(100 mL)中, 有机层用水洗涤(2x50 mL), 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。得到的残余物与冷的 Et₂O 研磨, 过滤并真空干燥, 得到标题化合物实施例 186(Ar=吡咯-1-基, 邻位), 为灰-白色粉末(0.32 g, 1.2 mmol, 63%)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 7.70(宽的 s, 1H), 7.55(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.3(宽的 s, 2H)7.0(宽的 s, 2H), 6.25(宽的 s, 2H), 4.1(d, 1H), 4.0(d, 1H), 3.6(d, 1H), 3.45(d, 1H)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 9 中的以下实施例 186-188。

表 9



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
186	吡咯-1-基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
187	吡咯-1-基	间位	1	CH ₂ CONH ₂
188	吡咯-1-基	对位	1	CH ₂ CONH ₂

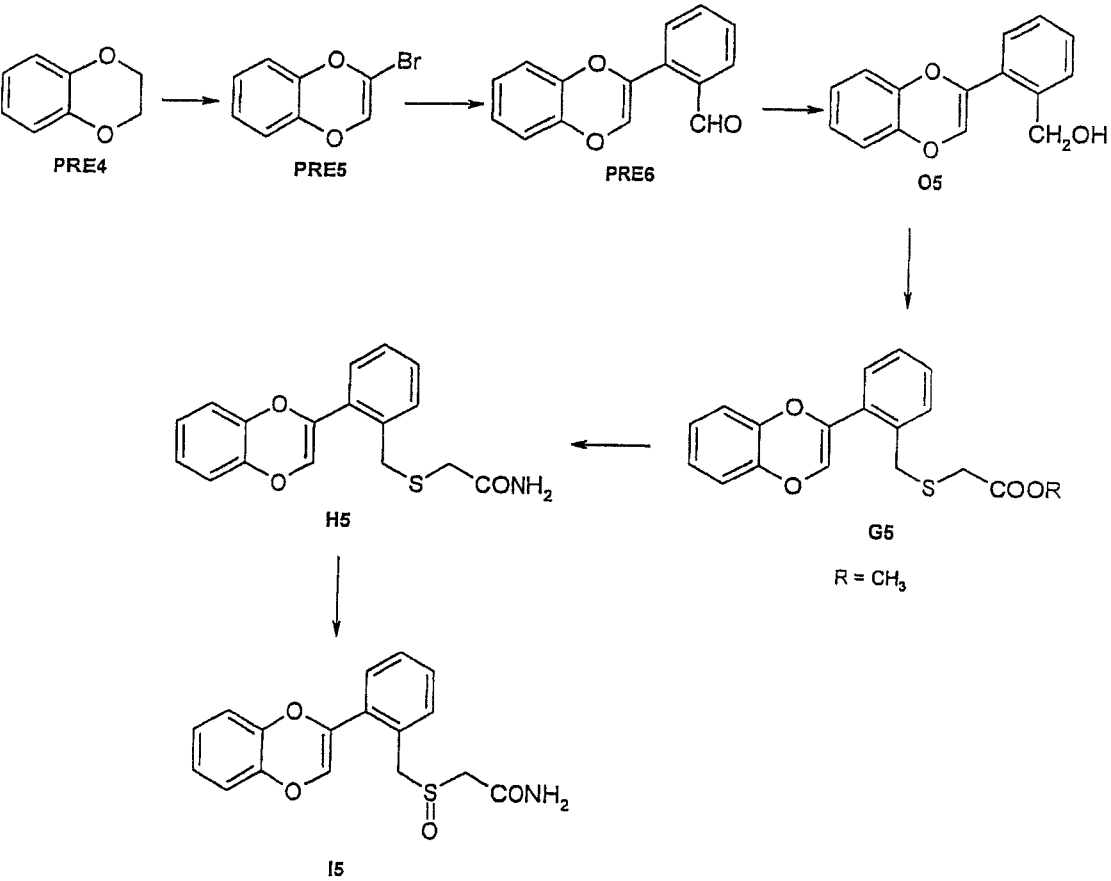
以下表 9A 显示实施例 186-188 的每个化合物的质谱，以及合成每个化合物的合成方法。

表 9A

实施例编号	分子式	峰 MS	合成方法
186	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+H 263	I
187	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+Na 285	I
188	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+Na 285	I

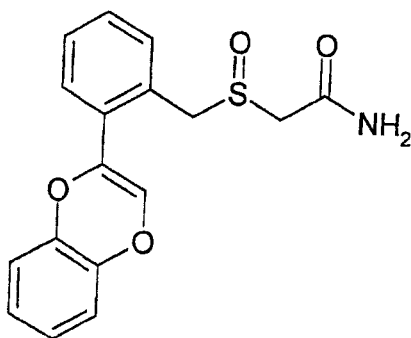
根据本领域技术人员已知的图解 I 的合成方法，通过图解 I 的替代方法(图解 Alt-I)制备的化合物如下所示，其中将吡咯-1-基替换为 1,4-苯并二噁烯。

图解 Alt-I



实施例 190

2-(2-苯并[1,4]二噁烯-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



化合物 I5 的合成

PRE5 的合成

向 1,4-苯并二噁烯(24.0 g, 176.2 mmol)的 CCl_4 (240 mL)溶液中加入 NBS(75.2 g, 422.9 mmol)和 ATBN(80 mg, 0.5 mmol)。通过使用 60 W 灯将悬浮液回流 4 小时, 然后冷却。将反应混合物过滤。将滤液减压浓缩。将残余物溶解于 Et_2O (300 mL)并在 20 分钟过程中滴加到冷却 tBuOK (30.0 g, 264.3 mmol)在 Et_2O (300 mL)中的悬浮液中。继续搅拌 40 分钟。将反应混合物过滤通过硅藻土垫。然后有机层用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。粗产物的急骤色谱法(石油醚 EtOAc 9: 1)得到无色的油状物(21.0 g, 56 %)。

PRE6 的合成

向脱气的 2-溴-1,4-苯并二噁烯(9.86 g, 46.3 mmol)的甲苯(500 mL)溶液中加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (5.3 g, 4.6 mmol)、脱气的 2-甲酰基硼酸(10.3 g, 69.5 mmol)的 EtOH (50 mL)溶液, 然后加入脱气的 2M Na_2CO_3 水溶液(50 mL, 92.6 mmol)。将反应混合物在 N_2 下回流 4 小时, 然后浓缩。残余物在 EtOAc (200 mL)和水(150 mL)之间分配。有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩。粗产物的急骤色谱法(石油醚: EtOAc 97:3 到 92:8)得到黄色固体(10.41 g, 94 %)。mp=70°C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.42(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.51(m, 2H), 6.88(m, 2H), 6.76(m, 2H), 6.11(s, 1H)。

化合物 O5(Ar=2-苯并[1,4]二噁烯, 邻位)

到冰冷却的 PRE6(7.0 g, 29.4 mmol)的 MeOH(70 mL)悬浮液中滴加 NaBH₄(0.73 g, 19.1 mmol)。继续搅拌 1 小时。反应用水(30 mL)淬灭并将 MeOH 蒸发。含水的残余物用 Et₂O 提取。有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。粗的化合物(7.0 g, 99 %)直接用于下一步。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.50(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.36(宽的 s, 1H), 7.28(m, 1H), 6.87(m, 2H), 6.72(m, 2H), 6.19(s, 1H), 4.78(d, 2H), 2.17(t, 1H)。

化合物 G5(Ar=2-苯并[1,4]二噁烯, 邻位, R=甲基)

在 N₂ 下向 0℃ 的化合物 O5(7.0, 29.1 mmol)和 Et₃N(4.7 mL, 33.5 mmol)的 THF(110 mL)溶液中滴加 MsCl(2.6 mL, 33.5 mmol)。在搅拌 1 小时之后, 加入另外的 Et₃N(0.2 mL)和 MsCl(0.11 mL)。继续在低于 10℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩。将残余物溶解于 MeOH(50 mL)并加入到冰冷却的巯基乙酸甲酯(3.2 mL, 35.0 mmol)和 tBuOK(4.0 g, 35.0 mmol)的 MeOH(100 mL)溶液中。将浓的反应混合物用 MeOH(100 mL)稀释, 搅拌 1 小时, 然后浓缩。残余物在 EtOAc(200 mL)和饱和 NH₄Cl 水溶液(200 mL)之间分配。有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。粗产物的急骤色谱法(石油醚:EtOAc 96:4 到 9:1), 得到无色的油状物(8.03 g, 84 %)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.42(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.27(m, 1H), 6.86(m, 2H), 6.72(m, 2H), 6.17(s, 1H), 4.05(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.18(s, 2H)。

化合物 H5(Ar=2-苯并[1,4]二噁烯; 邻位): 实施例 189

将氨水(8 mL)加入到 G5(1.16 g, 3.53 mmol)的甲醇(12 mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 17 小时并浓缩。将残余物在水和 CH₂Cl₂ 之间分配。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。粗产物的急骤色谱法(CH₂Cl₂:MeOH 98:2 到 95:5), 得到白色固体(716 mg)。将这个产物溶解于 EtOAc 并用 10% NaOH 洗涤以除去痕量的酸衍生物(4 %)。得到酰胺 H5, 白色固体, mp=82-83℃。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.34(m, 3H),

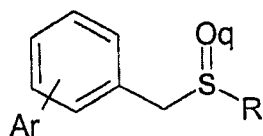
7.28(m, 1H), 6.87(m, 2H), 6.72(m, 2H), 6.67(宽的 s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.79(Brod s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.17(s, 2H)。

实施例 190 的合成: (Ar=2-苯并[1,4]二噁烯, 邻位)

向冰/水-冷却的 189(594 mg, 1.90 mmol)的乙酸(2.2 mL)溶液中滴加 H_2O_2 (0.2 mL, 2.18 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时, 然后用 CH_2Cl_2 稀释并小心地用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤(2 x 60 mL)。合并的有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到白色固体实施例 190(511 mg, 82%), 将其在 EtOH 中研磨, mp=130-131 $^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: 7.34-7.43(m, 4H), 7.08(宽的 s, 1H), 6.88(m, 2H), 6.74(m, 2H), 6.14(s, 1H), 5.75(宽的 s, 1H), 4.37(s, 2H), 3.66(d, 1H), 3.29(d, 1H)。

根据本文中公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂, 制备表 10 中的以下实施例 189-190。

表 10



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
189	2-苯并[1,4]二噁烯	邻位	0	CH_2CONH_2
190	2-苯并[1,4]二噁烯	邻位	1	CH_2CONH_2

以下表 10A 显示实施例 189-190 的每个化合物的质谱, 以及合成每个化合物的合成方法。

表 10A

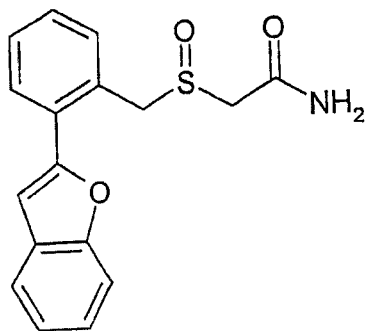
实施例编号	MF	MS	合成方法
189	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	M+H=314 M+Na=336	I

190	$C_{17}H_{15}NO_4S$	M+H=330 M+Na=352	I
-----	---------------------	---------------------	---

根据本领域技术人员已知的图解 I 的合成方法,通过图解 I 的替代方法(图解 Alt-II)制备的化合物如下所示,其中将吡咯-1-基替换为 2-苯并呋喃基:

实施例 191

2-(2-苯并呋喃-2-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



其中 Ar 为 2-苯并呋喃基的化合物 I 的合成

化合物 H(Ar=2-苯并呋喃基, 邻位)

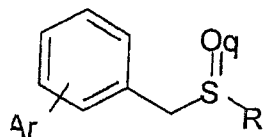
将化合物 G(Ar=2-苯并呋喃基, 邻位, R=乙基)(2.66 g, 8.16 mmol) 在 50 ml 乙醇和 50 mL 的 28% NH_4OH 的混合物中搅拌 18 小时, 得到悬浮液, 将其过滤, 粗产物通过急骤色谱法($CH_2Cl_2/MeOH$, 30/1)纯化, 得到 1.3 g 的化合物 H, 为白色固体。

实施例 191 的合成(Ar=2-苯并呋喃基, 邻位)

向化合物 H(1.3 g, 4.3 mmol)的 20 mL 的乙酸溶液中加入 30% H_2O_2 (0.5 ml)。在室温下保持氧化 4 小时, 然后蒸发, 残余物在乙醇(20 ml)中重结晶, 得到 1.17 g 的实施例 191, 为白色粉末。 1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.7(2H, q), 4.34(1H, d), 4.69(1H, d), 7.33(4H, m), 7.5(3H, m), 7.67(2H, dd), 7.75(1H, s), 7.86(1H, d)。

表 11 中的以下实施例 191 根据本文中公开的合成方法制备。

表 11



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
191	2-苯并呋喃基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂

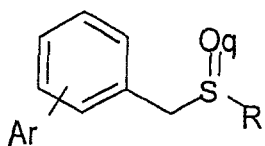
以下表 11A 显示实施例 191 的质谱，以及合成该化合物的合成方法。

表 11A

实施例编号	MF	MS	合成方法
191	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	M+Na=336	Alt-II

根据本文中公开的合成方法，使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂，制备表 12 中的以下实施例 192-193。

表 12



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
192	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	邻位	1	CH ₂ CONH ₂
193	1,3-二氢-异氮杂茛-2-基	间位	1	CH ₂ CONH ₂

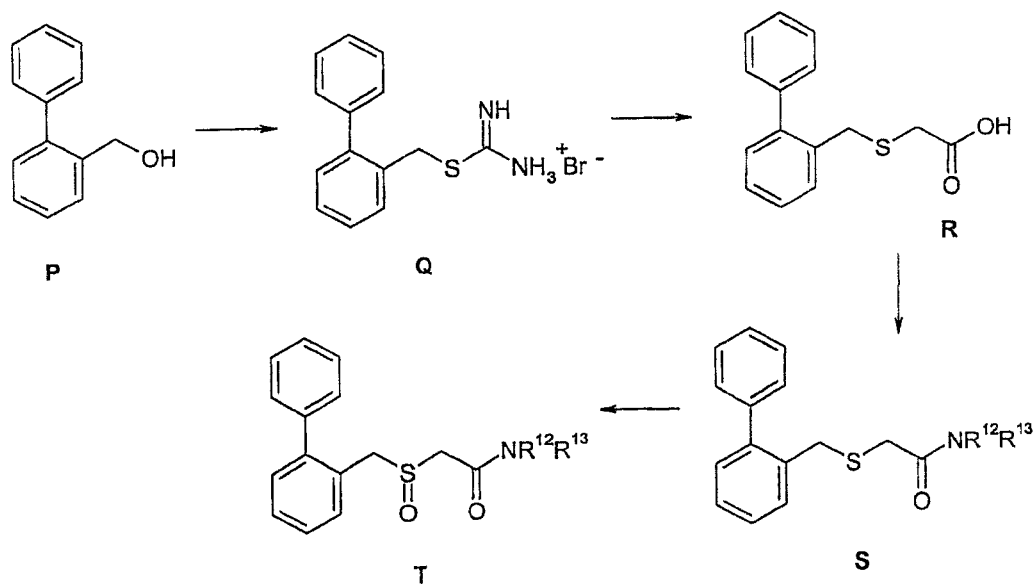
以下表 12A 显示实施例 192-193 的每个化合物的质谱，以及合成每个化合物的合成方法。

表 12A

实施例编号	分子式	峰	MS	合成方法
192	$C_{17}H_{18}N_2O_2S$	M+H	315	J
193	$C_{17}H_{18}N_2O_2S$	M+H	315	J

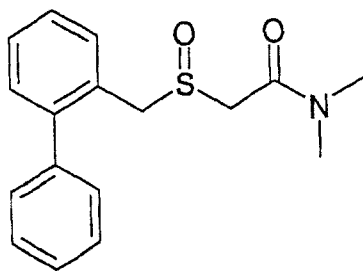
以下一般图解 K 描述表 1 中公开的多种邻-联苯基-衍生的化合物的合成。还从适当的起始原料开始, 根据类似的合成方法合成了间位-和对位家族的成员。

图解 K



实施例 194

2-(联苯基-2-基甲烷亚硫酸基)-N,N-二甲基-乙酰胺



化合物 R, (联苯-2-基甲基硫烷基)-乙酸

向 60℃的硫脲(6 g, 78 mmol)在 48% HBr(55 mL)中的混合物分批加入化合物 P(10 g, 54 mmol)。然后将反应混合物加热到回流, 维持 0.5 小时, 冷却并过滤。残余物用水和乙醚洗涤数次, 并真空干燥, 得到 14.8g 的化合物 Q(白色固体), 其不经进一步纯化直接用于下一步。由此, 向在 70℃的化合物 Q(7.4 g, 23 mmol)和 14% NaOH 水溶液(18 mL)的混合物加入氯乙酸(2.4 g, 25 mmol)在 2% NaOH 水溶液(2.5 mL)中的溶液。然后将反应混合物在 110℃加热 0.5 小时, 冷却, 用冰-水稀释, 酸化(pH~2)并用乙酸乙酯提取(3 x 100 mL)。合并的有机层用盐水洗涤(1 x 100 mL), 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 5.6g 的化合物 R(胶状物), 其不经进一步纯化直接用于下一步。

化合物 S, 2-(联苯-2-基甲基硫烷基)-N,N-二甲基-乙酰胺

向冷却(0℃)的化合物 R(2 g, 8 mmole)的无水 DMF(10 mL)溶液中加入 N-甲基吗啉(2 mL, 18 mmol), 随后加入 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU, 3.2 g, 10 mmol), 并将混合物搅拌 0.5 小时, 用二甲基胺盐酸盐(0.815 g, 10 mmol)处理, 并在室温下搅拌过夜。第二天, 将其用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用水(1 x 50 mL)、2% 柠檬酸水溶液(2 x 50 mL)、2% NaHCO₃ 水溶液(2 x 50 mL)、水(1 x 50 mL)、和盐水(1 x 50 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 1.5 g 的化合物 S(NR¹²R¹³=NMe₂), 其不经进一步纯化直接用于下一步。

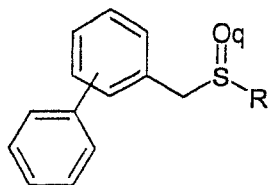
化合物 T: 实施例 194 的合成; 2-(联苯-2-基甲烷亚硫酰基)-N,N-二甲基-乙酰胺

将化合物 S(NR¹²R¹³=NMe₂, 1.5g, 5.3 mmol)、50% H₂O₂ 水溶液(0.410 mL)和冰醋酸(3 mL)的混合物在室温下搅拌 3 小时, 用乙酸乙酯(10 mL)稀释, 高真空浓缩并与乙醚研磨, 得到标题化合物, 实施例 194(NR¹²R¹³=NMe₂, 865 mg), 为白色固体; ¹H-NMR DMSO d₆ δ 7.60-7.24(m, 9H), 4.13(q, 2H), 3.85(q, 2H), 2.92(s, 3H), 2.77(s, 3H)。

根据图解 K 公开的合成方法, 使用如本领域技术人员确定的适当

的起始原料和/或试剂，制备表 13 中的以下实施例 194-222。

表 13

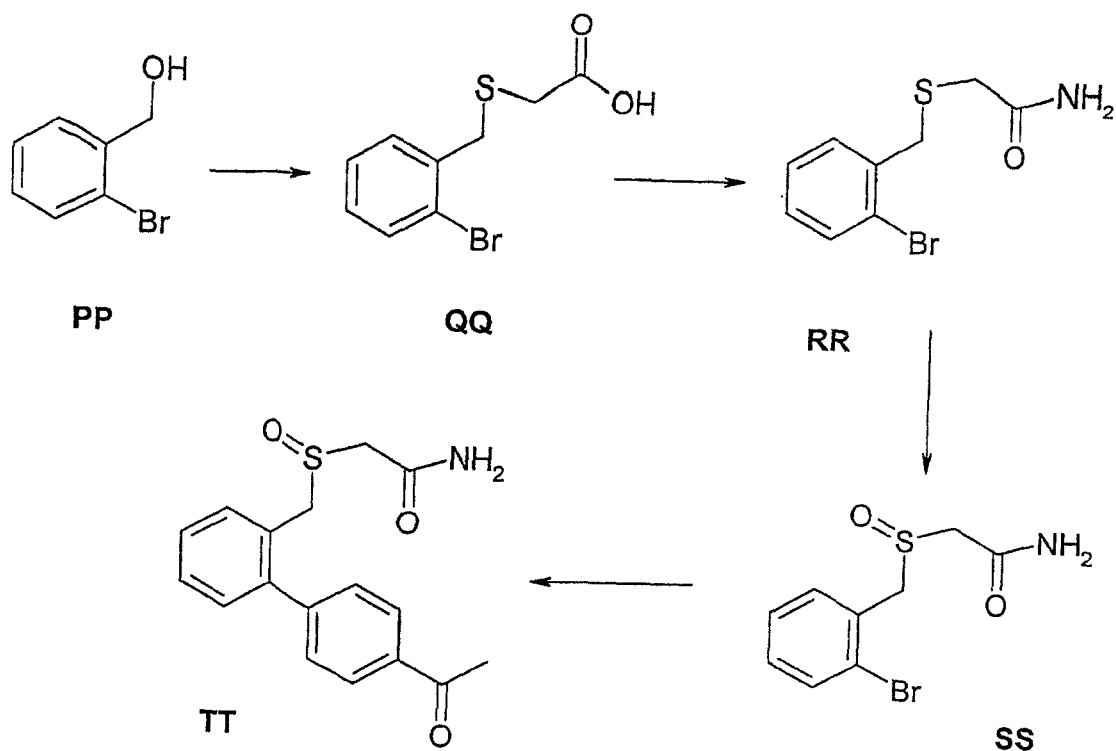


实施例 编号	联苯基 异构体	q	R	MS M+H	MP ℃
194	邻位	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	胶状物
195	邻位	1	CH ₂ CONH ₂	274	140-145
196	邻位	1	CH ₂ CONHCH ₃	288	118
197	邻位	1	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	330	102
198	邻位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	318	117-120
199	邻位	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-吡啶基)	365	56-59
200	邻位	1	CH ₂ CONH(环丁基)	328	胶状物
201	邻位	1	CH ₂ CONH-(环戊基)	342	胶状物
202	邻位	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基	328	胶状物
203	邻位	1	CH ₂ CO-N-(2-羧酰胺基)-吡咯烷基	371	胶状物
204	邻位	1	CH ₂ CO-N-吗啉基	344	162
205	邻位	1	CH ₂ CO-N-哌嗪基	343	80
206	邻位	1	CH ₂ CO-N-1-(4-叔丁基羧酸酯)-哌嗪基	443	58-62
207	邻位	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN	313	139
208	邻位	1	CH ₂ CONHCH ₂ CF ₃	356	137
209	邻位	1	CH ₂ CO-N-氮杂环丁基	314	胶状物
210	邻位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	胶状物
211	对位	1	CH ₂ CONH ₂	274	144
212	对位	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基	328	139-141
213	对位	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	75
214	对位	1	CH ₂ CO-N-吗啉基	344	146-147

215	对位	1	CH ₂ CO-N-哌啶基	342	96-100
216	对位	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ -(2-吡啶基)	379	182
217	对位	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-吡啶基)	365	193
218	对位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	193
219	间位	1	CH ₂ CONH ₂	274	182
220	间位	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	87
221	间位	1	CH ₂ CO-N-吡咯烷基	328	胶状物
222	间位	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	129-130

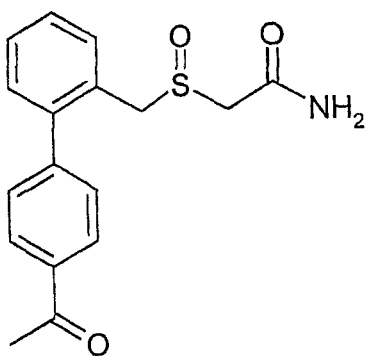
以下图解1描述表 14 中公开的多种邻位-联苯基衍生化的化合物的合成，其可以通过化合物 SS 的中间形态得到。还从适当的起始原料开始，根据类似的合成方法合成了间位-和对位家族的成员。

图解 L



实施例 223

2-(4'-乙酰基-联苯-2-基甲烷亚硫酸基)-乙酰胺



化合物 QQ:

向硫脲(21 g, 0.28 mol)的 48% HBr(102 mL)溶液中加入化合物 PP, (2-溴-苯基)-甲醇(35g, 0.187 mol), 随后加入水(20 mL)。将反应混合物加热到 100℃, 维持 1 小时, 冷却到室温并过滤。残余物顺序地用水和乙醚洗涤数次并真空干燥, 得到 39 g 的相应的中间体硫脲盐;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 9.30(b, 2H), 9.10(b, 2H), 7.70(d, 1H), 7.60(d, 1H),

7.40(t, 1H), 7.30(t, 1H), 4.50(s, 2H)。然后将上述物质与得自另一批次的物质合并并且不经任何进一步纯化用于下一步。由此, 向 70℃的硫脲盐(62 g)在 10 N NaOH(106 mL, 1.06 mol)和水(50 mL)中的混合物中加入在水(50 mL)中的氯乙酸(26.3 g, 0.27 mol)。然后将反应加热到 110℃, 在该温度下维持 1 小时, 冷却到室温, 用水(100 mL)稀释, 并用乙醚(50 mL)洗涤。然后将碱性的水层酸化(pH~2)并提取到乙酸乙酯中(3 x 100 mL)。合并的有机层用盐水洗涤(1 x 50 mL), 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 50 g 的化合物 QQ, 其不经任何进一步纯化直接用于下一步; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 12.60(b, 1H), 7.60(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.20(t, 1H), 3.90(s, 2H), 3.20(s, 2H)。

化合物 RR:

向 80℃的化合物 QQ(50 g, 0.192 mol)的苯(250 mL)溶液中滴加氯化亚砷(56 mL, 0.766 mol)。将反应混合物加热另外一小时, 冷却到室温并浓缩为油状物。将其溶解于二氯甲烷(200 mL)中, 冷却(冰浴)并用滴加氨水处理(50 mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜并分液。水层用二氯甲烷提取(2 x 50 mL)。合并的有机层用盐水洗涤(1 x 50 mL), 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到残余物, 将其与乙醚研磨, 得到 35.88 g 的化合物 RR; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.60(d, 1H), 7.50(m, 2H), 7.35(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.00(s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.00(s, 2H)。

化合物 SS:

在室温下向化合物 RR(25.88 g, 0.099 mol)的冰醋酸(100 mL)溶液中加入 50% 过氧化氢(7.46 mL, 0.129 mol)。将反应搅拌 2 小时, 浓缩并与研磨乙醚, 得到 26.6 g 的化合物 SS, 其在制备表 14 公开的化合物时作为关键砌块; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.70(m, 2H), 7.50-7.20(m, 4H), 4.50(d, 1H), 4.20(d, 1H), 3.70(d, 1H), 3.50(d, 1H)。

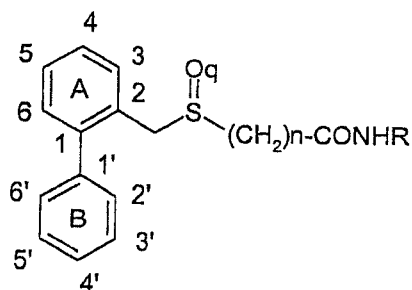
化合物 TT 的合成; 实施例 223

将化合物 SS(2 g, 0.00725 mol)、4-乙酰基苯基硼酸(2.38 g, 0.0145

mol)、四(三苯膦)钯(0)(0.837 g, 0.000725 mol)、碳酸钠水溶液(2M, 7.3 mL, 0.00145 mol)、乙醇(10 mL)和甲苯(10 mL)的混合物加热到 80℃, 维持 1 小时。然后将反应混合物冷却, 浓缩并在二氯甲烷(100 mL)和水(50 mL)之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤(1 x 50 mL), 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到粗的残余物, 其通过急骤色谱法纯化(二氧化硅, 洗脱溶剂: 甲醇:二氯甲烷 3:97), 得到 1.66 g 的标题化合物实施例 223; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.00(d, 2H), 7.75-7.25(m, 8H), 4.50-3.50(m, 4H), 2.60(s, 3H)。

根据图解 K 的一般方法, 使用中间体化合物 SS, 通过本领域技术人员已知的方法制备表 14 的取代的邻位-联苯基化合物, 实施例 223-352。还利用化合物 SS 和适当的偶联组分以类似的方式制备了其它成员。

表 14



实施例 编号	q	联苯基部分上的取代	n	R	MS M+H	MP °C
223	1	4'-COCH ₃	1	H	316	155-160

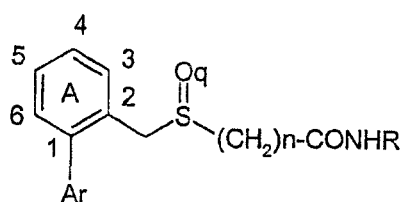
224	1	4'-F	1	H	292	150
225	1	4'-CH ₃	1	H	288	132
226	1	2'-CH ₃	1	H	288	146
227	1	3',5'-二氟	1	H	310	160
228	1	3',5'-二甲基	1	H	302	138-140
229	1	3'-F	1	H	292	134-135
230	1	2'-F	1	H	292	140-142
231	1	2'-OEt	1	H	318	116-119
232	1	3'-F,4'-Ph	1	H	368	167-173
233	1	2'-OMe, 5'-F	1	H	322	154
234	1	4'-OMe	1	H	304	151-154
235	1	4'-OPh	1	H	366	30-40
236	1	3'-CN	1	H	299	146-152
237	1	3'CONH ₂	1	H	317	185-187
238	1	3',5'-二氯	1	H	342	32-54
239	1	3'-CF ₃	1	H	342	107-114
240	1	3'-SCH ₃	1	H	320	胶状物
241	1	3'-SOMe	1	H	336	胶状物
242	1	3'-OCF ₃	1	H	358	94-95
243	1	3'-CONMe ₂	1	H	345	32-40
244	1	4'-OCF ₃	1	H	358	161-164
245	1	4'-CF ₃	1	H	342	189-190
246	1	4'-SCH ₃	1	H	320	160-172
247	1	4'-SOCH ₃	1	H	336	169-173
248	1	2'-Cl	1	H	308	146-149
249	1	3'-Cl	1	H	308	142-144
250	1	4'-Cl	1	H	308	151-154
251	1	2'-OMe	1	H	304	129-131
252	1	3'-OMe	1	H	304	127-129
253	1	3',4'-二甲氧基	1	H	334	173-177
254	1	3',4'-亚甲二氧基	1	H	318	129-132
255	1	3',4'-亚乙二氧基	1	H	332	162-168
256	1	3',4'-亚丙二氧基	1	H	346	140-143
257	1	2',6'-二甲氧基	1	H	334	146-149
258	1	2',5'-二甲氧基	1	H	334	164-165
259	1	3'-NO ₂	1	H	319	163-166
260	1	2'-OH	1	H	290	213-216
261	1	3'-OH	1	H	290	157-162
262	1	4'-OH	1	H	290	170-173
263	1	4'-CN	1	H	299	171-174
264	1	3'-Me	1	H	288	102-118
265	1	2'-OCF ₃	1	H	358	151-156
266	1	3'-Me, 4'-F	1	H	306	153-156
267	1	2'-SMe	1	H	320	31-41

268	1	3-Cl, 4'-F	1	H	326	162
269	1	2'-OMe, 5'-Cl	1	H	338	167
270	1	2'-SOMe	1	H	336	28-54
271	1	4,5-(OMe) ₂	1	H	334	145-147
272	1	4'-Br	1	H	353	163-175
273	1	2'-OMe, 4'-Cl	1	H	338	174-177
274	1	2'-Me, 4'-Cl	1	H	322	28-48
275	1	2'-Cl, 4'-Cl	1	H	342	43-53
276	1	2'-CF ₃	1	H	342	172-175
277	1	2'-F, 4'-Br	1	H	371	215
278	2	4'-Cl	1	H	324	226-230
279	1	4'-CHMe ₂	1	H	316	173-175
280	1	4'-CMe ₃	1	H	330	211-213
281	2	4'-Me	1	H	304	222-225
282	2	4'-F	1	H	308	179-181
283	1	4'-Cl	1	(CH ₂) ₂ OH	352	164-168
284	1	3'-Br	1	H	353	42-56
285	1	2'-Br	1	H	353	164-166
286	1	4'-Cl	1	NHR 被 N-吡咯 烷基代替	362	39-56
287	1	4'-NMe ₂	1	H	317	157-160
288	1	4'-CH=CH ₂	1	H	300	162-165
289	1	4'-Cl	1	NHR 被 4-乙酰基 哌嗪基团代替	419	77-91
290	1	4'-SO ₂ Me	1	H	352	199-203
291	1	3',4'-Cl ₂	1	H	342	168-170
292	1	4'-Et	1	H	302	137-139
293	1	4'-CH ₂ OMe	1	H	318	111-115
294	1	4'-CO-N-(4- 氧代)哌啶基	1	H	399	61-83
295	1	4'-NHSO ₂ Me	1	H	367	47-74
296	1	4'-CONMe ₂	1	H	345	64-73
297	1	4'-CO-N- 吗啉基	1	H	387	51-77
298	1	4'-环己基	1	H	356	169-171
299	1	3',4'-F ₂	1	H	310	39-41
300	1	3',4',5'-OMe ₃	1	H	364	46-61
301	1	4'-N-吗啉基	1	H	359	203-204
302	1	4'-Cl	2	H	322	132-135
303	1	3'-NMe ₂	1	H	317	48-62
304	1	4'-CH ₂ CHMe ₂	1	H	330	155-158
305	1	5-F, 4'-Cl	1	H	326	164-165
306	1	3'-F, 4'-Cl	1	H	326	44-56
307	1	5-F, 4'-Me	1	H	306	161

308	1	5-F, 4'-F	1	H	310	155
309	1	5-F, 4'-NMe ₂	1	H	335	164
310	1	3'-OMe, 4'-Cl	1	H	338	57-64
311	1	3',4'-F ₂ , 5'-OMe	1	H	340	175-178
312	1	3'-CF ₃ , 4'-Cl	1	H	376	179-182
313	1	4'-OCH ₂ CHMe ₂	1	H	332	148
314	1	4'-COOMe	1	H	332	153-155
315	1	4'-CH ₂ OH	1	H	304	130-132
316	1	4'-COOtBu	1	H	374	61-73
317	1	3',4'-Me ₂	1	H	302	39-55
318	1	3'-CF ₃ , 4'-F	1	H	360	134-138
319	1	3'-F, 4'-Me	1	H	306	39-53
320	1	3'-Cl, 4'-Me	1	H	322	40-60
321	1	3'-Me, 4'-Cl	1	H	322	35-58
322	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Cl	1	H	352	222
323	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Cl	1	H	368	172
324	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-F	1	H	336	189-191
325	1	5-F, 3', 4'-F ₂	1	H	328	145-146
326	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Me	1	H	332	192-194
327	1	4,5-O-CH ₂ -O, 3', 4'-F ₂	1	H	354	187-189
328	1	4,5-OMe ₂ , 4'-F	1	H	352	180-182
329	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Me	1	H	348	137-139
330	1	4,5-OMe ₂ , 3', 4'-F ₂	1	H	370	195-197
331	1	3'-Me, 4'-OMe	1	H	317	177-180
332	1	5-Cl, 4'-Cl	1	H	342	193-196
333	1	3',5'-Me ₂ , 4'-Cl	1	H	336	41-67
334	1	5-Cl, 4'-F	1	H	326	157-162
335	1	3'-CF ₃ , 4'-Me	1	H	356	40-53
336	1	3'-NO ₂ , 4'-Cl	1	H	353	185-188
337	1	4-F, 4'-Cl	1	H	326	159-161
338	1	5-Cl, 3',4'-F ₂	1	H	344	149-153
339	2	5-F, 4'-Cl	1	H	342	239-240
340	1	4'-F	2	H	306	114-118
341	1	4-F, 4'-F	1	H	310	135-137
342	1	4-F, 4'-Me	1	H	306	154-157
343	1	4-F, 3', 4'-F ₂	1	H	328	136-139
344	2	3', 4'-F ₂	1	H	326	172-180
345	1	5-Cl, 4'-Me	1	H	322	145-147
346	1	4-OMe, 4'-Cl	1	H	338	131-154
347	1	6-Me, 4'-Cl	1	H	322	167-173
348	1	6-Me, 3',4'-Cl ₂	1	H	357	50-122
349	1	4-OMe, 3',4'-Cl ₂	1	H	373	173-176
350	1	4-Cl, 4'-Cl	1	H	342	196-198
351	1	4-F, 3',4'-Cl ₂	1	H	360	157-176
352	1	6-Me, 3'-F, 4'-Cl	1	H	340	163

根据的一般方法图解 K，使用中间体化合物 SS，通过本领域技术人员已知的方法制备表 14A 的取代的邻-杂芳基-苯基或邻-羧酸-苯基化合物实施例 353-359。还利用化合物 SS 和适当的偶联组分以类似的方式制备了其它成员。

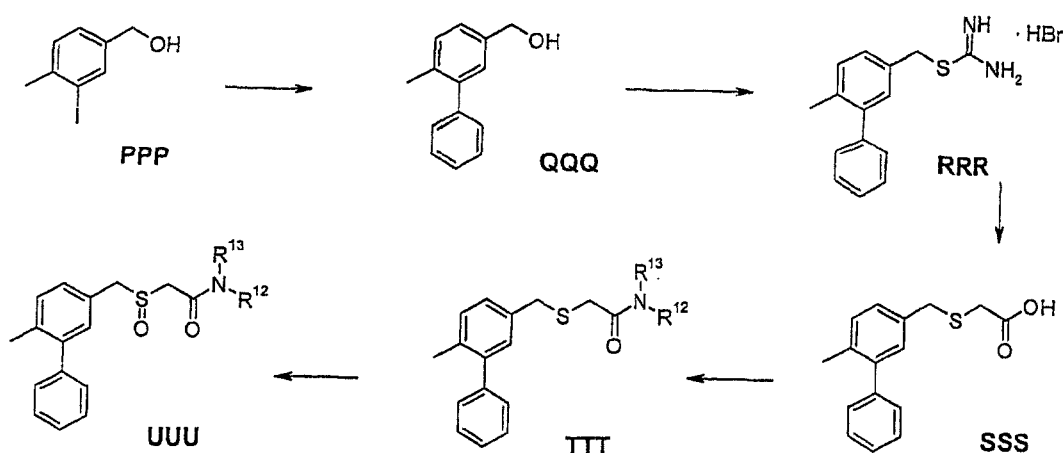
表 14A



实施例 编号	q	联苯基部分上的取代	n	R	MS M+H	MP °C
353	1	环己烯-1-基	1	H	278	146-149
354	1	环戊烯-1-基	1	H	264	135-136
355	1	环庚烯-1-基	1	H	292	136-137
356	1	萘-2-基	1	H	324	130-133
357	1	苯并氧硫杂环己二烯-4-基	1	H	396	83-84
358	1	喹啉-3-基	1	H	325	173
359	1	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	1	H	293	40-45

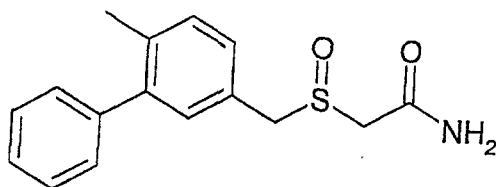
以下图解 M 描述如表 15 中公开的实施例 360 的合成，其可以通过化合物 PPP 的中间形态得到。还利用适当的起始原料和适当的偶联组分以类似的方式制备了其它间位联苯基衍生的化合物。

图解 M



实施例 360

2-(6-甲基-联苯基-3-基甲烷亚硫酸基)-乙酰胺



化合物 QQQ: (6-甲基-联苯-3-基)-甲醇

向化合物 PPP, (3-碘-4-甲基-苯基)-甲醇、(4 g, 16.12 mmol)和苯基硼酸(2.06 g, 16.89 mmol)在 1-丙醇(30 mL)中的混合物中连续加入乙酸钯(II)(0.01276 g, 0.05 mmol)、三苯膦(0.042 g, 0.161 mmol)、碳酸钠水溶液(2 M, 11.44 mL, 22.88 mmol)、和水(6 mL)。将混合物加热到 100℃直到反应完成(tlc), 冷却, 用水(20 mL)淬灭并提取到乙酸乙酯中(3 x 50 mL)。合并的有机层用 2% 碳酸钠水溶液(2 x 25 mL)、盐水(1 x 50 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 2.82 g 的(6-甲基-联苯-3-基)-甲醇, 化合物 QQQ, 其不经任何进一步的纯化用于下一步; R_t: 10.95 分钟。

化合物 RRR: 2-(6-甲基-联苯-3-基甲基)-异硫脲

向 60℃的硫脲(1.57 g, 20.62 mmol)的含 48% HBr 的 H₂O(15 mL, 133.67 mmol)溶液中加入化合物 QQQ(2.82 g, 14.22 mmol)。然后将反应加热到 95℃, 维持 0.5 小时, 冷却并过滤。残余物连续地用水和乙醚洗涤并真空干燥, 得到 2.05 g 的 2-(6-甲基-联苯-3-基甲基)-异硫脲, 化

合物 RRR, 其不经任何进一步的纯化用于下一步; R_t : 9.30 分钟。

化合物 SSS

向 70°C 的化合物 RRR(2.04 g, 6.08 mmol)在含 50% NaOH 水溶液(1.28 mL, 24.32 mmol)和水(3.52 mL)中的混合物中加入在 50% NaOH(0.024mL, 0.45mmol)和水(0.627 mL)中的氯乙酸(0.632 g, 6.69 mmol)。然后将反应加热到 100°C, 维持 0.5 小时, 冷却, 用冰-水淬灭, 酸化(pH~2)并用乙酸乙酯提取(3 x 50 mL)。合并的有机层用水(1 x 50 mL)、盐水(1 x 50 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 0.89 g 的化合物 SSS; R_t : 13.06 分钟。

化合物 TTT(其中 $NR^{12}R^{13}=NH_2$)

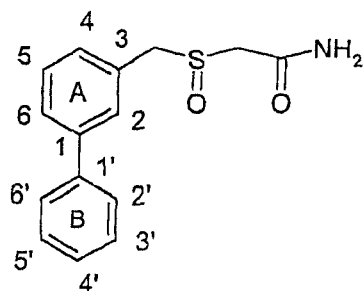
将化合物 SSS(0.89 g, 3.28 mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四-甲基脲四氟硼酸盐(TBTU, 1.158 g, 3.608 mmol)、和 NMM(0.829 mL, 8.2 mmol)的 DMF(10 mL)溶液在室温下搅拌 5 分钟, 用 HOBt · NH₃ 复合物(0.748 g, 4.92 mmol)处理并搅拌另外的 2.5 小时。然后将其用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 连续地用水(2 x 50 mL)、2% 柠檬酸水溶液(2 x 50 mL)、2% 水溶液碳酸钠(2 x 50 mL)、水(1 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到 0.35 g 的化合物 TTT, 其不经进一步纯化直接用于下一步; R_t : 11.23 分钟。

实施例 360 的合成(化合物 UUU, 其中 $NR^{12}R^{13}=NH_2$)

在室温下向化合物 TTT(0.34 g, 1.29 mmol)的冰醋酸(1.06 mL)溶液中加入 50% 过氧化氢(0.085 mL, 1.68 mmol)。将反应混合物搅拌 0.5 小时, 浓缩并与乙醚研磨, 得到 0.154 g 的实施例 360。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ 7.67-7.16(m, 10H), 4.29-3.98(dd, 2H), 3.64-3.41(dd, 2H), 2.24(s, 3H)。

根据图解 M 的一般方法, 通过本领域技术人员已知的方法制备表 15 中的取代的间位-联苯基化合物, 实施例 360-399。利用适当的反应物以类似的方式制备表 15 的实施例。

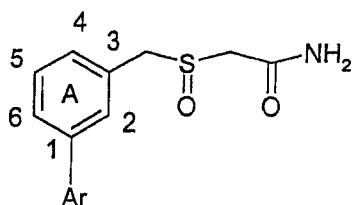
表 15



实施例 编号	q	取代	MS M+H	MP °C
360	1	6-Me	288	153
361	1	2-Me	288	214
362	1	4-OMe	304	184-186
363	1	2'-Cl	308	116-119
364	1	3'-Cl	308	152-155
365	1	4'-Cl	308	188-190
366	1	3',4'-(OMe) ₂	334	131-134
367	1	2'-Me, 4'-Cl	322	146-148
368	1	2'-OMe, 4'-Cl	338	115-118
369	1	2'-CN	299	136-139
370	1	2'-Cl, 4'-Cl	343	126-129
371	1	3'-OMe	304	128-130
372	1	4'-OMe	304	198-200
373	1	2'-OMe	304	102-104
374	1	3'-CN	299	152-155
375	1	4'-CN	299	169-171
376	1	2'-Me	288	126-127
377	1	3'-Me	288	148-152
378	1	4'-Me	288	200-202
379	1	2'-F	292	115-118
380	1	3'-F	292	152-154
381	1	4'-F	292	180-182
382	1	3',4'-Cl ₂	342	139-142
383	1	3',4'-Me ₂	302	169-171
384	1	4'-NMe ₂	317	193-195
385	1	3'-NMe ₂	317	53-60
386	1	4'-Br	353	194-198
387	1	3'-CONH ₂	317	223-227
388	1	4'-CO-N-吡啶-4-酮	399	69-73
389	1	3',4',5'-OMe ₃	364	42-60
390	1	3'-CF ₃	342	144-147
391	1	3'-NO ₂	319	166-168
392	1	3', 4'-F ₂	310	125-127
393	1	3'-Cl, 4'-OMe	338	192-197
394	1	4'-Et	302	207-209
395	1	4'-OCF ₃	358	196
396	1	4'-OCHMe ₂	332	194
397	1	3'-F, 4'-Cl	326	160-164
398	1	3'-OMe, 4'-Cl	338	173 (dec.)
399	1	3',4'-F ₂ , 5'-OMe	340	144-146

根据图解 M 的一般方法, 使用适当的反应物, 通过本领域技术人员已知的方法制备表 15A 的实施例 400-401 的取代的间位-杂芳基-苯基或邻-羧酸-苯基化合物。

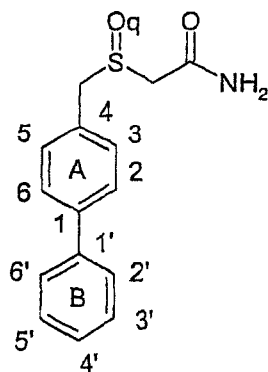
表 15A



实施例编号	q	Ar	MS M+H	MP °C
400	1	萘-2-基	324	202-204
401	1	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	293	34-43

根据本文中公开的一般方法, 通过本领域技术人员已知的方法制备表 16 的取代的对位-联苯基化合物, 实施例 402-429。

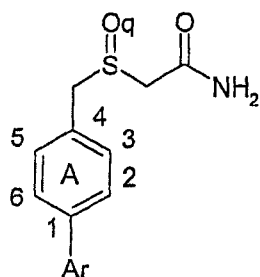
表 16



实施例 编号	q	取代	MS M+H	MP °C
402	1	3-F	292	217
403	1	2'-Cl	308	149-151
404	1	3'-Cl	308	193-196
405	1	4'-OMe	304	250-254
406	1	3',4'-亚甲二氧基	317	226-229
407	1	2',6'-(OMe) ₂	334	214-216
408	1	4'-Cl	308	237-241
409	1	3',4'-(OMe) ₂	334	194-197
410	1	3'-OMe	304	158-161
411	1	4'-CN	299	204-206
412	1	2',5'-(OMe) ₂	334	134-136
413	1	3'-NO ₂	319	186-189
414	1	3'-Me	288	191-194
415	1	2'-OMe	304	105-108
416	1	2'-Me, 4'-Cl	322	132
417	1	2'-OMe, 4'-Cl	338	147
418	1	2', 4'-Cl ₂	343	168
419	2	3',4'-(OMe) ₂	350	212-214
420	1	3',4'-Cl ₂	342	180-191
421	1	3-F, 4'-Cl	326	208
422	1	3-F, 4'-Me	306	216
423	1	4'-Br	353	218-224
424	1	3'-Cl, 4'-OMe	338	218-223
425	1	3',4',5'-(OMe) ₃	364	60-68
426	1	3',4'-F ₂	310	192-199
427	1	3-F, 4'-F	310	215-217
428	2	3-F, 4'-F	326	232-235
429	1	3-F, 4'-Cl	310	149

根据本文中公开的一般方法通过本领域技术人员已知的方法制备表 16A 的取代的对位-杂芳基-苯基化合物, 实施例 430。

表 16A

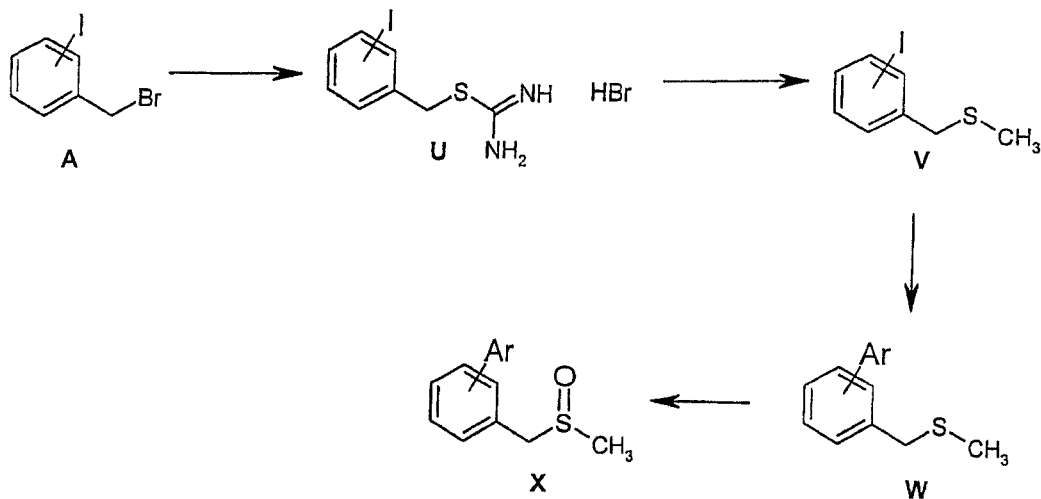


实施例编号	q	Ar	MS M+H	MP °C
430	1	(3,5-二甲基)-异噁唑-4-基	293	27-52

根据图解 N 制备的化合物

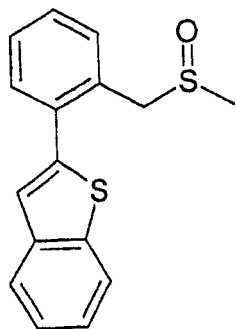
以下图解 N 相当于其中 R¹ 为 H 的本发明的化合物的一般合成。

图解 N



实施例 431

2-(2-甲磺酰基甲基-苯基)-苯并[b]噻吩



其中 Ar=邻位的 2-苯并噻吩基的化合物 X 的合成

化合物 U(邻位): 2-(2-碘-苄基)-异硫脲

向 60℃ 的硫脲(3.04g, 40mmol)的水(20 mL)溶液中一次性加入化合物 A2-碘-苄基溴(11.88g, 40mmol)。然后将反应混合物逐渐地加热到回流 1/2 小时, 冷却并过滤。残余物用水洗涤并真空干燥, 得到化合物 U(13.53 g, 白色固体)。这个化合物不经进一步纯化直接用于下一步。(收率=90%)。

化合物 V(邻位): 1-碘-2-甲基硫烷基甲基-苯

向得自前述步骤的 2-(2-碘-苄基)-异硫脲(13.53g, 36.2mmol)和 NaOH(22mL)的水溶液(15mL)的混合物中滴加硫酸二甲酯(4.1 mL, 43.4mmol)。将反应混合物加热到回流(105℃), 维持 2 小时, 冷却。然后将得到的油状物提取到乙醚中, 有机层用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。在浓缩时, 溶液产生黄色油状物, 其不经任何进一步纯化直接用于下一步(8.5g, 收率=89%)。¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 7.9(d, 1H), 7.4(m, 2H), 7(dd, 1H), 3.75(s, 2H), 2(s, 3H)。

化合物 W(Ar=2-苯并噻吩基, 邻位)

在氮气下向 1-碘-2-甲基硫烷基甲基-苯(2.64g, 10 mmol)在甲苯(39mL)中的悬浮液中加入四(三苯基磷)钯(1.16g, 1 mmol), 然后加入 2-苯并噻吩硼酸(2.67g, 15mmol)的乙醇(69mL)溶液, 和最后滴加碳酸钠(6.36g, 60 mmol)的水(39mL)溶液。然后将反应混合物加热回流 3 小时,

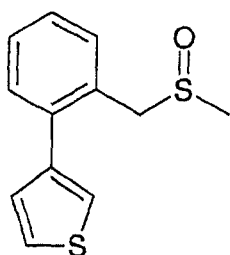
冷却，高真空浓缩，残余物用乙酸乙酯(100ml)稀释，加入水(50ml)和盐酸(pH~2)。有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩，得到化合物 W(Ar=2-苯并噻吩基，邻位)(橙褐色油状物)。这个化合物不经进一步纯化直接用于下一步。(收率~100%)。 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2)=0.95$ 。

化合物 X 的合成：实施例 431(Ar=2-苯并噻吩基，邻位)

向冷却(冰浴)的化合物 W(Ar=2-苯并噻吩基，邻位)(2.7g, 10 mmol)的冰醋酸(10 mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(1.34ml)。除去冰浴并将混合物搅拌直到不能检测(HPLC)到起始原料。在搅拌 2 小时之后，将反应混合物高真空浓缩，残余物在水(50ml)中稀释，提取到乙酸乙酯(100ml)中，有机层连续地用水(40ml)、 NaHCO_3 水溶液、水(2x30ml)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在浓缩时，溶液产生粗产物，将其通过柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9.6/0.4)。残余物在二异丙基醚中研磨，得到标题化合物，实施例 431(Ar=2-苯并噻吩基，邻位)(0.85g, 收率=30%)。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.6(s, 1H), 7.55-7.4(m, 6H), 4.25(q, 2H), 2.5(s, 3H)。

实施例 432

3-(2-甲磺酰基甲基-苯基)-噻吩



其中 Ar=邻-噻吩-3-基的化合物 X 的合成

化合物 W(Ar=3-噻吩基，邻位)

在氮气下向 1-碘-2-甲基硫烷基甲基-苯，化合物 V(2.64g, 10 mmol)在甲苯(39mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(1.16g, 1mmol)，然后加入 3-噻吩硼酸(1.92g, 15mmol)的乙醇(69mL)溶液，最后滴加碳酸钠

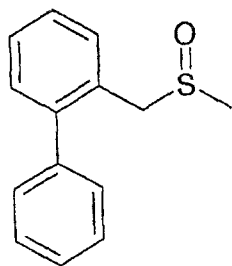
(6.36g, 60mmol)的水(39mL)溶液。然后将反应混合物加热回流 3 小时, 冷却, 高真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(100ml)稀释, 加入水(50ml)和盐酸(pH~2)。有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到化合物 W(Ar=3-噻吩基, 邻位)(棕色油状物)。这个化合物不经进一步纯化直接用于下一步。(收率~100%)。 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2)=0.95$

化合物 X 的合成: 实施例 432(Ar=3-噻吩基, 邻位)

向冷却(冰浴)的化合物 W(Ar=3-噻吩基, 邻位)(2.2g, 10 mmol)的冰醋酸(10 mL)溶液中加入 35% 过氧化氢水溶液(1.34 ml)。除去冰浴并搅拌混合物直到不能检测(HPLC)到起始原料。在搅拌 2 小时之后, 将反应混合物高真空浓缩, 将残余物在水(50ml)中稀释, 提取到乙酸乙酯(100ml)中, 有机层连续地用水(40ml)、 NaHCO_3 水溶液、水(2x30ml)洗涤, 用干燥 Na_2SO_4 。在浓缩时, 溶液产生粗产物, 将其通过柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9.8/0.2)。需要进行在 C18 上的第二柱色谱法($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 4/6)得到 1.1 g 的实施例 432(Ar=3-噻吩基, 邻位)(白色固体, 收率=46%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 7.65(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.4(m, 3H), 7.25(d, 1H), 4.15(q, 2H), 2.5(s, 3H)。

实施例 435

2-甲磺酰基甲基-联苯



其中 Ar=邻-苯基的化合物 X 的合成

其中 Ar=邻-苯基的化合物 W

将含联苯-2-基-甲磺醇(4 g, 20 mmol)的甲醇(27 mL)和含甲醇钠的甲醇(0.5 M, 40 mL)的混合物在 60℃加热 0.5 小时, 冷却, 用碘甲烷(3.7 mL, 60 mmol)处理并在 60℃再加热 0.5 小时。在冷却到室温之后,

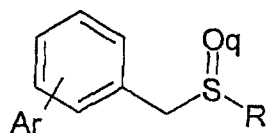
反应混合物用冰-水淬灭，酸化(pH~2)并用乙酸乙酯提取(3 x 50 mL)。合并的有机层用水(1 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩，得到粗产物，将其通过二氧化硅垫(溶剂：乙酸乙酯)，得到 3.3 g 的 2-甲基硫烷基甲基-联苯基(黄色油状物)，其直接用于下一步。

实施例 435；其中 Ar=邻-苯基的 2-甲烷亚硫酰基甲基-联苯基；化合物 X：

从 2-甲基硫烷基甲基-联苯基开始，根据与前述从化合物 S(NR¹²R¹³=NMe₂)合成化合物 T(NR¹²R¹³=NMe₂)的类似方法制备 2-甲烷亚硫酰基甲基-联苯；¹H-NMR DMSO-d₆ δ 7.52-7.26(m, 9H), 4.01(q, 2H), 2.40(s, 3H)。

使用如本领域技术人员确定的适当的起始原料和/或试剂根据本文中公开的合成方法制备表 17 中的以下实施例 431-435。

表 17



实施例编号	Ar	Ar 的位置	q	R
431	2-苯并噻吩基	邻位	1	CH ₃
432	3-噻吩基	邻位	1	CH ₃
433	2-呋喃基	对位	1	CH ₃
434	2-噻吩基	对位	1	CH ₃
435	苯基	邻位	1	CH ₃

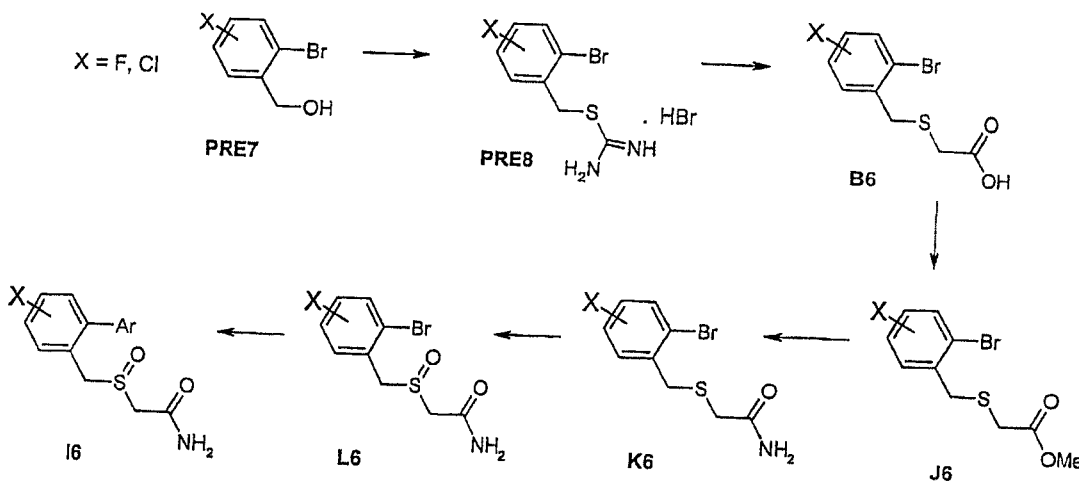
以下表 17A 表示实施例 431-435 的分析数据，为每个化合物的质谱。

表 17A

实施例编号	MF	MS
431	$C_{16}H_{14}OS_2$	M+H=287 M+Na=309
432	$C_{12}H_{12}OS_2$	M+H=237 M+Na=259 M+K=275 2M+Na=495
433	$C_{12}H_{12}O_2S$	M+Na=243 2M+Na=463
434	$C_{12}H_{12}OS_2$	M+Na=259 M+K=275 2M+H=473 2M+Na=495
435	$C_{14}H_{14}OS$	M+H=231

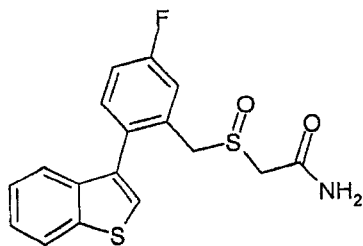
以下图解 O 描述了表 18 中列举的取代的邻位杂芳基苯基化合物的合成，其可以通过化合物 L6 的中间形态得到。

图解 O



实施例 437

2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



化合物 PRE7: (2-溴-5-氟-苄基)-甲醇

在 0-5℃ 下向 2-溴-5-氟-苯甲醛(21.34g, 105mmole)的甲醇(170 mL)溶液中滴加 NaBH₄(3.99g, 105mmole)。在加入结束时, 除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 向其加入水, 过滤并真空干燥, 得到化合物 PRE7(19.23g, 白色粉末)(收率=91%)。R_t: 10.64 分钟。

化合物 PRE8: (2-溴-5-氟-苄基)-异硫脲

向 60℃ 的硫脲(4.9g, 64.6mmol)在 48% HBr(32mL)和 H₂O(5.5mL)中的溶液中加入化合物 PRE7(11 g, 53.7mmol)。然后将反应混合物加热到回流, 维持 1 小时, 冷却并过滤。残余物用水并洗涤真空干燥, 得到 17.16 g 的(2-溴-5-氟-苄基甲基)-异硫脲, 化合物 PRE8, 其不经任何进一步纯化用于下一步; R_t: 7.33 分钟; (收率=93%)。

化合物 B6: (2-溴-5-氟-苄基硫烷基)-乙酸

向 70℃ 的化合物 PRE8(17.16g, 49.88mmol)在 50% 水溶液 NaOH(24mL)中的混合物中缓慢加入氯乙酸钠(59.2mmol)在 15.5mL 水中的溶液。然后将反应加热到 100℃, 维持 1 小时, 冷却, 用冰-水淬灭并用盐酸(pH~2)酸化。将沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥, 得到 13.77g 的化合物 B6(收率=91% ; 白色粉末)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9.5/0.5)=0.40; R_t: 11.74 分钟。

化合物 J6: (2-溴-5-氟-苄基硫烷基)-乙酸甲酯

化合物 B6(17.15g, 61.4mmol)的甲醇(153mL)溶液和硫酸(2.1mL)加热回流 3 小时, 冷却并蒸发溶剂。残余物用乙醚(300 mL)稀释并用水(100

mL)、NaHCO₃水溶液、水(100 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到17.71g的化合物J6,为浅黄色油状物(收率=98%)。R_f(CH₂Cl₂)=0.85

化合物 K6: 2-(2-溴-5-氟-苄基硫烷基)-乙酰胺

将化合物 J6(17.71 g, 60.4mmol)在甲醇(200 mL)和28% NH₄OH(154mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在浓缩时,溶液产生白色固体,将其过滤,用水洗涤(3x80mL)并真空干燥,得到13.33g的化合物K6(收率=79%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.45; R_t: 9.88 分钟。

化合物 L6: 2-(2-溴-5-氟-苄基亚硫酰基)-乙酰胺

在室温下向化合物K6(13.3g, 47.8mmol)的冰醋酸(48mL)溶液中加入35%过氧化氢水溶液(5mL),混合物搅拌直到不再检测到(TLC)起始原料。在搅拌2小时之后,亚砷沉淀出来。将沉淀物过滤,连续地用水和二异丙基醚洗涤,真空干燥,得到化合物L6(白色粉末;12.6g)(收率=90%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.5; R_t: 6.69 分钟。

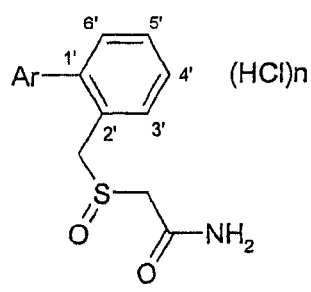
实施例 437 的合成(Ar=苯并噻吩-3-基)

在氮气下向2-(2-溴-5-氟-苄基亚硫酰基)-乙酰胺(化合物L6)(2.32g, 7.88mmol)在甲苯(10 mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(0.91 g, 0.79mmol),然后加入3-苯并噻吩硼酸(2.8g, 15.76mmol)的乙醇(10 mL)溶液,和至少一滴碳酸钠水溶液(2M, 8mL, 16mmol)。然后将反应混合物加热到80℃,维持5小时,冷却,浓缩,在乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL)之间分配并用盐酸(pH~2)酸化。分离有机层,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗的残余物,其通过急骤色谱法纯化(二氧化硅,洗脱溶剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 9.6/0.4)。残余物在二异丙基醚中研磨,得到标题化合物,实施例437(1.78g, 收率=65%)。R_t: 10.75 分钟。
¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 8.1(d, 1H)7.8(s, 1H), 7.55(宽的s, 1H), 7.45-7.25(m, 6H), 7.2(宽的s, 1H), 4.05(q, 2H), 3.45(q, 2H)。

根据本文中公开的合成方法,使用如本领域技术人员确定的适当

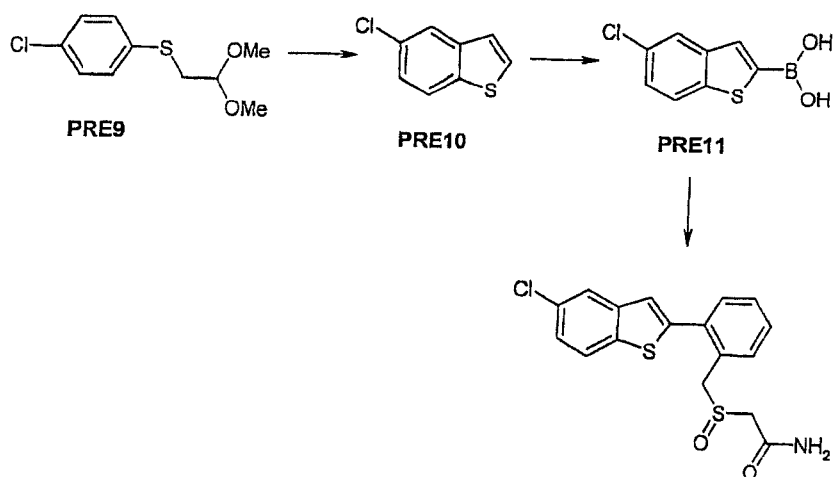
的起始原料和/或试剂，制备表 18 中的以下实施例 437-444。

表 18



实施例编号	Ar	n	MF	MS	图 解
437	4'-氟-3-苯并噻吩基	0	C ₁₇ H ₁₄ FNO ₂ S ₂	M+Na=370 2M+Na=717	O
438	4'-氟-2-呋喃基	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₃ S	M+Na=304 2M+Na=585	O
439	4'-氟-3-呋喃基	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₃ S	M+Na=304 2M+Na=585	O
440	4'-氟-3-吡啶基	1	C ₁₄ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S · HCl	M+Na=315	O
441	4'-氟-5-氯-2-噻吩基	0	C ₁₃ H ₁₁ ClFNO ₂ S ₂	M+Na=354 2M+Na=685	O
442	5'-氯-3-吡啶基	1	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ · HCl	M+Na=309 2M+Na=331	O
443	4'-氟-3-噻吩基	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₂ S ₂	M+Na=320 2M+Na=617	O
444	4'-氟-5-氯-2-苯并噻吩基	0	C ₁₇ H ₁₄ FNO ₂ S ₂	M+Na=370 2M+Na=717	O

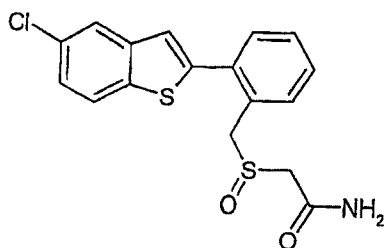
图解 P



实施例 445

实施例 445

2-[2-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-苯基甲烷亚硫酸基]-乙酰胺



化合物 PRE9: 1-氯-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯

向 4-氯苯硫酚(5.78g, 40mmol)的无水丙酮(50 mL)溶液中加入碳酸钾(5.52g, 40mmol)并在室温下滴加 2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(4.7mL, 40mmol)。在搅拌 24 小时之后, 将沉淀物过滤, 将滤液浓缩, 残余物用水和乙醚(150 mL)稀释, 有机层顺序地用水(60 mL)、NaOH 4N(30 mL)和水(60 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 1-氯-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯(化合物 PRE9)(9.12g, 橙色油状物)(收率=98%)。R_f(CH₂Cl₂)=0.45; R_t: 14.84 分钟。

化合物 PRE10: 5-氯-苯并[b]噻吩

将多磷酸(11.2g)在氯苯(290 mL)中的混合物加热到回流并在氮气下在约一小时内滴加 1-氯-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯(化合物

PRE9, 9.12g, 39.2mmol)。然后将反应混合物加热一夜,直到反应完成,冷却,用水(150 mL)淬灭并提取到二氯甲烷(200 mL)中。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗残余物,其通过急骤色谱法纯化(二氧化硅,洗脱溶剂:石油醚),得到 2.1g 的 5-氯-苯并[b]噻吩(透明的油状物)(收率=32%)。 R_f (石油醚)=0.6; R_t : 15.56 分钟。

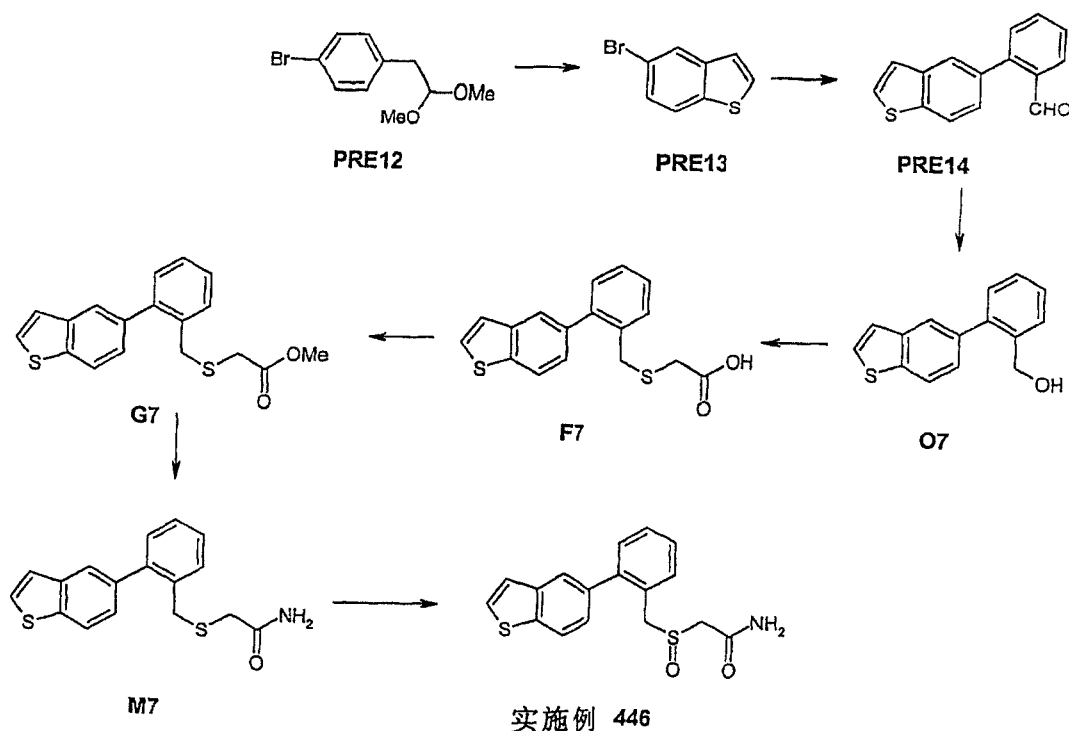
化合物 PRE11: (5-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-硼酸

在-60℃下向 5-氯-苯并[b]噻吩(化合物 PRE10)(2.1g, 12.46mmol)的无水 THF(17mL)溶液中滴加含 n-BuLi 1.6M 的己烷(8.55mL, 13.69mmol)。在-60℃搅拌 30 分钟之后,滴加三异丙基硼酸酯(3.17mL, 13.69mmol)。去掉冷却浴并将反应混合物缓慢加热到 0℃并加入 1N HCl(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)。有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到 2.15g 的化合物 dd(白色粉末; 收率=81.5%)。 R_t : 11.75 分钟。

实施例 445 的合成

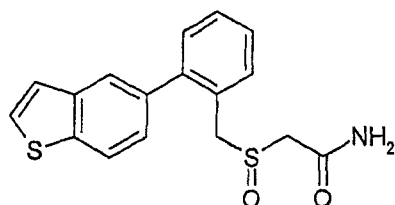
在氮气下向 2-(2-碘-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺(化合物 L)(1.04g, 3.22mmol)在甲苯(13mL)中的悬浮液中加入四(三苯基磷)钯(0.372g, 0.322mmol), 然后加入 (5-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-硼酸(1.02g, 4.83mmol)(化合物 PRE11)的乙醇(23mL)溶液,和至少一滴碳酸钠(2.04 g, 19.3mmol)的水溶液(13mL)。然后将反应混合物加热到 80℃,维持 2 小时,冷却,浓缩,在乙酸乙酯(60 mL)和水(30 mL)之间分配并用盐酸(pH~2)酸化。在两层之间出现不溶性固体。在过滤之后,将固体残余物通过急骤色谱法纯化(二氧化硅,洗脱溶剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9.3/0.7)。残余物在二异丙基醚中研磨,得到标题化合物,实施例 445(0.65g, 收率=55%)。 R_t : 6.93 分钟。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$: 8.05(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(宽的 s, 1H), 7.65-7.45(m, 5H), 7.45(d, 1H), 7.35(宽的 s, 1H), 4.3(q, 2H), 3.65(q, 2H)。分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$; 质谱: $\text{M}+\text{H}=364$; $\text{M}+\text{Na}=386$ 。

图解 Q



实施例 446

2-(2-苯并[b]噻吩-5-基-苯基甲烷亚硫酰基)-乙酰胺



化合物 PRE12: 1-溴-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯

向 4-溴苯硫酚(7.56g, 40mmol)的无水丙酮(50 mL)溶液中加入碳酸钾(5.52g, 40mmol)并在室温下滴加 2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(4.7mL, 40mmol)。在搅拌 24 小时之后, 将沉淀物过滤, 将滤液浓缩, 残余物用水和乙醚(150 mL)稀释, 有机层顺序地用水(60 mL)、NaOH 4N(30 mL)和水(60 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 1-溴-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯(化合物 PRE12)(9.71g, 橙色油状物)(收率=87%)。R_f(CH₂Cl₂)=0.45; R_t: 15.17 分钟。

化合物 PRE13: 5-溴-苯并[b]噻吩

多磷酸(10 g)在氯苯(260 mL)中的混合物加热到回流并在氮气下在一小时内滴加 1-溴-4-(2,2-二甲氧基-乙基硫烷基)-苯(化合物 PRE12, 9.71g, 35mmol)。然后将反应混合物加热 4 小时,直到反应完成,冷却,用水(150 mL)淬灭并提取到二氯甲烷中。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗的残余物,其通过急骤色谱法纯化(二氧化硅,洗脱溶剂:石油醚),得到 3.8 g 的 5-溴-苯并[b]噻吩(白色固体)(收率=51%)。 R_f (石油醚)=0.6; R_t : 16.31 分钟。

化合物 PRE14: 2-苯并[b]噻吩-5-基-苯甲醛

在氮气下向 5-溴-苯并[b]噻吩(化合物 PRE13)(3.68g, 17.2mmol)在甲苯(183mL)中的悬浮液中加入四(三苯基磷)-钯(1.99g, 1.72mmol),然后加入 2-甲酰基苯基硼酸(3.87g, 25.8mmol)的乙醇(20 mL)溶液和至少一滴的碳酸钠(3.64g, 34.4mmol)的水溶液(20 mL)。然后将反应混合物加热到 80℃,维持 3 小时冷却,浓缩,在乙酸乙酯(120 mL)和水(70 mL)之间分配并用酸化盐酸(pH~2)。分离有机层,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗的残余物,其通过急骤色谱法纯化(二氧化硅,洗脱溶剂:(石油醚/AcOEt) 9.2/0.8),得到 3.31 g 的化合物 PRE14(橙黄色粉末;收率=81%)。 R_t : 15.74 分钟。

化合物 O7: (2-苯并[b]噻吩-5-基-苯基)-甲醇

在 0-5℃下向 2-苯并[b]噻吩-5-基-苯甲醛(化合物 PRE14)(3.31 g, 13.9mmole)在甲醇(30 mL)中的悬浮液中滴加 NaBH_4 (0.528g, 13.9mmole)。在加入结束时,除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在浓缩之后,残余物用水和乙醚稀释,有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到 3.13g 的化合物 O7,为橙褐色油状物(收率=94%)。 R_t : 13.75 分钟。

化合物 F7: (2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基硫烷基)-乙酸

向 60℃的硫脲(1.19g, 15.7mmol)在 48% HBr (7.6mL)和

H₂O(1.33mL)中的溶液中加入(2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基)-甲醇(化合物 O7)(3.13g, 13mmol)。然后将反应混合物加热到回流, 维持 1 小时, 冷却并过滤。残余物用水洗涤并真空干燥, 得到 4.57g 的(2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基)-异硫脲, 其不经任何进一步纯化用于下一步; R_f: 10.66 分钟。

向 70℃(2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基)-异硫脲(4.57g, 12mmol)在 50% NaOH 水溶液(16mL)中的混合物中缓慢加入氯乙酸钠(14.4mmol)的 1.5mL 水溶液。然后将反应加热到 100℃, 维持 1 小时, 冷却, 用冰-水淬灭并用盐酸(pH~2)酸化。将得到的酸性混合物提取到中乙醚(100 mL), 用干燥 Na₂SO₄ 并浓缩, 得到 2.1g 的化合物 F7, 为黄色油状物(收率=51.4%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.50; R_t: 14.34 分钟。

化合物 G7: (2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基硫烷基)-乙酸甲酯

将化合物 F7(2.1g, 6.69mmol)在甲醇(20 mL)和硫酸(0.23mL)中的溶液加热回流 3 小时, 冷却并蒸发溶剂。残余物用乙醚(80 mL)稀释并用水(30 mL)、NaHCO₃ 水溶液、水(30 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 1.94 g 的化合物 G7, 为灰黄色油状物(收率=88%)。R_f(CH₂Cl₂)=0.85; R_t: 16.9 分钟。

化合物 M7: (2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基硫烷基)-乙酰胺

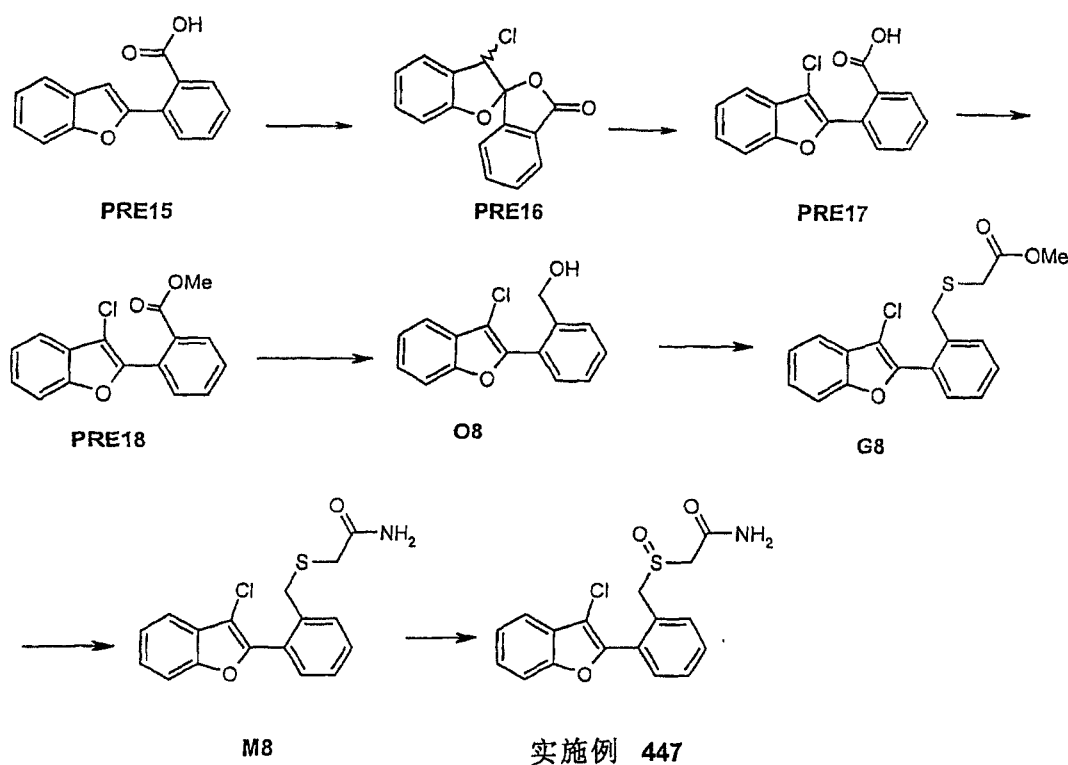
在室温下将化合物 G7(1.94g, 5.9mmol)在甲醇(20 mL)和 28% NH₄OH(15mL)中的混合物搅拌过夜。在浓缩时, 溶液产生白色固体, 将其过滤, 用水(3x30mL)洗涤并真空干燥, 得到 1 g 的化合物 M7(收率=54.5%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.45; R_t: 13.08 分钟。

实施例 446 的合成

在室温下向(2-苯并[b]噻吩-5-基-苄基硫烷基)-乙酰胺(化合物 M7)(1g, 3.22mmol)的冰醋酸(5mL)溶液中加入 35 % 过氧化氢水溶液(0.35mL)。将混合物搅拌直到不再检测到(TLC)起始原料。在搅拌 2 小

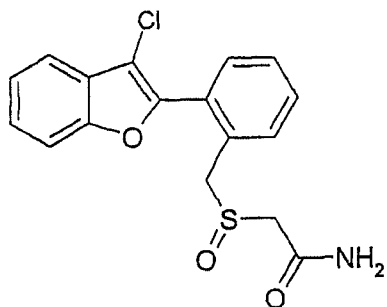
时之后, 将反应混合物浓缩, 得到的油状物用水和乙酸乙酯(50mL)稀释, 有机层连续地用水(20 mL)、NaHCO₃ 水溶液、水(20 mL)洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。残余物与二异丙基醚研磨, 得到标题化合物, 实施例 446(0.94g, 白色粉末)(收率=88%)。R_f(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)=0.5; R_t: 10.33 分钟。¹H-NMR(DMSO)δ(ppm): 8.05(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.6(宽的 s, 1H), 7.55-7.3(m, 6H), 7.25(宽的 s, 1H), 4.15(q, 2H) 3.5(q, 2H)。分子式: C₁₇H₁₅NO₂S₂; 质谱: M+Na=352, 2M+Na=681。

图解 R



实施例 447

2-[2-(3-氯-苯并呋喃-2-基)-苯基甲烷亚硫酸基]-乙酰胺



化合物 PRE16 的合成

将化合物 PRE15(5g, 21 mmole)、N-氯琥珀酰亚胺(3.58 g, 26.8 mmole)在 100 mL 的二氧杂环己烷和 2 mL 的水中的混合物加热回流 2 小时, 然后冷却。加入乙酸乙酯(100 ml), 将溶液用水洗涤水, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到固体, 将其在甲醇中研磨, 得到悬浮液。通过过滤得到化合物 PRE16(3.83 g), 为白色粉末。 ^1H NMR(400 MHz, CHCl_3) δ 5.03(1H, s), 7.05(1H, d), 7.13(1H, t), 7.37(1H, t), 7.5(1H, d), 7.72(1H, t), 7.8(1H, t), 7.9(1H, d), 7.97(1H, d)。

化合物的 PRE17 合成: 2-(3-氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸

将化合物 PRE16(17.5g, 64.3 mmole)和 DBU(12 ml, 77.5 mmole)在 650 mL 甲苯中的混合物加热回流 3 小时, 然后冷却。将反应混合物用 2x200 ml 的 4N HCl、2x200 ml 的水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到化合物 PRE17(16.2 g), 为带黄色的固体。 ^1H NMR(400 MHz, CHCl_3) δ 7.35(2H, m), 7.43(1H, m), 7.57(1H, t), 7.62(1H, m), 7.68(1H, t), 7.8(1H, d), 8.05(1H, d)。

化合物 O8 的合成: [2-(3-氯-苯并呋喃-2-基)-苯基]-甲醇

将化合物 PRE17(16.2g, 59.6 mmole)、EDCI(15 g, 78 mmole)、10 ml 甲醇和 DMAP(1 g)的 250 mL 在 CH_2Cl_2 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用 100 ml 1N HCl、200 ml 水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到 16.5 g 化合物 PRE18, 为油状物, 其纯度足够不经进一步纯化用于下一步。

在氮气下向化合物 PRE18(16.5 g, 58 mmole)的 200 ml THF 溶液分小份加入 LAH(2.2 g, 58 mmole)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后缓慢加入 NH_4Cl 的饱和溶液, 得到悬浮液, 将其过滤。滤液用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到 13.1 g 的化合物 O8, 为带棕色的固体。 ^1H NMR(400 MHz, CHCl_3) δ 7.4(3H, m), 7.5(2H, d), 7.67(2H, m),

7.75(1H, d)。

化合物 G8 的合成: [2-(3-氯-苯并呋喃-2-基)-苄基硫烷基]-乙酸甲酯

向化合物 O8(13.1 g, 50.8 mmole)中加入硫脲(11 g, 145 mmole)在 80 mL 的 48% HBr 中的溶液, 得到溶液, 将其加热到 100℃, 维持 20 分钟, 得到悬浮液。将混合物冷却, 过滤, 用水洗涤并真空干燥, 得到 17 g 的带棕色的固体。

在 80℃下向上述化合物在 35% NaOH(31 ml)中的混合物中加入氯乙酸钠(6.2 g, 53.2 mmole)在 50 ml 水中的溶液, 得到悬浮液将其加热回流 1 小时, 用 300 ml 水稀释, 用浓缩 HCl 酸化到 pH 2, 得到油状固体。将液相倾析, 将固体溶解于 200 ml 的 CH₂Cl₂, 用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得到 13.5 g 的粗的硫烷基乙酸, 其不经进一步纯化直接进行酯化。

将上述粗酸(13.5 g)在 150 ml 甲醇和 5 ml 浓 H₂SO₄ 中的混合物加热回流 1 小时, 然后蒸发, 将残余物溶解于 200 ml 的 CH₂Cl₂, 用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 蒸发, 得到 13.8 g 的化合物 G8, 为带棕色的油状物, 其纯度足够不经进一步纯化用于下一步。

实施例 447 的合成

将化合物 G8(9.1g, 26.3 mmole)的 200 mL 的 7N NH₃/甲醇溶液在室温下搅拌 63 小时, 得到溶液。将溶剂蒸发并将残余物通过急骤色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇, 20/1), 得到 7.2 g 的硫烷基乙酰胺 M8, 将其溶解于 250 ml 乙酸, 然后加入 5 mL 的 30% H₂O₂。将混合物在 45℃搅拌 1 小时, 将溶剂蒸发并将残余物在乙醇中重结晶, 得到标题化合物, 实施例 447, 5.4 g, 为白色晶体。¹H NMR(400 MHz, CHCl₃)δ 3.2(1H, d), 3.53(1H, d), 4.38(2H, dd), 5.65(1H, bs), 6.90(1H, bs), 7.4(2H, m), 7.57(4H, m), 7.64(1H, d), 7.8(1H, m)。分子式: C₁₇H₁₄ClNO₃S; 质谱: M+Na=370,

$2M+Na=717$ 。

生物学数据

方法学：对大鼠的觉醒促进活性的评价

为了评价试验化合物的觉醒促进活性，使用的方法基于 Edgar 和 Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283:757-769, 1997 所述的内容，其被全文并入本文作为参考。

动物手术

将成年雄性 Wistar 大鼠(275-320 g, 得自 Charles River Laboratories, Wilmington, MA)麻醉(戊巴比妥, 45 mg/kg, ip.)并且通过手术准备植入物，用于记录长期 EEG(脑电图)和 EMG(肌电图)记录。EEG 植入物由市售的组件制成(Plastics One, Roanoke, VA)。从不锈钢螺杆电极记录脑电图信号：2 个额骨(距前囟+3.0 mm AP, $\pm$ 2.0 mm ML)，和 2 个枕骨(距前囟-4.0 mm AP, $\pm$ 2.0 mm ML)。将两个包有聚四氟乙烯的不锈钢丝置于颈梯形肌下，用于记录 EMG。将所有的电极引线插入连接体基座，并通过牙科用丙烯酸系树脂将基座固定于颅骨。手术后给药抗生素，将抗生素乳膏施用于创口边缘以防止感染。在手术和记录之间经过至少一周。

记录环境

手术后，将大鼠成对圈养在隔离的房间。食物和水不限量供应，环境温度 21℃，湿度 55%。在记录前至少 24 小时，将它们置于具有线网顶部的 Nalgene 容器(31×31×31 cm)中并且除了剂量给药之外禁止在日间进入该房间。将容器置于两层搁架上，每层 4 个容器。日光灯高架房间照明设置为 24 小时照明/黑暗循环(在 7 AM 打开，在 7 PM 关闭)。容器内部的照明水平分别为顶层 38 lux，底层 25 lux。在房间中存在有背景白噪音(容器内，68db)，以掩蔽环境声音。

数据采集

将 EEG 和 EMG 信号通过电缆引导到转换器(Plastics One), 然后引导到前置放大器(1700 型, A-M Systems, Carlsborg, WA)。将 EEG 和 EMG 信号放大(分别为 10K 和 1K)并且带通滤波, EEG 在 0.3 到 500 Hz, EMG 在 10 到 500 Hz。将这些信号使用在 Labview 5.1 软件和数据采集硬件(PCI-MIO-16E-4, National Instruments, Austin, TX)下运行的 ICELUS 睡眠研究软件(M. Opp, U. texas, 参见 Opp, Physiology and Behavior 63:67-74, 1998; 和 Imeri, Mancina、和 Opp, Neuroscience 92:745-749, 1999, 其被全文并入本文作为参考)以每秒 128 个样品数字化。在剂量给药当天, 从 11 AM 开始记录数据, 维持 6-10 小时。

药物给药和研究设计

在一个或两个单独的试验阶段内对 4 到 8 只大鼠的组评价化合物。每只动物用不同的化合物或介质进行试验, 进行长达 10 周, 连续的试验之间间隔至少 7 天。在所有的实验中包括介质组, 并且每只动物每在第四次试验接受介质。将试验化合物以 30 mg/mL 悬浮在无菌 0.25% 甲基纤维素(pH = 6.2, Upjohn Co., Kalamazoo, MI)中。除非另作说明, 化合物以 100 mg/kg 的单次剂量给药。剂量给药在中午进行, 在大鼠显著地睡着时。将每只大鼠从其容器中取出, 腹膜内注射给予 5 mL/kg 的量, 然后放回。每只大鼠的剂量给药需要约 30 秒。

睡眠/觉醒评分

使用包括使用 ICELUS 软件人工评分、随后通过应用 Microsoft Excel(Microsoft, Inc., Redmond, WA)的自动评分程序的方法测定睡眠和觉醒活性。ICELUS 程序以 6 秒的程序块及 EEG 频谱(FFT)振幅显示 EEG 和 EMG 数据。觉醒状态根据对 EEG 频率和振幅特性和 EMG 活性的视觉分析评价为觉醒、快动眼睡眠(REM)、或慢波或非-REM 睡眠(Opp 和 Krueger, 1994; Van Gelder 等人, 1991; Edgar 等人, 1991, 1997; Seidel 等人, 1995; 都被全文并入本文作为参考)。本质上, 觉醒活动性包括相对低振幅的 EEG 活性和 0.5-6 Hz 相对较低的频谱功率, 伴随中等到高水平的 EMG 活性。在特定的觉醒状态(“ θ 波觉醒”), EEG

功率可相对集中在 6-9 Hz(θ)范围,但是始终存在显著的 EMG 活性。NREM 睡眠的特征在于相对强振幅的 EEG 活性及 0.5-6 Hz 的低频谱的相对更大的功率,伴随有少的或没有 EMG 活动性。REM 睡眠的特征在于类似于觉醒 θ 波的集中在 θ (6-9 Hz)范围的中等和等幅的 EEG,但是没有 EMG 活动性。

为了将原始数据转换为睡眠/觉醒阶段评分,通常人为地将活动性的第一小时(剂量给药前)评价为睡眠、觉醒、或 REM 状态。后续活动使用考虑了每个 6 秒时期的 FFT 振幅、 θ 波谱带活动性、和 EMG 活动性的计算机算法评价。使用迭代法调整 3 个不同参数阈值,直到计算机算法评价的数据的第一小时尽可能接近地匹配人工数值。然后使用这些参数值评价其余的活动性。然后将数据折算为对于每 6 秒时期的“觉醒”(觉醒+觉醒 θ 波活动性)或“睡眠”(REM+非 REM)。然后在相对于剂量给药的具体时间(约中午 12:00)的每 5 分钟和 30 分钟间隔计算保持觉醒的时间。

数据分析和统计

使用两个基本的结果测量以确定化合物是否表现出觉醒增强活性。第一个是剂量给药之后每 30 分钟的保持觉醒的时间百分比(0-100%)。第二个是剂量给药之后前 6 个 30 分钟时间内表示为分钟的保持觉醒的时间总和(3 小时 AUC, 最大值 180 分钟)。

为了确定试验化合物的活性,将觉醒活性值与相应的介质值比较。介质值有两种类型。第一种类型是相应的实验内介质,即得自于试验化合物同时进行的介质组的值。第二种参考介质值也用于比较,其包括由在评价试验化合物的相同时间段过程中进行的 59 个单独实验中 234 只动物计算的平均 3 小时 AUC 值(平均 $\pm$ SD = 69.22 $\pm$ 20.12, 95%置信区间=66.63-71.81)。对用药物对介质治疗的动物的觉醒时间值进行双尾非配对 t 检验, $p \leq 0.05$ 的化合物被认为显著促进觉醒。如果试验化合物满足以下标准中的一个或多个,则认为其是活性的。

(i)试验化合物的 3 小时 AUC 值显著大于($p \leq 0.05$)参考介质组(N = 234)的平均觉醒值。

(ii)试验化合物的 3 小时 AUC 值显著大于($p \leq 0.05$)实验内介质组的相应值。

(iii)试验化合物组中剂量给药之后 0.5 到 2 小时的一个或多个三十分觉醒时间值显著大于实验内介质组。

结果

本发明的化合物表现出或预计可表现出用于觉醒促进活性的应用。

参考文献

以下参考文献以提供补充本文中提出的细节的示例性过程细节或其它细节的程度被特别地全文并入本文作为参考：

Touret 等人, Neuroscience Letters, 189:43-46, 1995。

Van Gelder, R.N.等人, Sleep, 14:48-55, 1991。

Edgar, D.M., J. Pharmacol. Exp. Ther., 282:420-429, 1997。

Edgar 和 Seidel, J Pharmacol. Exp. Ther., 283:757-69, 1997。

Hernant 等人, Psychopharmacology, 103:28-32, 1991。

Lin 等人, Brain Research, 591:319-326, 1992。

Opp 和 Krueger, American Journal of Physiology, 266:R688-95, 1994。

Panckeri 等人, Sleep, 19(8): 626-631, 1996。

Seidel, W.F.等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 275:263-273, 1995。

Shelton 等人, Sleep, 18(10): 817-826, 1995。

Welsh, D.K.等人, Physiol. Behav., 35:533-538, 1985。

虽然已经非常详细地描述了本发明,但是本领域技术人员应该理解,可对本发明的实施方案和优选实施方案进行多种改变和改进,并

且这种改变和改进不脱离本发明的精神实质。因此，权利要求意在覆盖落入本发明范围内的所有等价变体。

应用

本发明提供治疗有需要的主体中的疾病的方法，包括对所述主体给药治疗有效量的式(I)的化合物。例如，本发明的化合物用于以下疾病的治疗，包括治疗嗜睡；促进觉醒；治疗帕金森氏病、脑缺血、中风、睡眠呼吸暂停、摄食障碍；刺激食欲和体重增加；治疗注意力缺乏多动症(“ADHD”)；在与大脑皮质的功能低下有关的病症中增强功能，所述病症包括但不限于抑郁症、精神分裂症、疲劳，特别是与神经病有关的疲劳，如多发性硬化、慢性疲劳综合症；和改善认知功能障碍。

剂量和制剂

本发明的化合物可通过使活性剂接触主体中药物作用位置的任何手段给药，用于治疗学目的。化合物可通过用于药物的任何常规方法作为单独的治疗剂给药，或与其它治疗剂诸如例如镇痛药组合给药，或与抗抑郁药组合给药，所述抗抑郁药包括但不限于三环抗抑郁药(“TCA”)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(“SSRI”)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(“SNRI”)、多巴胺再摄取抑制剂(“DRI”)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(“NRU”)、多巴胺-5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(“DSNRI”)和单胺氧化酶抑制剂(“MAOI”)，包括单胺氧化酶A型的可逆抑制剂(RIMA)。优选本发明化合物以治疗有效量给药用于治疗本文中所述的疾病和病症。

治疗有效量可由作为本领域技术人员的诊断医生通过常规技术容易地确定。有效剂量随多种因素变化，包括活性剂的药物动力学、疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的年龄、体重和健康状况，活性剂的制剂及其给药方式和频率、和具有最小副作用的预期效果。典型地，化合物以较低的剂量水平给药，逐渐增加剂量直到实现预期效

果。

典型的剂量范围为每天约 0.01 mg/kg 体重到约 100 mg/kg 体重，优选的剂量范围为每天 0.01 mg/kg 体重到 10 mg/kg 体重。成年人典型的日剂量可为约 1 到约 1000 mg 的活性剂，特别是约 1 到约 400 mg，并且包括 25、50、85、100、150、170、200、255、250、255、340、400、425、500、600、700、750、800 和 900 mg 的剂量，和用于人类儿童的等价剂量。

化合物可以一种或多种单位剂量形式给药，并且它们可为每天单独的日剂量给药，或作为每天两次、三次或四次的剂量给药。单位剂量范围为约 1 到约 1000 mg，特别是约 1 到约 400 mg，并且包括 25、50、85、100、150、170、200、255、250、255、340、400、425、500、600、700、750、800、和 900 mg 的单位剂量，和用于人类儿童的等价单位剂量。具体地，单位剂量范围为一天 1-4 四次给药的约 1 到约 500 mg，优选一天两次给药的约 10 mg 到约 300 mg。在描述有效剂量的选择性方法中，口服单位剂量为在主体中实现约 0.05 到 20 μ g/ml、优选约 1 到 20 μ g/ml 的血清水平所需的剂量。

本发明的化合物可通过与一种或多种可药用赋形剂混合配制为药用组合物。活性剂可以组合物的约 0.5-95 重量%存在。赋形剂根据所选给药途径和标准药学实践进行选择，如例如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro, A. R., Ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000 中描述的。

组合物可制备为用于通过口服给药，包括片剂、丸剂、粉末剂、胶囊、锭剂等；用于非肠道给药，包括静脉内、肌肉内、和皮下给药；局部或透皮给药，包括贴片、霜剂、膏剂、洗液、糊剂、凝胶剂、溶液、悬浮剂、气雾剂、和粉末剂等；经粘膜给药，包括经鼻、直肠、阴道、舌下和口颊给药；眼用或吸入给药。优选地，组合物制备为用

于口服给药，特别是片剂、胶囊或糖浆剂的形式；用于非肠道给药，特别是液体溶液、悬浮剂或乳剂的形式；鼻内给药，特别是粉末剂、滴鼻剂、或气雾剂的形式；或用于局部应用，例如贴片、霜剂、膏剂、和洗液。

对于口服给药，片剂、丸剂、粉末、胶囊、锭剂等可以包含以下的一种或多种：稀释剂或填料，如淀粉或纤维素；粘合剂如微晶纤维素、明胶或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂如淀粉或纤维素衍生物；润滑剂如滑石或硬脂酸镁；助流剂如胶体二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；和调味剂如胡椒薄荷或樱桃调味剂。胶囊可包含任何上述成分，并且还可以包含半固体或液体载体，如聚乙二醇。固体口服剂型可具有糖、虫胶或肠内吸收剂的包衣。液体制剂可为含水或含油的悬浮液、溶液、乳液、糖浆、酏剂等，或者可为在使用之前与水或其它适当介质重新构成的干燥产物形式存在。这种液体制剂可以包含常规的添加剂，如表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、稀释剂、甜味剂和调味剂、染料和防腐剂。

组合物也可非肠道给药。适用于可注射应用的药物形式包括例如无菌的水溶液或悬浮液。含水载体包括乙醇和水的混合物、缓冲液介质、等等。非水溶剂包括乙醇和二醇类，如乙醇和聚乙二醇；油类，如植物油；脂肪酸和脂肪酸酯，等等。可以加入的其它组分包括表面活性剂，如羟丙基纤维素；等渗剂，如氯化钠；流体和营养补充剂；电解质补充剂；控制活性化合物释放的试剂，如单硬脂酸铝和各种共聚物；抗菌剂，如三氯叔丁醇或苯酚；缓冲剂；悬浮剂；增稠剂；等等。非肠道制剂可以包括在安瓿、一次性注射器、或多剂量小瓶中。活性化合物的其它可能有用的非肠道递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、渗透泵、可植入型浸出系统和脂质体。

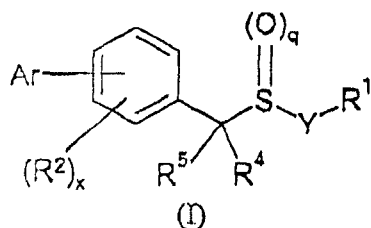
其它可能的给药方式包括吸入制剂，其包括例如干粉、气雾剂、或滴剂等。它们可为包含例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧

胆酸盐的水溶液，或用于以滴鼻剂给药的含油溶液，或鼻内应用的凝胶剂。用于局部应用的制剂为膏剂、霜剂或凝胶剂的形式。典型地，这些形式包括载体，如矿脂、羊毛脂、硬脂醇、聚乙二醇或它们的组合，或者还包含乳化剂如十二烷基硫酸钠、或胶凝剂如黄蓍胶。适合于透皮给药的制剂可作为离散的贴片、储库型或微储库型系统、粘合剂浸出控制系统或基质分散型系统存在。用于口颊给药的制剂包括例如菱形片或锭剂，并且还可包括调味基质如蔗糖或阿拉伯胶、和其它赋形剂如甘胆酸盐。优选适合于直肠给药的制剂作为单位剂量的栓剂存在，其使用固体基质载体如可可脂，并且可以包括水杨酸盐。

本发明的组合物可配制为控制和/或延迟释放活性剂。这种控制-、延迟-、延缓-、或延长-释放的组合物为本领域中公知的，并且可包括例如储库型或基体扩散产品，以及溶出系统。一些组合物可以利用例如生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物、或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物作为赋形剂。

如本领域技术人员理解的，可对本发明的实施方案和优选实施方案进行多种改变和改进，并且这种改变和改进不脱离本发明的精神实质。意在所有这种变体落入本发明的范围内。

1. 式(I)的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,

其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子;

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基;

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-NR^{12}R^{13}$, 其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代; $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(=O)_2R^{11}$;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$ 、和 $S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} 、 $S(=O)R^{16}$;

$S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基;

或者, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环;

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7 - C_{10} 芳基烷基;

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} 、 $S(=O)R^{22}$ 、和 $S(=O)_2R^{22}$;

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基-OH、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、和 C_3 - C_5 环烷基;

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和

C₆-C₁₀ 芳基;

R²³ 和 R²⁴ 在每种情况中各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、和 C₆-C₁₀ 芳基, 或

或者, R²³ 和 R²⁴ 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环;

R²⁵ 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基;

R²⁶ 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基;

x 为 0、1、2、3、或 4; 和

q 为 0、1、和 2;

前提条件是,

(i)在 Y 为 -CH₂-、Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基、和 -C(R⁴)(R⁵)- 为 -CH(C₁-C₃ 烷基)- 时, 则 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位;

(ii)在 Y 为 -CH₂-、R¹ 为 H、C(=O)OR¹¹、或 C(=O)NR¹²R¹³; Ar 为被 0-2 个 R³ 取代的苯基、和 R³ 为 H、F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃、SCH₃、CN、NO₂、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位;

(iii)在 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的咪唑并吡啶时, Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的邻位或间位;

(iv)在 Ar 为在核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的间位的苯并三唑基时, 则 R¹ 不是 H;

(v)在 Ar 位于核心苯环上 -C(R⁴)(R⁵)- 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基;

(vi)在 Y 为 -CH₂- 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 C(=O)OC₃H₇ 基团取代的吡啶基时, 则 R¹ 不是 H;

(vii)在 Y 为 -CH₂- 和 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的嘌呤、咪唑并吡啶、二氢咪唑并吡啶或苯并咪唑时, 则 R¹ 不是 H;

(viii)在 Ar 为被 0-2 个 R³ 取代的三唑啉酮时, 则 R¹ 不是 H;

(ix)在 q 为 1、Y 为亚丁基、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的对位的被 0-5 个 R³ 取代的苯基时, 则 R¹ 不是 H;

(x)在 q 为 1、Y 为-CH₂-或-CH₂CH₂-、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的吡咯基时, 则 R¹ 不是 H;

(xi)在 q 为 1、R² 为 OH、和 Ar 为苯基或环烯基时, 则 R¹ 不是 H 或 C(=O)OR¹¹;

(xii)在 q 为 1、Y 为-CH₂-、R⁴ 为 H、R⁵ 为 H、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H;

(xiii)在 q 为 1 或 2、和 Ar 为通过氮原子连接于苯基环的咪唑基时, 则 R¹ 不是 H;

(xiv)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位;

(xv)在 q 为 2、Y 为-CH₂-、R⁴ 为 H、R⁵ 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位;

(xvi)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H。

2. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 q 为 1。

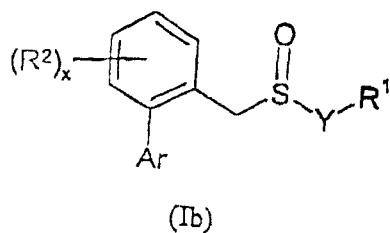
3. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³。

4. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为-CH₂-。

5. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的苯基。

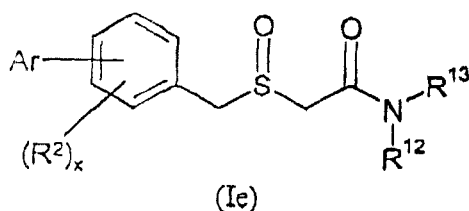
6. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位。

7. 式(Ib)所示的权利要求 1 的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

8. 式(Ie)所示的权利要求 1 的化合物：



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式，

其中：

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ；和 $S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $NR^{17}R^{18}$ 、NHOH、 NO_2 、CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和

$\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 NHOH 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{22}$ 、 SR^{22} 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_4 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基, 或

或者, R^{23} 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环;

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_4 烷基、和 C_1 - C_4 烷氧基; 和

x 为 0、1、2、3、或 4;

前提条件是,

(ii) 在 Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基、和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ -取代基的邻位或间位;

(iii)在 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的咪唑并吡啶时, Ar 位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位; 和

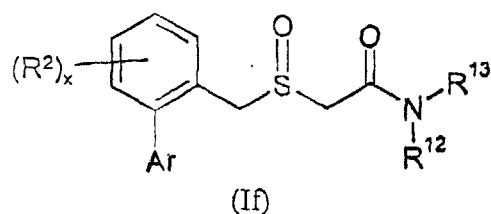
(v)在 Ar 位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位。

10. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_5 - C_{10} 环烯基, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位。

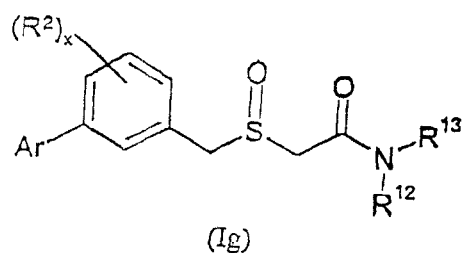
11. 权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子, 其中所述 5-14 元杂芳基选自苯并氧硫杂环己二烯基、喹啉基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧代)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噻烯, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上 -C(R^4)(R^5)-取代基的邻位或间位。

12. 式(If)所示的权利要求 8 的化合物:



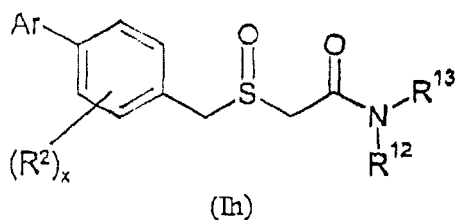
及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

13. 式(Ig)所示的权利要求 8 的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

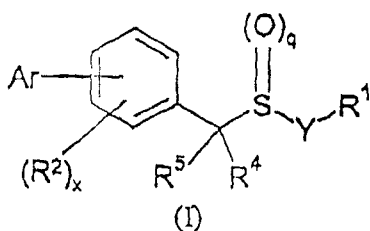
14. 式(Ih)所示的权利要求 8 的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式。

15. 式(Ie)所示的权利要求 8 的化合物, 其中 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基, 其中所述 Ar 基团位于核心苯环上-C(R^4)(R^5)-取代基的邻位。

16. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,
其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、或 S 的杂原子, 其中所述 5-10 元杂芳基选自

喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、
吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛
基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

Y 为被 0-1 个 R^{20A} 取代的 C_1 - C_3 亚烷基;

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、和 $C(=O)OR^{11}$;

R^2 选自 H、F、Cl、Br、 C_1 - C_4 烷氧基、CN、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷基;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚
丙二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 OR^{16} 、 OCF_3 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、
CN、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷
基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、
 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=O)R^{16}$ 、 $NHCO_2R^{16}$ 、
 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NHC(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ; $S(=O)R^{16}$; $S(=O)_2R^{16}$ 、和
 $NHS(=O)_2R^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚
丙二氧基;

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基;
和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的
 C_1 - C_6 烷基和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取
代的 3-7 元杂环;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10}
芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其
中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、
 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6

炔基、C₃-C₇环烷基、3-7元杂环烷基、被0-1个R²⁶取代的苯基、5或6元杂芳基、C₇-C₁₀芳基烷基、=O、C(=O)R²²、C(=O)OR²²、OC(=O)R²²、C(=O)NR²³R²⁴、NHC(=O)R²²、NHCO₂R²²、OC(=O)NR²³R²⁴、NHC(=S)R²²、SR²²；S(=O)R²²；和S(=O)₂R²²；

R^{20A}在每种情况中独立地选自F、Cl、OH、甲氧基、乙氧基、甲基、和乙基；

R²²在每种情况中独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、和C₆-C₁₀芳基；

R²³和R²⁴在每种情况中各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、和C₆-C₁₀芳基，或

或者，R²³和R²⁴与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环；

R²⁶在每种情况中独立地选自H、F、C₁-C₆烷基、和C₁-C₆烷氧基；

x为0、1、2、3、或4；和

q为1或2；

前提条件是，

(i)在Y为-CH₂-、Ar为被0-5个R³取代的苯基、和-C(R⁴)(R⁵)-为-CH(C₁-C₂烷基)-时，则Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位；

(ii)在Y为-CH₂-、R¹为H、C(=O)OR¹¹、或C(=O)NR¹²R¹³；Ar为被0-2个R³取代的苯基；和R³为H、F、Cl、Br、I、CH₃、OCH₃、SCH₃、CN、NO₂、或亚甲二氧基苯基时，则Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位；

(v)在Ar位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位并且Ar为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时，则Ar为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或1,3-二氢异氮杂茛基；

(vi)在Y为-CH₂-和Ar为被硝基、甲基、第二个甲基、和C(=O)OC₃H₇基团取代的吡啶基时，则R¹不是H；

(xiii)在q为1、Y为-CH₂-和-CH₂CH₂-、和Ar为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的吡咯基时，则R¹不是H；

(xv)在q为1、Y为-CH₂-、R⁴为H、R⁵为H、和Ar为在核心苯环

上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H; 和

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、Y 为-CH₂-、R⁴ 为 H、R⁵ 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位; 和

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位的苯基时, 则 R¹ 不是 H。

17. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物, 其中 q 为 1。

18. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-。

19. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; 和 R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³。

20. 式(I)所示的权利要求 16 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为-CH₂-、-CH(OCH₃)-、或-CH₂CH₂-; 和 R¹ 为 C(O)NH₂。

21. 权利要求 16 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位;

Ar 为被 0-5 个 R³ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-5 个 R³ 取代的 C₅₋₁₀ 环烯基; 或

被 0-5 个 R³ 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、或 2-苯并[1,4]二噁烯;

R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³;

及其可药用盐形式。

22. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1。

23. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基。

24. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基; 和 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

25. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基; 和 R^3 选自 F、Cl、和 Br。

26. 式(I)所示的权利要求 21 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基, R^3 选自 F、Cl、和 Br; 和 R^1 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

27. 权利要求 16 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位;

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基,

被 0-5 个 R^3 取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基; 或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基, 其中所述芳基、环烯基、和杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚砷酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、或 2-苯并[1,4]二噁烯;

R^1 为 H 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

及其可药用盐形式。

28. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物, 其中 q 为 1; 和 R^1 为

$C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

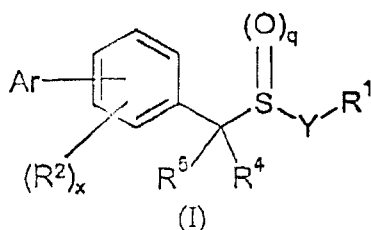
29. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物, 其中 q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基; 和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

30. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物, 其中 q 为 1; Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的苯基; Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$; 和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

31. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基, R^3 选自 F、Cl、和 Br; 和 R^1 为 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 。

32. 式(I)所示的权利要求 27 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、或 $-CH_2CH_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基, R^3 选自 F、Cl、和 Br; 和 R^1 为 $C(=O)NH_2$ 。

33. 式(I)所示的权利要求 1 的化合物 :



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,
其中:

Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^3 取代的 C_5-C_{10} 环烯基; 或

被 0-1 个 R^3 取代的 5-10 元杂芳基; 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃

基、苯并呋喃基、吡啶基、亚硒酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^1 选自 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;

R^2 选自 H、Cl、F、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、和丙基;

或者, 两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基;

R^3 选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、氰基、 OCF_3 、 NO_2 、OH、苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 、吗啉基、 OR^{16} 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 SR^{16} 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、和 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{16}$;

或者, 两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基;

R^4 为 H;

R^5 为 H;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、和被 0-1 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_3 烷基; 其中所述烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环; 其中所述 3-7 元杂环选自吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁基、哌啶基、和吡咯烷基;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、和乙基; 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成选自哌啶基、(4-氧代)-哌啶基和吗啉基的 3-7 元杂环;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、OH、CN、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、和吡咯烷基、 OR^{22} 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、和被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、和苯基;

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、甲基、乙基、丙基、甲氧基、和乙氧基;

x 为 0、1、或 2; 和

q 为 1 或 2;

前提条件是,

(ii)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^1 为 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; Ar 为被 0-2 个 R^3 取代的苯基; 和 R^3 为 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、CN、 NO_2 、或亚甲二氧基苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(v)在 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的间位并且 Ar 为通过氮原子连接于苯环的杂芳基时, 则 Ar 为吡咯基、吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、三唑基、或 1,3-二氢异氮杂茛基;

(vi)在 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 Ar 为被硝基、甲基、第二个甲基、和 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 基团取代的吡啶基时, 则 R^1 不是 H;

(xiii)在 q 为 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的吡咯基时, 则 R^1 不是 H;

(xv)在 q 为 1、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H;

(xvii)在 q 为 2 时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位或间位;

(xviii)在 q 为 2、Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 R^4 为 H、 R^5 为 H、和 Ar 为 1,2-(亚甲二氧基)-苯基时, 则 Ar 位于核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位; 和

(xix)在 q 为 2、和 Ar 为在核心苯环上 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ 取代基的邻位的苯基时, 则 R^1 不是 H。

34. 式(I)所示的权利要求 33 的化合物, 其中 q 为 1。

35. 权利要求 33 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的邻位;

Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-3 个 R³ 取代的 C₅-C₁₀ 环烯基; 或

被 0-1 个 R³ 取代的 5-10 元杂芳基; 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚硒酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

R¹ 为 C(=O)NR¹²R¹³;

及其可药用盐形式。

36. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1。

37. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基。

38. 式(I)所示的权利要求 35 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为-CH₂-; Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的苯基; 和 R³ 选自 F、Cl、和 Br。

39. 权利要求 33 的化合物, 其中:

Ar 基团位于核心苯环上-C(R⁴)(R⁵)-取代基的间位;

Ar 为被 0-3 个 R³ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-3 个 R³ 取代的 C₅-C₁₀ 环烯基; 或

被 0-1 个 R³ 取代的 5-10 元杂芳基; 其中所述芳基、环烯基、或杂芳基选自苯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、萘基、喹啉基、异噁唑基、噻吩基、苯并噻吩基、(1,1-二氧化)-苯并噻吩基、吲哚基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、亚硒酰基、1,3-二氢-异氮杂茛基、吡咯基、和 2-苯并[1,4]二噁烯;

R^1 为 H 或 $C(=O)NR^{12}R^{13}$;

及其可药用盐形式。

40. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1。

41. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1; 和 Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基。

42. 式(I)所示的权利要求 39 的化合物, 其中 q 为 1; Y 为 $-CH_2-$; Ar 为被 0-3 个 R^3 取代的苯基; 和 R^3 选自 F、Cl、和 Br。

43. 选自以下实施例的化合物:

	实施例 1;	实施例 2;	实施例 3;
实施例 4;	实施例 5;	实施例 6;	实施例 7;
实施例 8;	实施例 9;	实施例 10;	实施例 11;
实施例 12;	实施例 13;	实施例 14;	实施例 15;
实施例 16;	实施例 17;	实施例 18;	实施例 19;
实施例 20;	实施例 21;	实施例 22;	实施例 23;
实施例 24;	实施例 25;	实施例 26;	实施例 27;
实施例 28;	实施例 29;	实施例 30;	实施例 31;
实施例 32;	实施例 33;	实施例 34;	实施例 35;
实施例 36;	实施例 37;	实施例 38;	实施例 39;
实施例 40;	实施例 41;	实施例 42;	实施例 43;
实施例 44;	实施例 45;	实施例 46;	实施例 47;
实施例 48;	实施例 49;	实施例 50;	实施例 51;
实施例 52;	实施例 53;	实施例 54;	实施例 55;
实施例 56;	实施例 57;	实施例 58;	实施例 59;
实施例 60;	实施例 61;	实施例 62;	实施例 63;
实施例 64;	实施例 65;	实施例 66;	实施例 67;
实施例 68;	实施例 69;	实施例 70;	实施例 71;

实施例 72;	实施例 73;	实施例 74;	实施例 75;
实施例 76;	实施例 77;	实施例 78;	实施例 79;
实施例 80;	实施例 81;	实施例 82;	实施例 83;
实施例 84;	实施例 85;	实施例 86;	实施例 87;
实施例 88;	实施例 89;	实施例 90;	实施例 91;
实施例 92;	实施例 93;	实施例 94;	实施例 95;
实施例 96;	实施例 97;	实施例 98;	实施例 99;

实施例 100;	实施例 101;	实施例 102;	实施例 103;
实施例 104;	实施例 105;	实施例 106;	实施例 107;
实施例 108;	实施例 109;	实施例 110;	实施例 111;
实施例 112;	实施例 113;	实施例 114;	实施例 115;
实施例 116;	实施例 117;	实施例 118;	实施例 119;
实施例 120;	实施例 121;	实施例 122;	实施例 123;
实施例 124;	实施例 125;	实施例 126;	实施例 127;
实施例 128;	实施例 129;	实施例 130;	实施例 131;
实施例 132;	实施例 133;	实施例 134;	实施例 135;
实施例 136;	实施例 137;	实施例 138;	实施例 139;
实施例 140;	实施例 141;	实施例 142;	实施例 143;
实施例 144;	实施例 145;	实施例 146;	实施例 147;
实施例 148;	实施例 149;	实施例 150;	实施例 151;
实施例 152;	实施例 153;	实施例 154;	实施例 155;
实施例 156;	实施例 157;	实施例 158;	实施例 159;
实施例 160;	实施例 161;	实施例 162;	实施例 163;
实施例 164;	实施例 165;	实施例 166;	实施例 167;
实施例 168;	实施例 169;	实施例 170;	实施例 171;
实施例 172;	实施例 173;	实施例 174;	实施例 175;
实施例 176;	实施例 177;	实施例 178;	实施例 179;
实施例 180;	实施例 181;	实施例 182;	实施例 183;
实施例 184;	实施例 185;	实施例 186;	实施例 187;

实施例 188;	实施例 189;	实施例 190;	实施例 191;
实施例 192;	实施例 193;	实施例 194;	实施例 195;
实施例 196;	实施例 197;	实施例 198;	实施例 199;
实施例 200;	实施例 201;	实施例 202;	实施例 203;
实施例 204;	实施例 205;	实施例 206;	实施例 207;
实施例 208;	实施例 209;	实施例 210;	实施例 211;
实施例 212;	实施例 213;	实施例 214;	实施例 215;
实施例 216;	实施例 217;	实施例 218;	实施例 219;
实施例 220;	实施例 221;	实施例 222;	实施例 223;
实施例 224;	实施例 225;	实施例 226;	实施例 227;
实施例 228;	实施例 229;	实施例 230;	实施例 231;
实施例 232;	实施例 233;	实施例 234;	实施例 235;
实施例 236;	实施例 237;	实施例 238;	实施例 239;
实施例 240;	实施例 241;	实施例 242;	实施例 243;
实施例 244;	实施例 245;	实施例 246;	实施例 247;
实施例 248;	实施例 249;	实施例 250;	实施例 251;
实施例 252;	实施例 253;	实施例 254;	实施例 255;
实施例 256;	实施例 257;	实施例 258;	实施例 259;
实施例 260;	实施例 261;	实施例 262;	实施例 263;
实施例 264;	实施例 265;	实施例 266;	实施例 267;
实施例 268;	实施例 269;	实施例 270;	实施例 271;
实施例 272;	实施例 273;	实施例 274;	实施例 275;
实施例 276;	实施例 277;	实施例 278;	实施例 279;
实施例 280;	实施例 281;	实施例 282;	实施例 283;
实施例 284;	实施例 285;	实施例 286;	实施例 287;
实施例 288;	实施例 289;	实施例 290;	实施例 291;
实施例 292;	实施例 293;	实施例 294;	实施例 295;
实施例 296;	实施例 297;	实施例 298;	实施例 299;

实施例 300;	实施例 301;	实施例 302;	实施例 303;
实施例 304;	实施例 305;	实施例 306;	实施例 307;
实施例 308;	实施例 309;	实施例 310;	实施例 311;
实施例 312;	实施例 313;	实施例 314;	实施例 315;
实施例 316;	实施例 317;	实施例 318;	实施例 319;
实施例 320;	实施例 321;	实施例 322;	实施例 323;
实施例 324;	实施例 325;	实施例 326;	实施例 327;
实施例 328;	实施例 329;	实施例 330;	实施例 331;
实施例 332;	实施例 333;	实施例 334;	实施例 335;
实施例 336;	实施例 337;	实施例 338;	实施例 339;
实施例 340;	实施例 341;	实施例 342;	实施例 343;
实施例 344;	实施例 345;	实施例 346;	实施例 347;
实施例 348;	实施例 349;	实施例 350;	实施例 351;
实施例 352;	实施例 353;	实施例 354;	实施例 355;
实施例 356;	实施例 357;	实施例 358;	实施例 359;
实施例 360;	实施例 361;	实施例 362;	实施例 363;
实施例 364;	实施例 365;	实施例 366;	实施例 367;
实施例 368;	实施例 369;	实施例 370;	实施例 371;
实施例 372;	实施例 373;	实施例 374;	实施例 375;
实施例 376;	实施例 377;	实施例 378;	实施例 379;
实施例 380;	实施例 381;	实施例 382;	实施例 383;
实施例 384;	实施例 385;	实施例 386;	实施例 387;
实施例 388;	实施例 389;	实施例 390;	实施例 391;
实施例 392;	实施例 393;	实施例 394;	实施例 395;
实施例 396;	实施例 397;	实施例 398;	实施例 399;
实施例 400;	实施例 401;	实施例 402;	实施例 403;
实施例 404;	实施例 405;	实施例 406;	实施例 407;
实施例 408;	实施例 409;	实施例 410;	实施例 411;
实施例 412;	实施例 413;	实施例 414;	实施例 415;

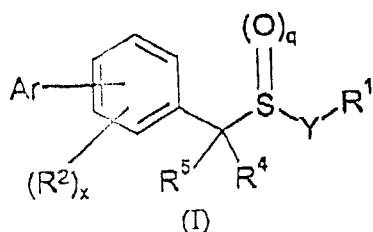
实施例 416; 实施例 417; 实施例 418; 实施例 419;
 实施例 420; 实施例 421; 实施例 422; 实施例 423;
 实施例 424; 实施例 425; 实施例 426; 实施例 427;
 实施例 428; 实施例 429; 实施例 430; 实施例 431;
 实施例 432; 实施例 433 和 实施例 434;
 及其可药用盐形式。

44. 选自以下实施例的化合物:

实施例 436; 实施例 437; 实施例 438; 实施例 439;
 实施例 440; 实施例 441; 实施例 442; 实施例 443;
 实施例 444; 实施例 445; 实施例 446; 和
 实施例 447;
 及其可药用盐形式。

45. 药用组合物, 其包括权利要求 1 到 44 的化合物和一种或多种可药用赋形剂。

46. 式(I)的化合物、式(I)的化合物的立体异构形式、式(I)的化合物的立体异构形式的混合物、或式(I)的化合物的可药用盐形式在生产药物中的应用, 所述药物用于治疗与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡; 帕金森氏病; 阿尔茨海默氏病; 注意力缺乏障碍; 注意力缺乏多动症; 抑郁症; 或疲劳:



及其立体异构形式、立体异构形式的混合物或可药用盐形式,
 其中:

Ar 为被 0-5 个 R^3 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-5 个 R^3 取代的 C_{5-10} 环烯基；或

被 0-5 个 R^3 取代的 5-14 元杂芳基，其中所述杂芳基包括一个、两个、或三个选自 N、O、S 或 Se 的杂原子；

Y 为被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_6 亚烷基；

被 0-3 个 R^{20A} 取代的 C_1-C_4 亚烷基- Z^1 -(C_1-C_4 亚烷基) $_n$ ；或

被 0-3 个 R^{20A} 取代的(C_1-C_4 亚烷基) $_m$ - Z^2 -(C_1-C_4 亚烷基) $_n$ ；

Z^1 为 O、 NR^{10} 、S、 $S(=O)$ 、或 $S(=O)_2$ ；

Z^2 为 $CR^{21}=CR^{21}$ 、 $C\equiv C$ 、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 5-10 元亚杂芳基；被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_3-C_6 亚环烷基；或被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-6 元亚杂环烷基；

R^1 选自 H、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})-NR^{12}R^{13}$ ，其中所述芳基被 0-3 个 R^{20} 取代； $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)OR^{11}$ 、 $OC(=O)R^{11}$ 、和 $NR^{21}S(=O)_2R^{11}$ ；

R^2 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ；和 $S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^2 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^3 选自 H、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、 OCF_3 、 OR^{25} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 CH_2OR^{16} 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7-C_{10} 芳基烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{16}$ 、 $OC(=O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{15}C(=S)R^{16}$ 、 SR^{16} ； $S(=O)R^{16}$ ； $S(=O)_2R^{16}$ 、和 $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$ ；

或者，两个 R^3 基团可合起来形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、或亚丙二氧基；

R^4 和 R^5 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、和 C_2-C_6 炔基；

或者, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环;

R^{10} 选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基; $C(=O)R^{14}$ 、 SR^{14} 、 $S(=O)R^{14}$ 、和 $S(=O)_2R^{14}$;

R^{11} 在每种情况中独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{12} 和 R^{13} 在每种情况中各自独立地选自 H、被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成被 0-3 个 R^{20} 取代的 3-7 元杂环;

R^{14} 在每种情况中独立地选自被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基; 和被 0-3 个 R^{20} 取代的 C_7 - C_{10} 芳基烷基;

R^{15} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{16} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{17} 和 R^{18} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、和 C_6 - C_{10} 芳基, 或

或者, R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环, 其中所述 3-7 元杂环被 0-2 个氧代基团取代;

R^{20} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 OR^{22} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基、5 或 6 元杂芳基、 C_7 - C_{10} 芳基烷基、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)OR^{22}$ 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ 、 SR^{22} 、 $S(=O)R^{22}$ 、和 $S(=O)_2R^{22}$;

R^{20A} 在每种情况中独立地选自 F、Cl、Br、OH、 OR^{22} 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、3-7 元杂环烷基、被 0-1 个 R^{26} 取代的苯基; 5 或 6 元杂芳基、和 C_7 - C_{10} 芳基烷基;

R^{21} 在每种情况中独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基;

R^{22} 在每种情况中独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、和 C_6 - C_{10} 芳基;

R^{23} 和 R^{24} 在每种情况中各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_6-C_{10} 芳基，或

或者， R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环；

R^{25} 在每种情况中独立地为氨基酸的除去羧基中的羟基之后的残基；

R^{26} 在每种情况中独立地选自 H、F、Cl、Br、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基；

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

x 为 0、1、2、3、或 4；和

q 为 0、1、和 2。

47. 权利要求 46 的应用，用于治疗与发作性睡病有关的嗜睡。

48. 权利要求 1-44 中一项的化合物在生产药物中的应用，所述药物用于治疗与发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停、或倒班工作睡眠障碍有关的嗜睡。

49. 治疗权利要求 1-44 中一项的化合物在生产药物中的应用，所述药物用于治疗帕金森氏病；阿尔茨海默氏病；注意力缺乏障碍；注意力缺乏多动症；抑郁；或与神经疾病或病症有关的疲劳。