



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114728177 B

(45) 授权公告日 2025.06.24

(21) 申请号 202080084476.1

(22) 申请日 2020.10.06

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114728177 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据  
62/911642 2019.10.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.06.06

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/054348 2020.10.06

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/071803 EN 2021.04.15

(73) 专利权人 D·E·萧尔研究有限责任公司  
地址 美国纽约州

(72) 发明人 F·焦尔达内托 M·O·詹森  
V·乔吉尼 R·J·斯诺

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

专利代理师 王颖煜 彭昶

(51) Int.Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 471/14 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102333782 A, 2012.01.25  
CN 107548396 A, 2018.01.05

审查员 肖宇彦

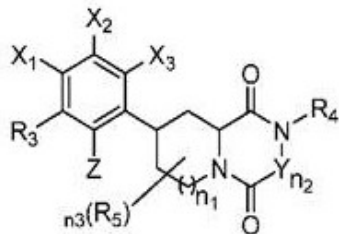
权利要求书13页 说明书68页

(54) 发明名称

作为Kv1.3钾Shaker通道阻滞剂的芳基杂二  
环化合物

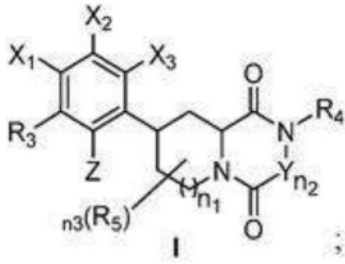
(57) 摘要

描述了式I的化合物0或其药学上可接受的  
盐,其中取代基如本文中定义。还描述了包括它  
们的药物组合物和使用它们的方法。



(I)

1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐,



其中

Y是C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

Z是OH;

X<sub>1</sub>是H、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基;

X<sub>2</sub>是卤素或C<sub>1-6</sub>烷基;

X<sub>3</sub>是卤素或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>2</sub>每次出现是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>杂烷基;

R<sub>3</sub>是H;

R<sub>4</sub>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、含有一个氮原子的3至10元单环环杂烷基或NH<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub>是H;

或者, R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成3至7元单环饱和杂环;

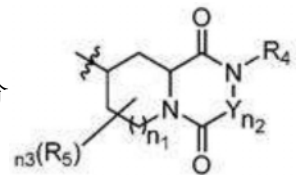
在适用时, R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>中的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基各自独立地且任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自卤素、OR<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OR<sub>6</sub>和N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, 在化合价允许的情况下, R<sub>6</sub>每次出现独立地是H或C<sub>1-6</sub>烷基;

n<sub>1</sub>是1;

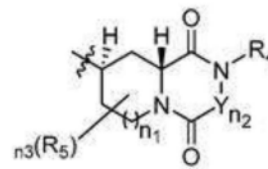
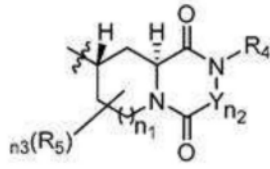
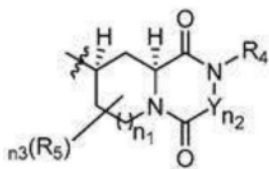
n<sub>2</sub>是1; 且

n<sub>3</sub>是0。

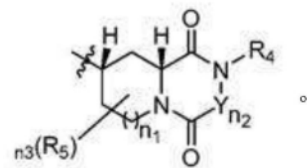
2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构部分



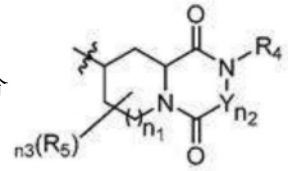
具有结构



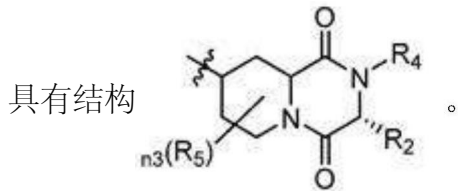
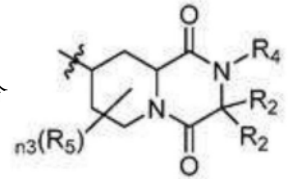
或



3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中结构部分



4. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中结构部分

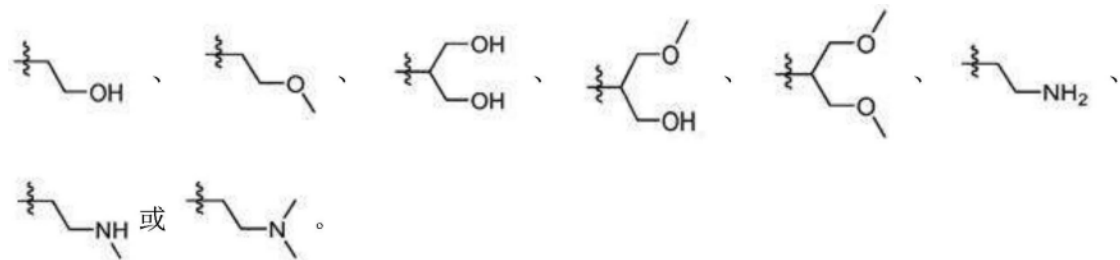


5. 权利要求1-4中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>中的至少一个是H、C<sub>1-6</sub>烷基。

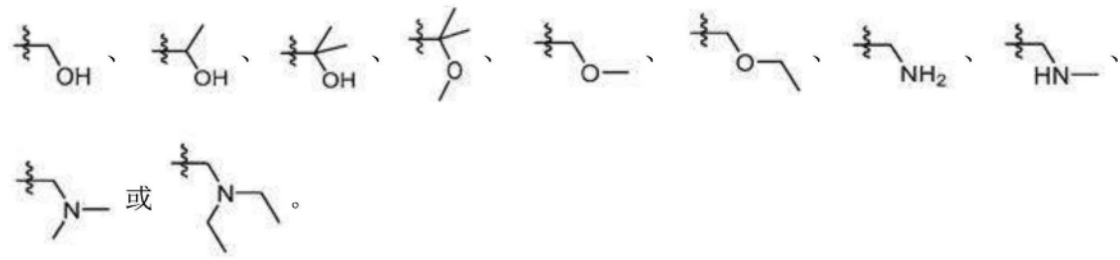
6. 权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>中的至少一个是H、Me、Et、n-Pr、iso-Pr、n-Bu、sec-Bu或tert-Bu。

7. 权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>中的至少一个是C<sub>1-6</sub>烷基,其各自任选地被一个或多个OH或NH<sub>2</sub>取代。

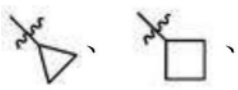
8. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>中的至少一个是

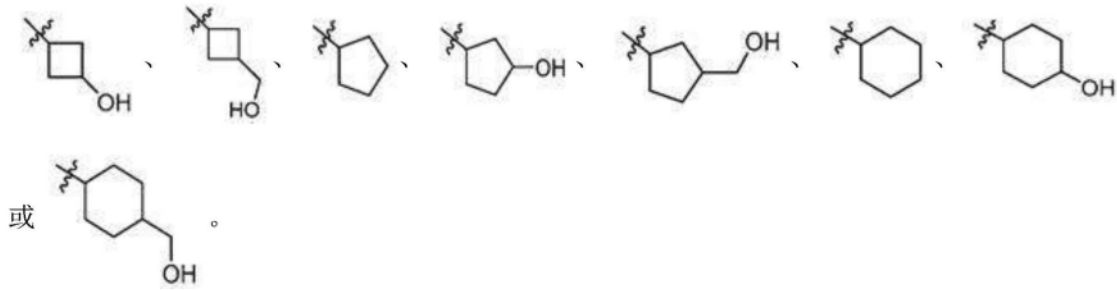


9. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>至少一次出现是Me、Et、

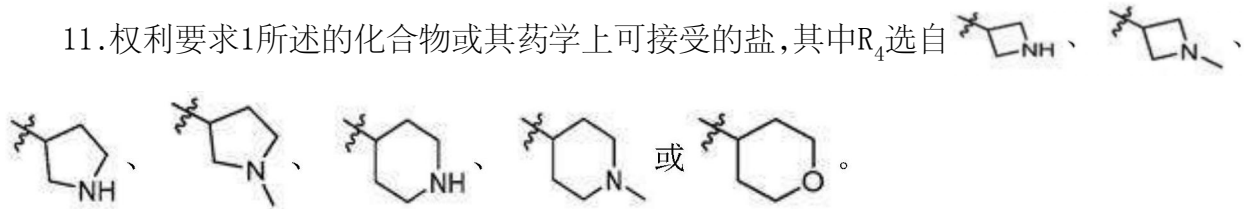


10. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>4</sub>选自



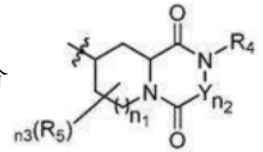


11. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>4</sub>选自

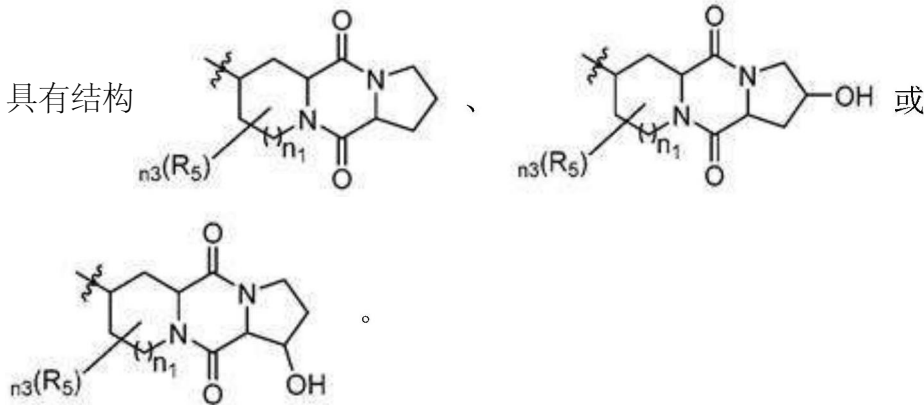


12. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成3至7元饱和单环杂环。

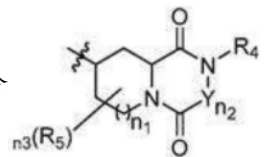
13. 权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中结构部分



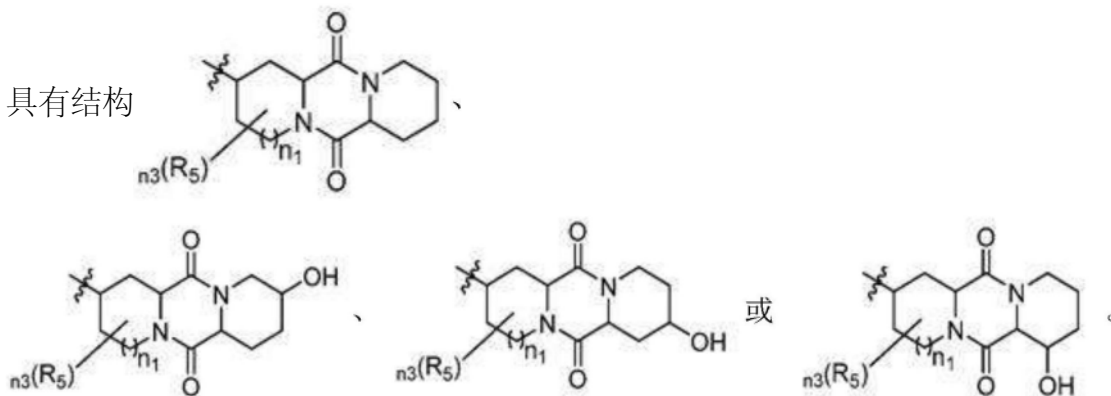
具有结构



14. 权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中结构部分



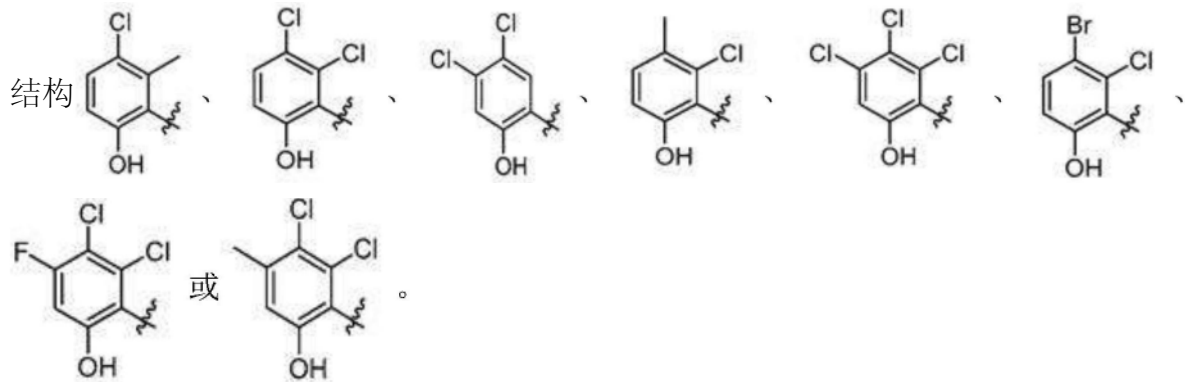
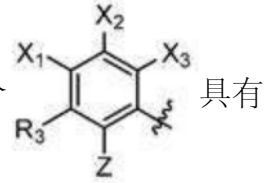
具有结构



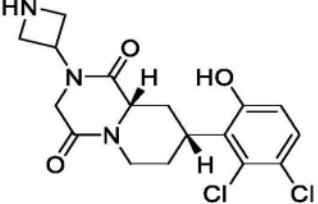
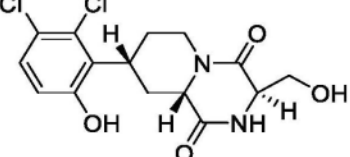
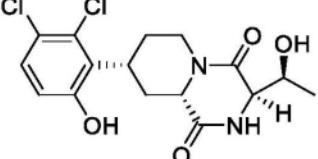
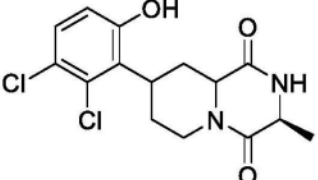
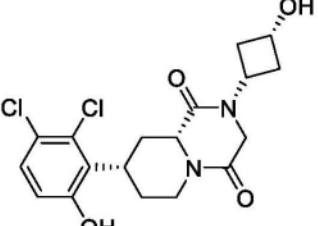
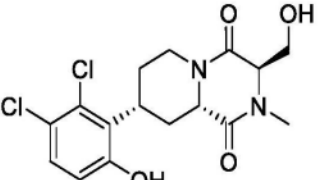
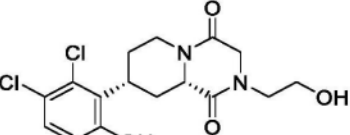
15. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>1</sub>是H、卤素或Me。

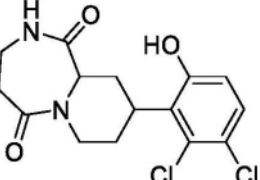
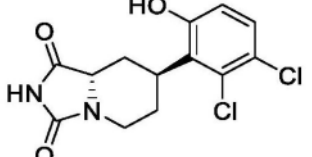
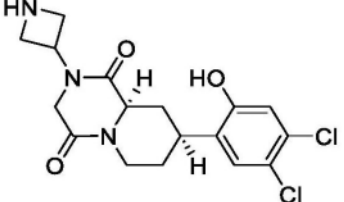
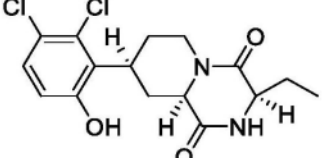
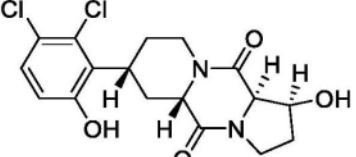
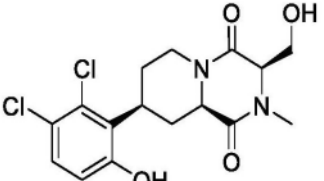
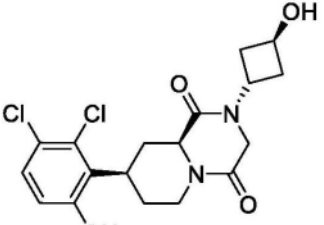
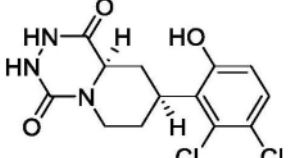
- 16. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>1</sub>是H或Cl。
- 17. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>2</sub>是H、F、Cl、Br、Me。
- 18. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>2</sub>是H或Cl。
- 19. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>是F、Cl、Br、Me。
- 20. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>是H或Cl。

21. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中结构部分

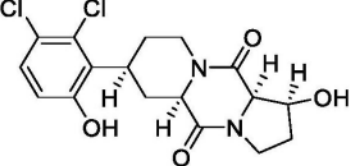
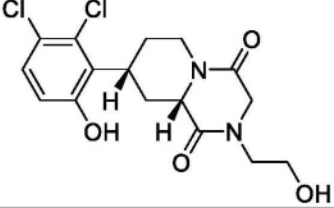
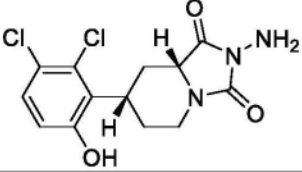
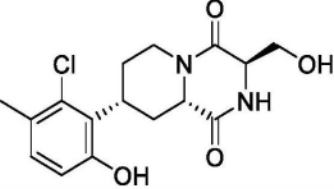
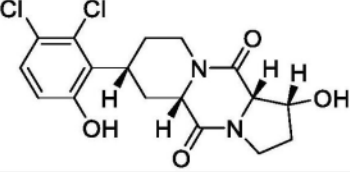
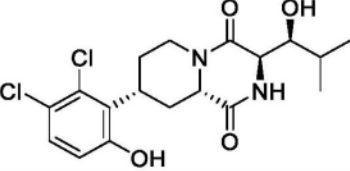
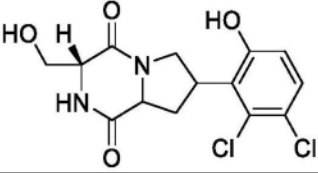
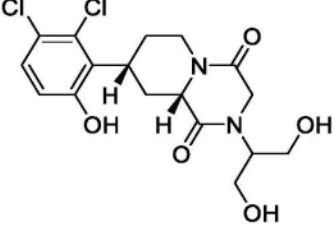
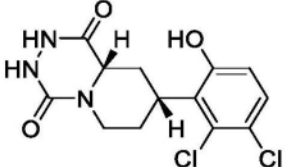


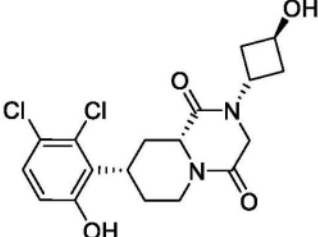
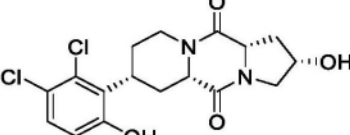
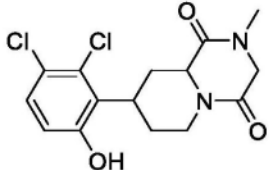
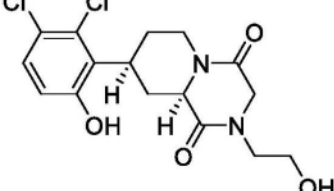
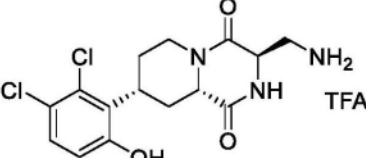
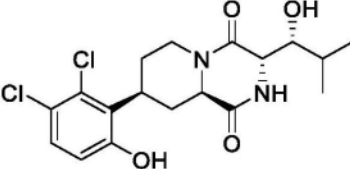
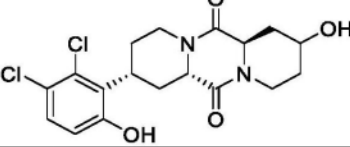
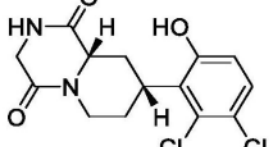
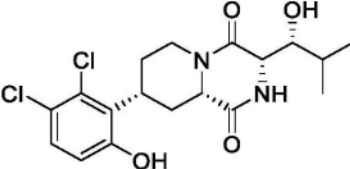
22. 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自如下表所示的化合物1-70:

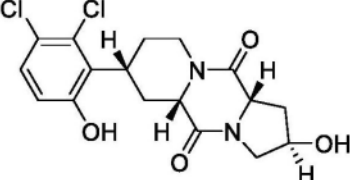
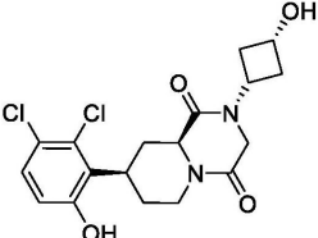
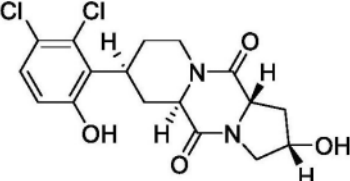
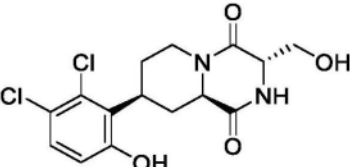
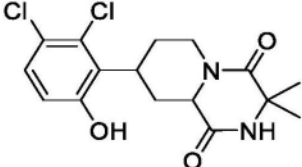
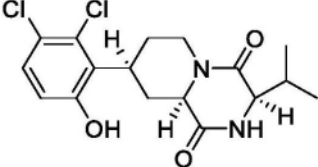
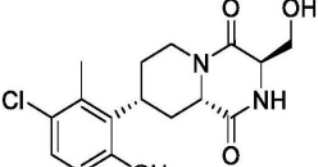
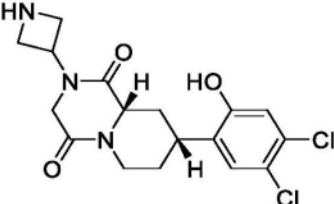
化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

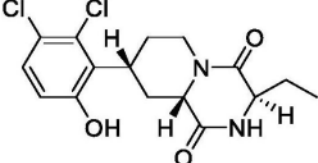
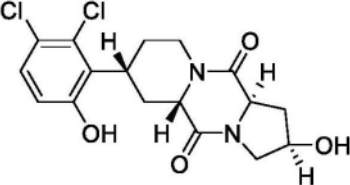
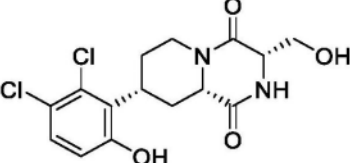
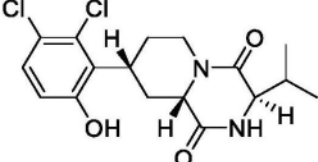
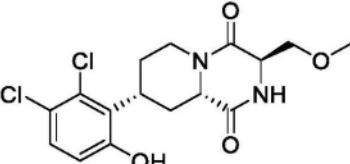
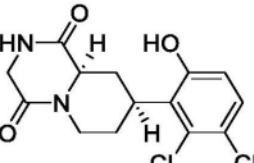
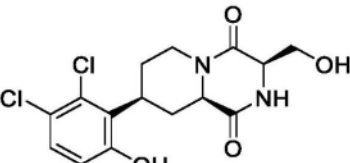
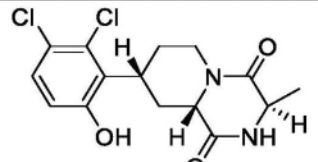
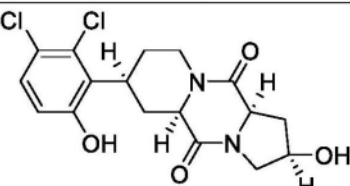
化合物编号	结构
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

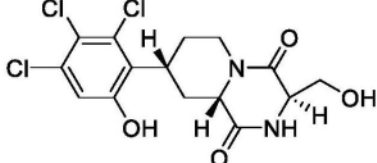
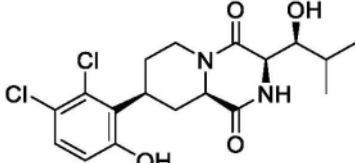
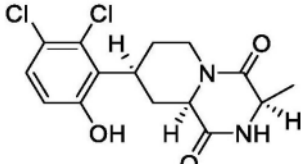
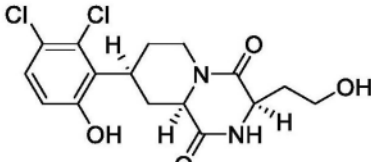
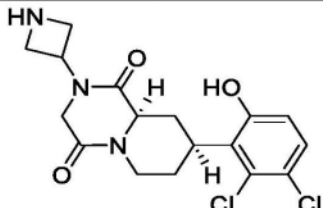
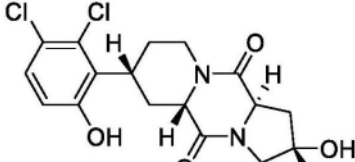
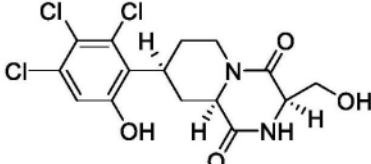
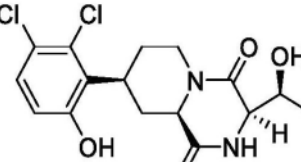
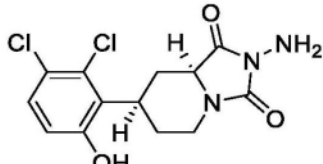
化合物编号	结构
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

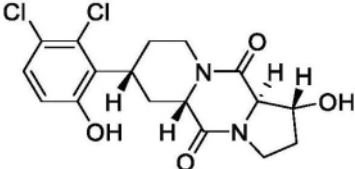
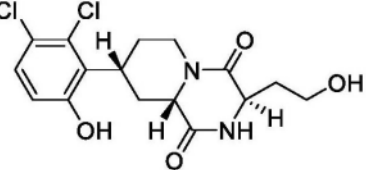
化合物编号	结构
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

化合物编号	结构
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

化合物编号	结构
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

化合物编号	结构
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

化合物编号	结构
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

化合物编号	结构
69	
70	

23. 药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1-22中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

24. 根据权利要求1-22中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物在制备用于在有此需要的哺乳动物物种中通过阻断Kv1.3钾通道治疗病况的药物中的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况选自癌症、移植排斥、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默氏病、炎症性皮肤病况、关节炎、炎症性神经病、炎症性肠病、银屑病、脊柱炎、牙周炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾脏疾病、肾炎和它们的组合。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况选自类风湿性关节炎、慢性肾衰竭和它们的组合。

27. 权利要求24-26中的任一项所述的用途,其中所述哺乳动物物种是人。

28. 根据权利要求1-22中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物在制备用于在有此需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的药物中的用途。

29. 权利要求28所述的用途,其中所述哺乳动物物种是人。

## 作为Kv1.3钾Shaker通道阻滞剂的芳基杂二环化合物

[0001] 本申请要求2019年10月7日提交的美国临时申请号62/911,642的权益和优先权,其全部内容通过引用以其整体并入本文。

[0002] 本专利公开内容含有受版权保护的材料。版权所有人反对以传真方式复制出现在美国专利商标局专利文件或记录中的专利文献或专利公开内容,但在其它方面保留任何和所有版权。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本文引用的所有文献通过引用以其整体并入本文。

### 发明领域

[0005] 本发明总体上涉及药物科学领域。更具体地,本发明涉及可作为钾通道阻滞剂用作药物的化合物和组合物。

[0006] 背景

[0007] 电压门控Kv1.3钾(K<sup>+</sup>)通道在淋巴细胞(T和B淋巴细胞)、中枢神经系统和其它组织中表达,并调节大量生理过程诸如神经递质释放、心率、胰岛素分泌和神经元兴奋性。Kv1.3通道可以调节膜电位,并从而间接影响人效应记忆性T细胞中的钙信号传递。效应记忆性T细胞是几种病况的介质,所述病况包括多发性硬化、I型糖尿病、银屑病、脊柱炎、牙周炎和类风湿性关节炎。在激活后,效应记忆性T细胞增加Kv1.3通道的表达。在人B细胞中,原初和早期记忆性B细胞在静止时表达少量的Kv1.3通道。相反,类别转换的记忆性B细胞表达大量的Kv1.3通道。此外,Kv1.3通道促进T-细胞受体介导的细胞活化、基因转录和增殖所需的钙稳态(Panyi, G., 等人, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569)。效应记忆性T细胞中的Kv1.3通道的阻断抑制如钙信号传递、细胞因子产生(干扰素- $\gamma$ 、白介素2)和细胞增殖等活性。

[0008] 自身免疫性疾病是由身体自身免疫系统攻击造成的组织损伤引起的一系列病症。这样的病症可能影响单个器官,如在多发性硬化和I型糖尿病中,或可能累及多个器官,如在类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的情况下。治疗通常是姑息性的,使用抗炎和免疫抑制药物,所述药物可能具有严重的副作用。对更有效疗法的需求已经导致寻找可以选择性地抑制效应记忆性T细胞功能的药物,所述效应记忆性T细胞功能已知与自身免疫性疾病的病因有关。这些抑制剂被认为能够在不损害保护性免疫应答的情况下改善自身免疫性疾病症状。效应记忆性T细胞(TEM)表达大量的Kv1.3通道,并依赖这些通道发挥其功能。在体内,Kv1.3通道阻滞剂麻痹在炎症部位处的TEM,并防止它们在发炎组织中重新激活。Kv1.3通道阻滞剂不影响在淋巴结内原初和中央记忆性T细胞的运动。通过选择性地阻断Kv1.3通道来抑制这些细胞的功能,为在最小副作用的情况下有效治疗自身免疫性疾病提供了可能性。

[0009] 多发性硬化(MS)是由对中枢神经系统(CNS)的自身免疫性损伤造成。症状包括肌无力和麻痹,其严重影响患者的生活质量。MS进展迅速且不可以预测,并最终导致死亡。Kv1.3通道也在来自MS患者的自体反应性效应记忆性T细胞中高度表达(Wulff H., 等人, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., 等人, 2005, *PNAS*, 11094-11099)。已经

使用Kv1.3通道阻滞剂成功治疗多发性硬化的动物模型。

[0010] 因此,作为选择性Kv1.3通道阻滞剂的化合物是作为免疫抑制剂或免疫系统调节剂的潜在治疗剂。Kv1.3通道也被认为是用于治疗肥胖和用于增强II型糖尿病患者中的外周胰岛素敏感性的治疗靶标。这些化合物还可以用于预防移植排斥和治疗免疫学(例如,自身免疫)病症和炎症性病症。

[0011] 肾小管间质纤维化是肾实质上的进行性结缔组织沉积,导致肾功能恶化并涉及慢性肾脏疾病、慢性肾衰竭、肾炎和肾小球炎症的病理学,并且是末期肾衰竭的常见病因。淋巴细胞中Kv1.3通道的过表达可以促进其增殖,导致慢性炎症和细胞免疫的过度刺激,它们涉及这些肾疾病的潜在病理学并且是肾小管间质纤维化的进展的促成因素。淋巴细胞Kv1.3通道电流的抑制会抑制肾脏淋巴细胞的增殖并改善肾纤维化的进展(Kazama I., 等人, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12)。

[0012] Kv1.3通道还在肠胃失调(gastroenterological disorder)中发挥作用,所述肠胃失调包括炎症性肠病(IBD)诸如溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病。UC是一种以过度的T细胞浸润和细胞因子产生为特征的慢性IBD。UC会损害生活质量,并会导致危及生命的并发症。已经将UC患者的发炎粘膜中CD4和CD8阳性T细胞中的高Kv1.3通道水平与活动性UC中促炎化合物的产生相关联。Kv1.3通道被认为充当疾病活性的标志物,且药理学阻断可能构成UC中一种新的免疫抑制策略。目前的UC治疗方案(包括皮质类固醇、水杨酸盐和抗-TNF- $\alpha$ 试剂)对于许多患者来说是不够的(Hansen L.K., 等人, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391)。克罗恩氏病是一种类型的IBD,其可能影响胃肠道的任何部位。克罗恩氏病被认为是由通常安全的细菌引发的由于T细胞驱动过程引起的肠道炎症的结果。因此,Kv1.3通道抑制可以用于治疗克罗恩氏病。

[0013] 除了T细胞外,Kv1.3通道也在小神经胶质细胞中表达,其中该通道涉及炎症性细胞因子和一氧化氮产生以及涉及小神经胶质细胞介导的神经元杀伤。在人类中,已经在阿尔茨海默氏病患者的额皮质的小神经胶质细胞中和多发性硬化脑损伤的CD68<sup>+</sup>细胞上发现了强Kv1.3通道表达。已表明,Kv1.3通道阻滞剂可能能够优先靶向有害的促炎小神经胶质细胞功能。Kv1.3通道在梗塞的啮齿动物和人脑中的活化小神经胶质细胞上表达。从梗塞的脑半球急性分离的小神经胶质细胞中观察到比从中风的小鼠模型的对侧脑半球分离的小神经胶质细胞中更高的Kv1.3通道电流密度(Chen Y.J., 等人, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161)。

[0014] Kv1.3通道的表达在人阿尔茨海默氏病脑的小神经胶质细胞中升高,表明Kv1.3通道是阿尔茨海默氏病中的病理学上有关的小神经胶质细胞靶标(Rangaraju S., 等人, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808)。可溶性A $\beta$ 0增强小神经胶质细胞Kv1.3通道活性。A $\beta$ 0诱导的小神经胶质细胞促炎活化和神经毒性需要Kv1.3通道。Kv1.3通道表达/活性在转基因阿尔茨海默氏病动物和人阿尔茨海默氏病脑中上调。小神经胶质细胞Kv1.3通道的药理学靶向可以在APP/PS1小鼠中影响海马突触可塑性并减少淀粉样沉积。因此,Kv1.3通道可能是阿尔茨海默氏病的治疗靶标。

[0015] Kv1.3通道阻滞剂也可以用于改善心血管病症(诸如缺血性中风)的病理,其中活化的小神经胶质细胞显著促进梗塞的二次扩大。

[0016] Kv1.3通道表达与控制多种细胞类型的增殖、细胞凋亡和细胞存活有关。这些过程

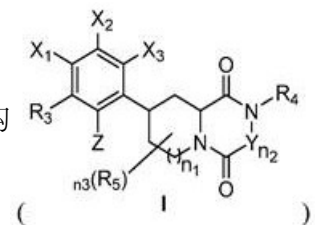
对于癌症进展是至关重要的。在该背景下,位于线粒体内膜中的Kv1.3通道可以与细胞凋亡调节剂Bax相互作用(Serrano-Albarras, A., 等人, 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105)。因此,Kv1.3通道的抑制剂可以用作抗癌剂。

[0017] 已知来自蜘蛛、蝎子和海葵的许多具有多个二硫键的肽毒素会阻断Kv1.3通道。已经开发了一些选择性的、有效的Kv1.3通道的肽抑制剂。含有非天然氨基酸(shk-186)的海葵(stichodactyla)毒素(shk)的合成衍生物是最先进的肽毒素。Shk已在临床前模型中表现出效力,且目前正处于治疗银屑病的I期临床试验中。Shk可以抑制TEM细胞的增殖,在多发硬化化的动物模型中产生改善的状况。不幸的是,Shk也结合在CNS和心脏中发现的密切相关的Kvi通道亚型。需要Kv1.3通道选择性抑制剂,以避免潜在的心脏和神经毒性。此外,小肽如shk-186在施用后迅速从体内清除,产生短的循环半衰期,频繁的施用事件。因此,需要开发用于治疗慢性炎症性疾病的长效、选择性Kv1.3通道抑制剂。

[0018] 因此,仍然需要开发新的Kv1.3通道阻滞剂作为药用试剂(pharmaceutical agent)。

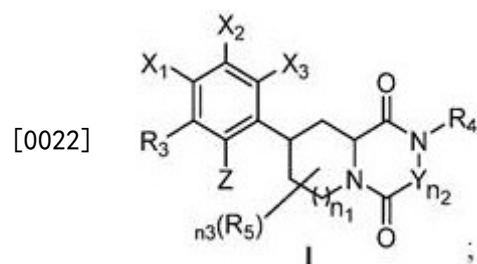
[0019] 发明概述

[0020] 在一个方面,描述了可用作钾通道阻滞剂的具有式I的结构



的化合物,其中在本文中定义了各种取代基。本文描述的式I的化合物可以阻断Kv1.3钾(K<sup>+</sup>)通道并用于治疗多种疾病病况。本文还描述了合成这些化合物的方法。本文所述的药物组合物和使用这些组合物的方法可用于在体外和体内治疗病况。这样的化合物、药物组合物 and 治疗方法具有许多临床应用,包括作为药学上活性的试剂和用于治疗癌症、免疫学病症、CNS病症、炎症性病症、肠胃失调、代谢病症、心血管病症、肾脏疾病或其组合的方法。

[0021] 在一个方面,描述了式I的化合物或其药学上可接受的盐,



[0023] 其中

[0024] Y每次出现独立地是C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>或NR<sub>1</sub>;

[0025] Z是OR<sub>a</sub>;

[0026] X<sub>1</sub>是H、卤素或烷基;

[0027] X<sub>2</sub>是H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

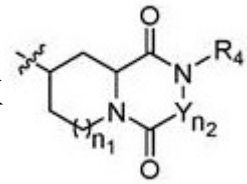
[0028] X<sub>3</sub>是H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

[0029] 或者,X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>和它们所连接的碳原子一起形成任选地被取代的5-或6-元芳基;

[0030] 或者,X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>和它们所连接的碳原子一起形成任选地被取代的5-或6-元芳基;

- [0031] R<sub>1</sub>每次出现是H、烷基、环烷基、杂烷基或环杂烷基；
- [0032] R<sub>2</sub>每次出现是H、烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基或NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>；
- [0033] R<sub>3</sub>是H、烷基或卤素；
- [0034] R<sub>4</sub>是H、烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基或NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>；

[0035] R<sub>5</sub>每次出现是H、卤素、OR<sub>6</sub>或烷基，其中每个R<sub>5</sub>可以连接至

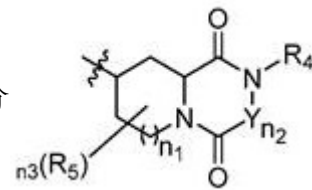


的碳

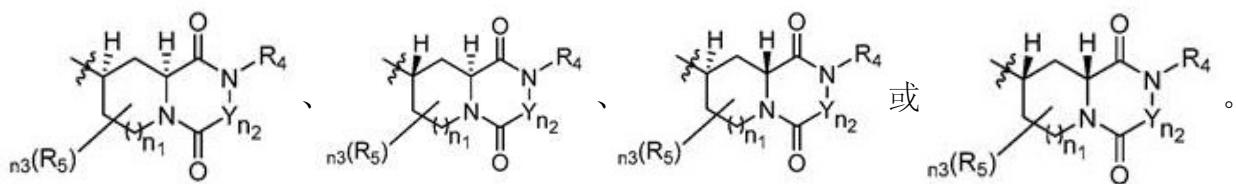
环原子中的任一个；

- [0036] 或者，R<sub>1</sub>和R<sub>4</sub>和它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环；
- [0037] 或者，R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成任选地被取代的杂环；
- [0038] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>每次出现独立地是H、烷基、烯基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基；或者，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环，所述杂环包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子；
- [0039] 在适用时，在X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>a</sub>或R<sub>b</sub>中的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、杂环、芳基和杂芳基各自独立地且任选地被1-4个取代基取代，所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、卤素、CN、OR<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OR<sub>6</sub>、N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、(C=O)R<sub>6</sub>、(C=O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>6</sub>、(C=O)R<sub>6</sub>和氧代，在化合价允许的情况下；
- [0040] R<sub>6</sub>每次出现独立地是H、烷基或任选地被烷基取代的杂环；或者，两个R<sub>6</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环，所述杂环任选地被烷基取代且包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子；
- [0041] n<sub>1</sub>是0-1的整数；
- [0042] n<sub>2</sub>是0-2的整数；且
- [0043] n<sub>3</sub>是0-2的整数。

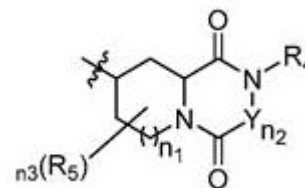
[0044] 在本文描述的实施方案中的任一个中，结构部分



具有结构



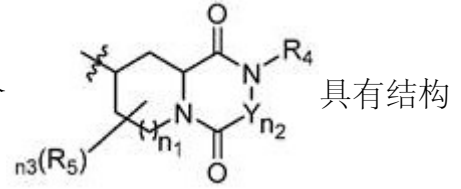
[0045] 在本文描述的实施方案中的任一个中，结构部分



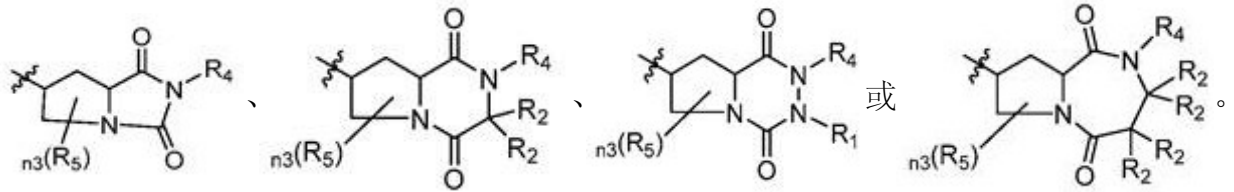
具有结构



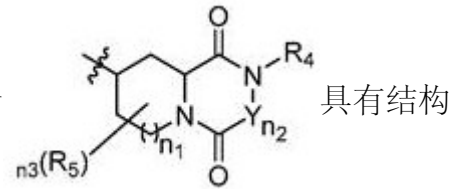
[0046] 在本文描述的实施方案中的任一个中,结构部分



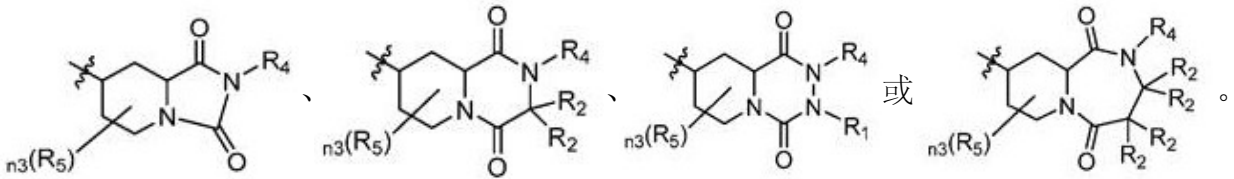
具有结构



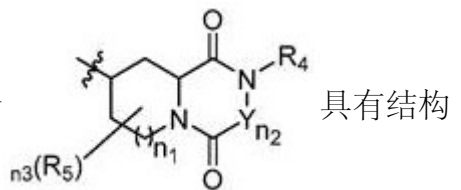
[0047] 在本文描述的实施方案中的任一个中,结构部分



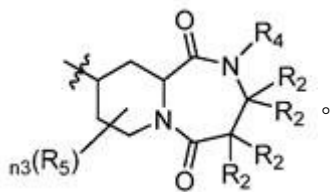
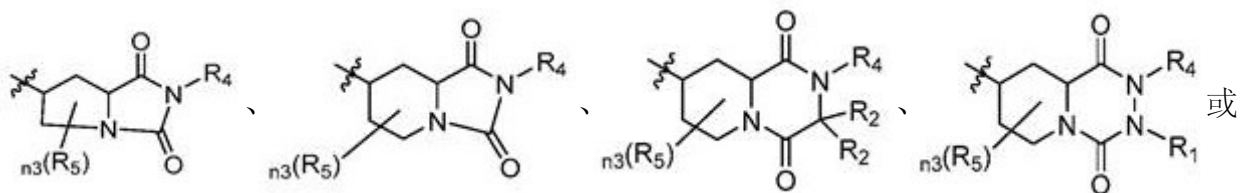
具有结构



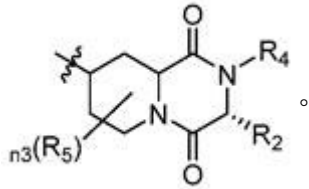
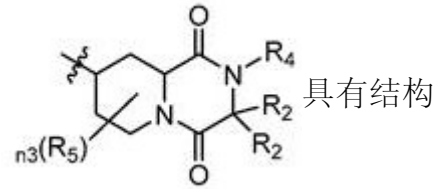
[0048] 在本文描述的实施方案中的任一个中,结构部分



具有结构



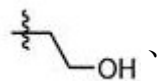
[0049] 在本文描述的实施方案中的任一个中,结构部分

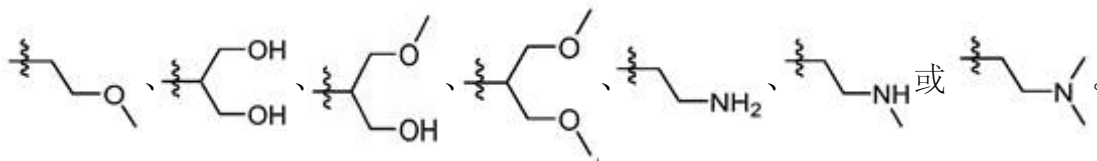




[0050] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是H、烷基或环烷基。

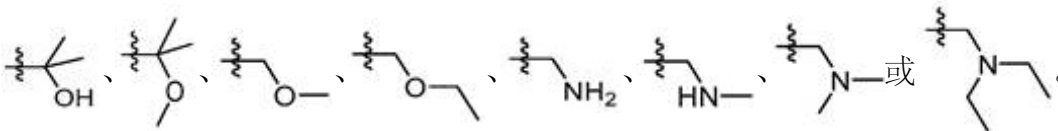
[0051] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是H、Me、Et、*n*-Pr、*iso*-Pr、*n*-Bu、*sec*-Bu或*tert*-Bu。



[0052] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是烷基或环烷基,其各自任选地被一个或多个 $OR_6$ 、 $N(R_6)_2$ 或 $-(CH_2)_{1-2}OR_6$ 取代。

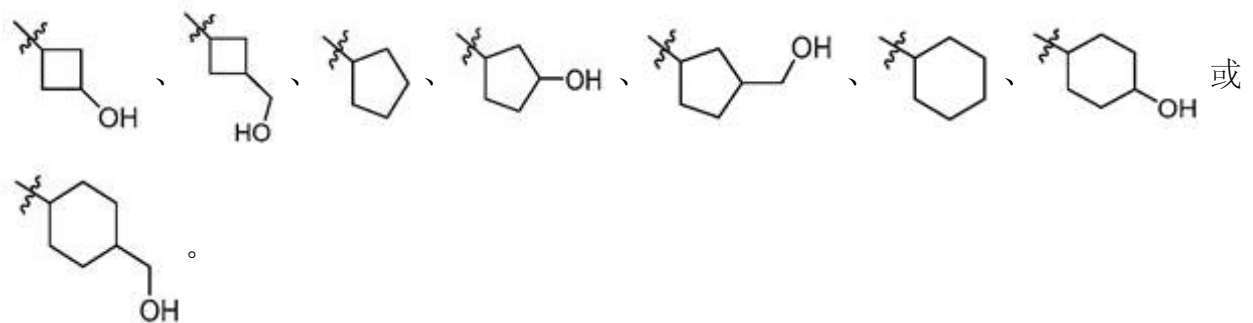
[0053] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是 



[0054] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_2$ 至少一次出现是Me、Et、、



[0055] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是 、



[0056] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是杂烷基或环杂烷基。

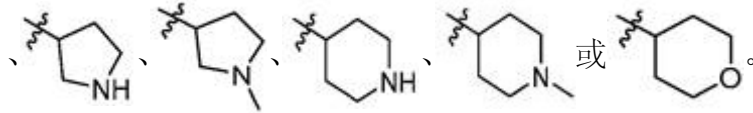
[0057] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是 $NR_aR_b$ 。

[0058] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地是H、烷基或环烷基。

[0059] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是 $NH_2$ 、 $NHMe$ 或 $NHMe_2$ 。

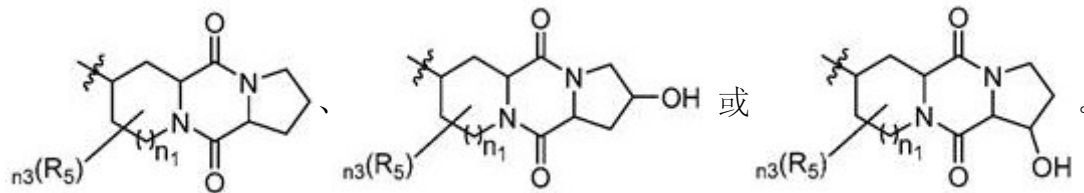
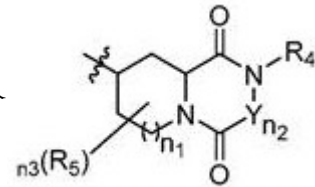
[0060] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是任选地被一个或多个烷基取代的环杂烷基。

[0061] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_2$ 和 $R_4$ 中的至少一个是

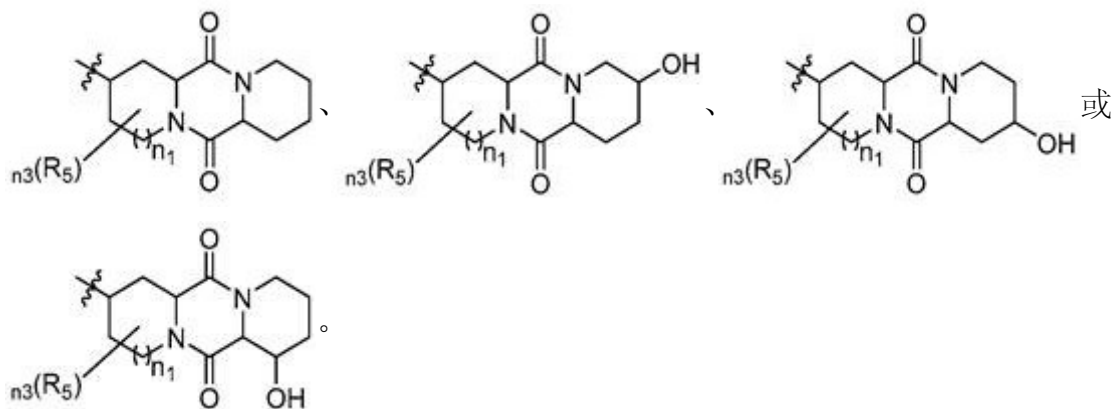
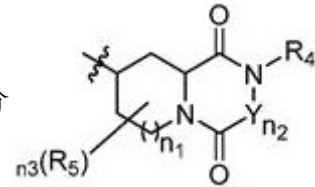


[0062] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_1$ 和 $R_4$ 和它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环;或其中 $R_2$ 和 $R_4$ 分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成任选地被取代的杂环。

[0063] 在本文描述的实施方案中的任一个中, 结构部分



[0064] 在本文描述的实施方案中的任一个中, 结构部分



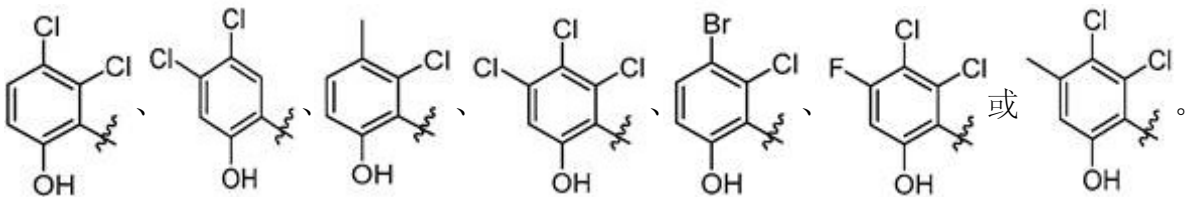
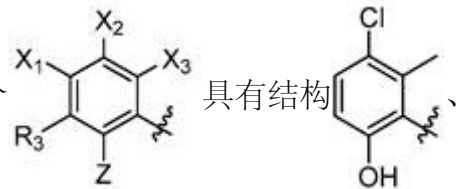
[0065] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_5$ 至少一次出现是H或烷基。

[0066] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_5$ 至少一次出现是卤素或OH。

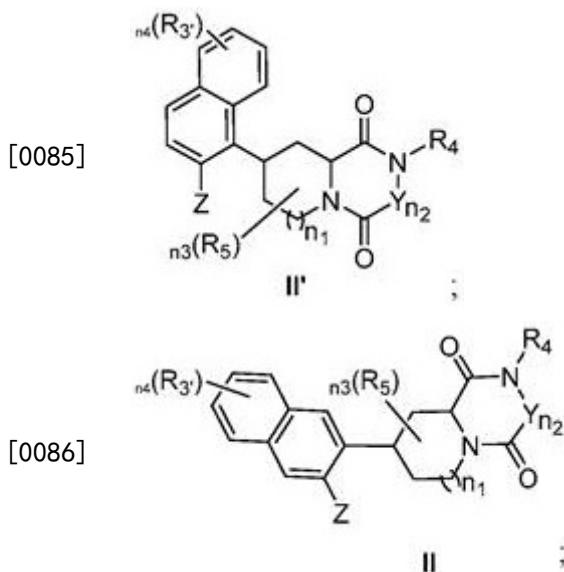
[0067] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $n_3$ 是0或1。

- [0068] 在本文描述的实施方案中的任一个中,Z是OH、OMe、OEt、OPr或OBu。
- [0069] 在本文描述的实施方案中的任一个中,Z是OH或OMe。
- [0070] 在本文描述的实施方案中的任一个中,Z是OH。
- [0071] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>1</sub>是H、卤素或Me。
- [0072] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>1</sub>是H或Cl。
- [0073] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>2</sub>是H、卤素、氟代烷基或烷基。
- [0074] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>2</sub>是H、F、Cl、Br、Me、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>Cl或CF<sub>3</sub>。
- [0075] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>2</sub>是H或Cl。
- [0076] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>3</sub>是H、卤素、氟代烷基或烷基。
- [0077] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>3</sub>是H、F、Cl、Br、Me、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>Cl或CF<sub>3</sub>。
- [0078] 在本文描述的实施方案中的任一个中,X<sub>3</sub>是H或Cl。
- [0079] 在本文描述的实施方案中的任一个中,R<sub>3</sub>是H、Me、Et、Pr、F、Cl或Br。
- [0080] 在本文描述的实施方案中的任一个中,R<sub>3</sub>是H。
- [0081] 在本文描述的实施方案中的任一个中,R<sub>3</sub>是Me、Et或Pr。
- [0082] 在本文描述的实施方案中的任一个中,R<sub>3</sub>是F、Cl或Br。

[0083] 在本文描述的实施方案中的任一个中,结构部分



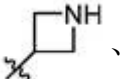
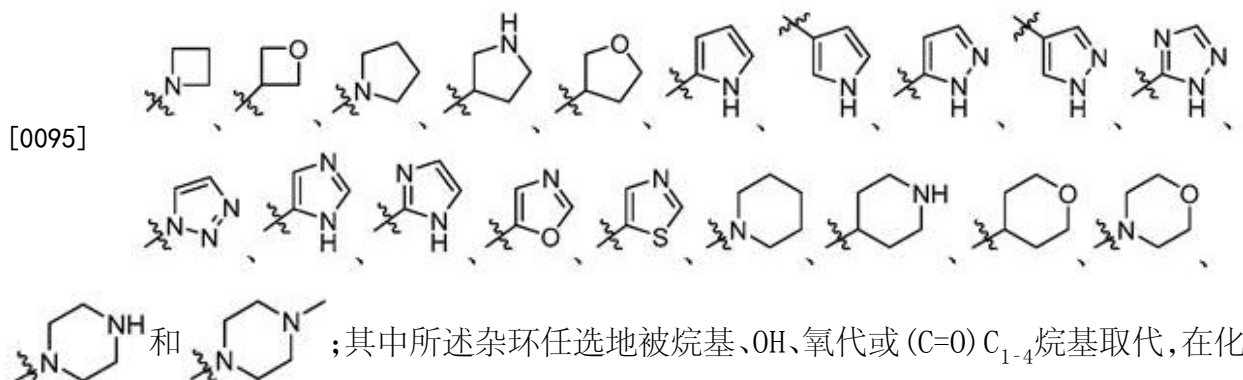
[0084] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物具有式II' 或II的结构:



[0087] 其中R<sub>3</sub> 独立地是H、卤素或烷基;且

- [0088]  $n_4$ 是0-3的整数。
- [0089] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $n_4$ 是0、1或2。
- [0090] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $n_4$ 是0。
- [0091] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_3$ 是H或烷基。
- [0092] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_3$ 是卤素。
- [0093] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_a$ 或 $R_b$ 至少一次出现独立地是H、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基。
- [0094] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_a$ 或 $R_b$ 至少一次出现独立地是H、Me、Et、Pr

或选自下列的杂环:

[0096] 在本文描述的实施方案中的任一个中, $R_a$ 和 $R_b$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环,所述杂环包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子。

[0097] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物选自如在表1中所示的化合物1-70。

[0098] 在另一个方面,描述了药物组合物,其包括至少一种根据本文描述的实施方案中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0099] 在另一个方面,描述了在有此需要的哺乳动物物种中治疗病况的方法,其包括给所述哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种根据本文描述的实施方案中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述病况选自癌症、免疫学病症、中枢神经系统病症、炎症性病症、肠胃失调、代谢病症、心血管病症和肾脏疾病。

[0100] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述免疫学病症是移植排斥或自身免疫性疾病。

[0101] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮或I型糖尿病。

[0102] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述中枢神经系统病症是阿尔茨海默氏病。

[0103] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述炎症性病症是炎症性皮肤病况、关节炎、银屑病、脊柱炎、牙周炎或炎症性神经病。

[0104] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述肠胃失调是炎症性肠病。

[0105] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述代谢病症是肥胖或II型糖尿病。

[0106] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述心血管病症是缺血性中风。

[0107] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述肾脏疾病是慢性肾脏疾病、肾炎或慢性肾衰竭。

[0108] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述病况选自癌症、移植排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默氏病、炎症性皮肤病况、炎症性神经病、银屑病、脊柱炎、牙周炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾脏疾病、肾炎、慢性肾衰竭及其组合。

[0109] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述哺乳动物物种是人。

[0110] 在另一个方面,描述了在有此需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的方法,其包括给所述哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种根据本文描述的实施方案中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐。

[0111] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述哺乳动物物种是人。

[0112] 本文公开的实施方案中的任一个可以适当地与本文公开的任何其它实施方案进行组合。本文公开的实施方案中的任一个与本文公开的任何其它实施方案的组合明确地被考虑在内。具体地,一个取代基的一个或多个实施方案的选择可以适当地与任何其它取代基的一个或多个特定实施方案的选择进行组合。这样的组合可以在本文描述的应用的任何一个或多个实施方案或本文描述的任何式中进行。

[0113] 发明详述

[0114] 定义

[0115] 下面是在本说明书中使用的术语的定义。除非另外指出,否则为本文的基团或术语提供的初始定义适用于贯穿本说明书单独地或作为另一基团的组成部分的基团或术语。除非另有定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解相同含义。

[0116] 术语“烷基”和“烷(alk)”是指含有1至12个碳原子、优选1至6个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基。示例性的“烷基”基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”是指含有1至4个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基,诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。“被取代的烷基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的烷基。示例性的取代基包括,但不限于,以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如CF<sub>3</sub>或带有CCl<sub>3</sub>的烷基)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>或NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>,其中R<sub>a</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>与它们所键合的N一起任选地形成杂环,且R<sub>e</sub>每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在某些实施方案中,基团诸如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本

身可以任选地被取代。

[0117] 术语“杂烷基”是指直链或支链烷基,其优选在链中具有2至12个碳、更优选2至10个碳,其中一个或多个已被选自S、O、P和N的杂原子替换。示例性的杂烷基包括、但不限于烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、烷基硫化物等。所述基团可以是末端基团或桥连基团。

[0118] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这样的基团包括乙烯基或烯丙基。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”是指含有2至6个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基,诸如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、2-甲基(E)-丁-2-烯基、2-甲基(Z)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-3-烯基和(E)-己-1,3-二烯基。“被取代的烯基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的烯基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素、烷基、卤代烷基(即,带有单个卤素取代基或多个卤素取代基诸如CF<sub>3</sub>或CCl<sub>3</sub>的烷基)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>或NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>,其中R<sub>a</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且R<sub>e</sub>每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。

[0119] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的基团包括乙炔基。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”是指含有2至6个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基,诸如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。“被取代的炔基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的炔基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如CF<sub>3</sub>或带有CCl<sub>3</sub>的烷基)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>或NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>,其中R<sub>a</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且R<sub>e</sub>每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。

[0120] 术语“环烷基”是指含有1至4个环和每个环3至8个碳的完全饱和环状烃基。“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。“被取代的环烷基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的环烷基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如CF<sub>3</sub>或带有CCl<sub>3</sub>的烷基)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、环

烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ，其中 $R_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基； $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且 $R_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环境基、螺连接的环境基、螺连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环境基、稠合的环境基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述环境基、环境基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0121] 术语“杂环烷基”或“环杂烷基”是指饱和的或部分饱和的单环、二环或多环环，其在至少一个环中含有至少一个选自氮、硫和氧的杂原子，优选1至3个杂原子。每个环优选地是3至10元，更优选地4至7元。合适的杂环烷基取代基的例子包括、但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷和1,4-氧杂硫杂环庚烷。所述基团可以是末端基团或桥连基团。

[0122] 术语“环烯基”是指含有1至4个环和每个环3至8个碳的部分不饱和环状烃基。示例性的这样的基团包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。“被取代的环烯基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的环烯基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素（例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如 $CF_3$ 或带有 $CCl_3$ 的烷基）、氰基、硝基、氧代（即， $=O$ ）、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ，其中 $R_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基； $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且 $R_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环境基、螺连接的环境基、螺连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环境基、稠合的环境基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述环境基、环境基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0123] 术语“芳基”是指具有1至5个芳族环的环状芳族烃基，特别是单环或二环基团诸如苯基、联苯基或萘基。在含有两个或更多个芳族环（二环等）的情况下，芳基的芳族环可以连接在单个点（例如，联苯基）或稠合（例如，萘基、菲基等）。术语“稠合的芳族环”是指具有两个或更多个芳族环的分子结构，其中两个邻近的芳族环具有两个共同的碳原子。“被取代的芳基”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至3个取代基取代的芳基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素（例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如 $CF_3$ 或带有 $CCl_3$ 的烷基）、氰基、硝基、氧代（即， $=O$ ）、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ，其中 $R_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基； $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且 $R_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环境基、螺连接的环境基、螺连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环境基、稠合的环境基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述环境基、环境基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

$O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ，其中 $R_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基； $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且 $R_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括稠合的环状基团，特别是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0124] 术语“联芳基”是指通过单键连接的两个芳基。术语“联杂芳基”是指通过单键连接的两个杂芳基。类似地，术语“杂芳基-芳基”是指通过单键连接的杂芳基和芳基，且术语“芳基-杂芳基”是指通过单键连接的芳基和杂芳基。在某些实施方案中，使用杂芳基和/或芳基环中的环原子的数目说明取代基中芳基或杂芳基环的大小。例如，5,6-杂芳基-芳基是指其中5-元杂芳基连接至6-元芳基的取代基。可以类似地说明其它组合和环大小。

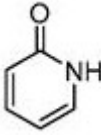
[0125] 术语“碳环”是指含有1至4个环和每个环3至8个碳的完全饱和的或部分饱和的环状烃基，或具有1至5个芳族环的环状芳族烃基，特别是单环或二环基团诸如苯基、联苯基或萘基。术语“碳环”涵盖在上文中定义的环境基、环烯基、环炔基和芳基。术语“被取代的碳环”是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的碳环基团。示例性的取代基包括、但不限于上文关于被取代的环烷基、被取代的环烯基、被取代的环炔基和被取代的芳基描述的那些。示例性的取代基也包括在任何可用的连接点处的螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

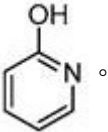
[0126] 术语“杂环”和“杂环的”是指完全饱和的、或部分或完全不饱和的(包括芳族(即，“杂芳基”))环状基团(例如，3至7元单环、7至11元二环或8至16元三环环系统)，其在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。杂环基团的每个环可以独立地是饱和的、或部分或完全不饱和的。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化，且所述氮杂原子可以任选地被季铵化。(术语“杂芳基鎓”是指带有季氮原子且因而带有正电荷的杂芳基)。杂环基团可以在环或环系统的任何杂原子或碳原子处连接至分子的其余部分。示例性的单环杂环基团包括氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷酮基(oxopyrrolodiny1)、2-氧代氮杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、六氢二氮杂环庚三烯基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的二环杂环基团包括吡啶基、吡啶啉基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、二氢-2H-苯并[b][1,4]噻吩、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、二氢苯

并[d]噁唑、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(诸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(诸如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、三嗪基氮杂环庚三烯基、四氢喹啉基等。示例性的三环杂环基团包括咪唑基、苯并咪唑基(benzidolyl)、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0127] “被取代的杂环”和“被取代的杂环的”(诸如“被取代的杂芳基”)是指在任何可用的连接点处被一个或多个取代基、优选1至4个取代基取代的杂环或杂环基团。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即, $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,其中 $\text{R}_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且 $\text{R}_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括在任何可用的连接点处的螺连接的或稠合的环状取代基,特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中前述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0128] 术语“氧代”是指  $\frac{\text{O}}{\text{C}}$  取代基,其可以连接至在碳环或杂环上的碳环原子。当氧代取代基连接至芳族基团(例如,芳基或杂芳基)上的碳环原子时,芳族环上的键可以重排以

满足化合价要求。例如,具有2-氧代取代基的吡啶可以具有  的结构,其也包括其互

变异构形式 。

[0129] 术语“烷基氨基”是指具有结构 $-\text{NHR}'$ 的基团,其中 $\text{R}'$ 是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基,如本文中所定义。烷基氨基的例子包括、但不限于甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、正丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基、正戊基氨基、己基氨基、环己基氨基等。

[0130] 术语“二烷基氨基”是指具有结构 $-\text{NRR}'$ 的基团,其中 $\text{R}$ 和 $\text{R}'$ 各自独立地是烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、芳基或被取代的芳基、杂环或被取代的杂环,如本文中所定义。 $\text{R}$ 和 $\text{R}'$ 在二烷基氨基部分中可以是相同的或不同的。二烷基氨基的例子包括、但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、二(环丙基)氨基、二(正丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二(新戊基)氨基、二(正戊基)氨基、二(己基)氨基、二(环己基)氨基等。在某些实施方案

中,R和R' 连接以形成环状结构。得到的环状结构可以是芳族的或非芳族的。得到的环状结构的例子包括、但不限于氮杂环丙基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基和四唑基。

[0131] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。

[0132] 术语“取代的”是指这样的实施方案:其中分子、分子部分或取代基(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文中公开的任意其它基团)在任何可用的连接点处被一个或多个取代基取代,在化合价允许的情况下,优选1至6个取代基。示例性的取代基包括、但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即, $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、烷基、卤素取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,其中 $\text{R}_a$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且 $\text{R}_e$ 每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在前述示例性的取代基中,基团诸如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身可以任选地被取代。术语“任选地被取代”是指这样的实施方案:其中分子、分子部分或取代基(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文中公开的任意其它基团)可以被或不被前述的一个或多个取代基取代。

[0133] 除非另有说明,假定具有不满足化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0134] 本发明的化合物可以形成也在本发明的范围内的盐。对本发明的化合物的提及被理解为包括对其盐的提及,除非另外指明。如本文所采用的术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸盐和/或碱盐。另外,当本发明的化合物含有碱性部分(诸如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(诸如但不限于苯酚或羧酸)二者时,可以形成两性离子(“内盐”)并且其被包括在如本文所使用的术语“盐”中。药学上可接受的(即,无毒的、生理学上可接受的)盐是优选的,尽管其它盐也可用于例如在制备过程中可能采用的分离或纯化步骤中。可以如下形成本发明的化合物的盐:例如,在介质(诸如盐在其中沉淀的介质)中,或在水性介质中,使本文描述的化合物与一定量(诸如等当量)的酸或碱反应,随后冷冻干燥。

[0135] 含有碱性部分(诸如但不限于胺或吡啶或咪唑环)的本发明的化合物可以与多种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(诸如与乙酸或三卤代乙酸(例如,三氟乙酸)形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(例如,2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(例如,2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐(例如,3-苯基丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如与硫酸形成的那些)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(诸如甲苯磺酸盐(tosylate))、十一烷酸盐等。

[0136] 含有酸性部分(诸如但不限于苯酚或羧酸)的本发明的化合物可以与多种有机和无机碱形成盐。示例性碱盐包括铵盐,碱金属盐诸如钠、锂和钾盐,碱土金属盐诸如钙和镁盐,与有机碱(例如,有机胺)诸如苜蓿青霉素、二环己胺、哈胺(hydrabamines)(与N,N-双(脱氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-还原葡萄糖胺、N-甲基-D-咪唑双酰胺(glycamide)、叔丁基胺形成的盐,和与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可以用试剂季铵化,所述试剂诸如低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苜蓿基溴化物和苜蓿基溴化物)等。

[0137] 本文中考虑本发明的化合物的前药和溶剂化物。如本文所采用的术语“前药”表示这样的化合物:其在施用给对象后通过代谢或化学过程进行化学转化以产生本发明的化合物或其盐和/或溶剂化物。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0138] 本发明的化合物及其盐或溶剂化物可以以它们的互变异构形式(例如,作为酰胺或亚氨基醚)存在。在本文中考虑所有这样的互变异构形式作为本发明的组成部分。如本文中使用的,任何描绘的化合物结构包括其互变异构形式。

[0139] 在本发明范围内考虑本发明的化合物的所有立体异构体(例如,由于不同取代基上的不对称碳可能存在的那些),包括对映异构形式和非对映异构形式。本发明的化合物的单一立体异构体可能例如基本上不含其它异构体(例如,作为具有指定活性的纯的或基本上纯的光学异构体),或可能是混合的,例如,作为外消旋体或与所有其它的或其它选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有如国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)1974推荐规范(International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)1974 Recommendations)所定义的S或R构型。通过物理方法可以拆分外消旋形式,所述物理方法诸如,例如,非对映异构的衍生物的分级结晶、分离或结晶,或通过手性柱色谱分离。可以通过任意合适的方法从外消旋体获得单一光学异构体,所述方法包括但不限于常规方法,诸如,例如与光学活性的酸形成盐,随后结晶。

[0140] 在其制备之后,优选地分离并纯化本发明的化合物以获得组合物,其含有按重量计等于或大于90%、例如等于或大于95%,等于或大于99%的量的化合物(“基本上纯的”化合物),然后将其如本文中所述使用或配制。本文将本发明的这样的“基本上纯的”化合物也考虑为本发明的部分。

[0141] 考虑本发明的化合物的所有构型异构体,无论是混合物形式还是纯的或基本上纯的形式。本发明的化合物的定义包括顺式(Z)和反式(E)烯烃异构体以及环状烃或杂环的顺式和反式异构体。

[0142] 在本说明书通篇,可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0143] 在本文中更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。为了本发明的目的,根据元素周期表(CAS版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版,内封面)来鉴别化学元素,且具体官能团一般如本文所述进行定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性,描述于“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)中,其全部内容通过引用并入本文。

[0144] 本发明的某些化合物可以以特定几何或立体异构形式存在。本发明考虑所有这样

的化合物,包括顺式(cis)-和反式(trans)-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物,它们都落入本发明的范围内。其它不对称的碳原子可以存在于取代基(诸如烷基)中。所有这样的异构体以及它们的混合物,都意图包括在本发明中。

[0145] 可以根据本发明利用含多种异构体比例中的任一种的异构体混合物。例如,在仅组合两种异构体的情况下,本发明考虑全部含50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将容易地认识到,对更复杂的异构体混合物考虑类似比例。

[0146] 本发明还包括同位素标记的化合物,除了以下事实以外其与本文中公开的化合物相同:一个或多个原子被其原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替换。可以掺入本发明的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物是在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如,其中掺入了放射性同位素诸如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的那些,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。因为它们的容易制备和可检测性,氚代的(即, $^3\text{H}$ )和碳-14(即, $^{14}\text{C}$ )同位素是特别优选的。此外,用更重的同位素(诸如氘,即, $^2\text{H}$ )取代可以提供某些源于更大代谢稳定性的治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求,且因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的化合物通常可以如下制备:进行在以下方案和/或实施例中公开的程序,用易于获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂。

[0147] 例如,如果需要本发明的化合物的特定对映异构体,可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生化来制备它,其中分离得到的非对映体混合物,并裂解辅助基团,以提供纯的所需对映异构体。或者,在所述分子含有碱性官能团(诸如氨基)或酸性官能团(诸如羧基)的情况下,用适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构的盐,随后经本领域公知的分级结晶或色谱手段拆分由此形成的非对映异构体,并随后回收纯的对映异构体。

[0148] 应当理解,如本文中所述的化合物可以被任何数量的取代基或官能部分取代。一般而言,术语“取代”(不论前面是否有术语“任选地”)和在本发明的式中所含的取代基是指,用指定的取代基的基团替代给定结构中的氢基团。当任意给定结构中的超过一个位置可以被超过一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置的所述取代基可以是相同的或不同的。如本文中使用的术语“取代”考虑包括有机化合物的所有可允许的取代基。在一个广泛方面,容许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支链的和非支链的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。为了本发明的目的,杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或本文描述的有机化合物的任意可允许的取代基,所述取代基满足杂原子的化合价。此外,本发明无意以任何方式受到有机化合物的容许的取代基的限制。本发明预期的取代基和变量的组合优选地是导致形成稳定化合物的那些,所述稳定化合物可用在例如增殖性病症的治疗中。本文中使用的术语“稳定的”优选地是指这样的化合物:其具有足以允许制造的稳定性,并在足够长的待检测时段内及优选地在对本文详述的目的而言有用的足够长时段内维持化合物的完整性。

[0149] 本文中使用的术语“癌症”和等效术语“肿瘤”是指其中宿主来源的异常复制细胞

以可检测量存在于对象中的病况。癌症可以是恶性的或非恶性的癌症。癌症或肿瘤包括、但不限于：胆道癌；脑癌；乳腺癌；宫颈癌；绒毛膜癌；结肠癌；子宫内膜癌；食管癌；胃癌；上皮内肿瘤；白血病；淋巴瘤；肝癌；肺癌（例如，小细胞和非小细胞）；黑素瘤；神经母细胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰腺癌；前列腺癌；直肠癌；肾（肾脏）癌；肉瘤；皮肤癌；睾丸癌；甲状腺癌；以及其它癌和肉瘤。癌症可以是原发性的或转移性的。癌症以外的疾病可能与Ras信号传递途径的组分的突变改变有关，且本文公开的化合物可以用于治疗这些非癌症疾病。这样的非癌症疾病可以包括：神经纤维瘤病；豹斑综合征 (Leopard Syndrome)；努南综合征；Legius综合征；Costello综合征；心面皮肤综合征 (cardio-facio-cutaneous syndrome)；遗传性牙龈纤维瘤病1型；自身免疫性淋巴组织增生综合征；和毛细血管畸形-动静脉畸形。

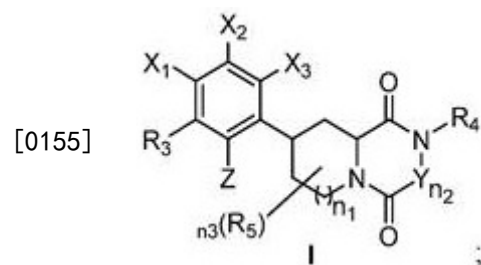
[0150] 本文中使用的“有效量”是指实现或促进期望结果所必需或足够的任何量。在某些情况下，有效量是治疗有效量。治疗有效量是在对象中促进或实现期望的生物应答所需或足够的任何量。用于任何特定应用的有效量可以根据诸如以下因素变化：正在治疗的疾病或病况、正在施用的特定药剂、对象的大小或疾病或病况的严重程度。本领域普通技术人员可以经验地确定特定药剂的有效量，不需要过度实验。

[0151] 本文中使用的术语“对象”是指脊椎动物。在一个实施方案中，所述对象是哺乳动物或哺乳动物物种。在一个实施方案中，所述对象是人。在其它实施方案中，所述对象是非人脊椎动物，包括、而限于非人灵长类动物、实验动物、家畜、赛马、驯化的动物和非驯化的动物。

[0152] 化合物

[0153] 描述了作为Kv1.3钾通道阻滞剂的新颖化合物。申请人已经惊讶地发现，本文中公开的化合物表现出有效的Kv1.3钾通道抑制性质。另外，申请人已惊讶地发现，本文中公开的化合物选择性地阻断Kv1.3钾通道且不阻断hERG通道，并因此具有合乎需要的心血管安全性谱。

[0154] 在一个方面，描述了式I的化合物或其药学上可接受的盐，



[0156] 其中

[0157] Y每次出现独立地是C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>或NR<sub>1</sub>；

[0158] Z是OR<sub>a</sub>；

[0159] X<sub>1</sub>是H、卤素或烷基；

[0160] X<sub>2</sub>是H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基；

[0161] X<sub>3</sub>是H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基；

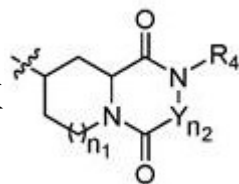
[0162] 或者，X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>和它们所连接的碳原子一起形成任选地被取代的5-或6-元芳基；

[0163] 或者，X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>和它们所连接的碳原子一起形成任选地被取代的5-或6-元芳基；

[0164] R<sub>1</sub>每次出现是H、烷基、环烷基、杂烷基或环杂烷基；

- [0165] R<sub>2</sub>每次出现是H、烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基或NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;
- [0166] R<sub>3</sub>是H、烷基或卤素;
- [0167] R<sub>4</sub>是H、烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基或NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;

[0168] R<sub>5</sub>每次出现是H、卤素、OR<sub>6</sub>或烷基,其中每个R<sub>5</sub>可以连接至

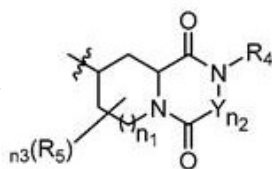


的碳

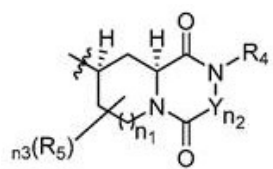
环原子中的任一个;

- [0169] 或者,R<sub>1</sub>和R<sub>4</sub>和它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环;
- [0170] 或者,R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成任选地被取代的杂环;
- [0171] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>每次出现独立地是H、烷基、烯基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基;或者,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环,所述杂环包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子;
- [0172] 在适用时,在X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>a</sub>或R<sub>b</sub>中的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、杂环、芳基和杂芳基各自独立地且任选地被1-4个取代基取代,所述取代基各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、卤素、CN、OR<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OR<sub>6</sub>、N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、(C=O)R<sub>6</sub>、(C=O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>6</sub>(C=O)R<sub>6</sub>和氧代,在化合价允许的情况下;
- [0173] R<sub>6</sub>每次出现独立地是H、烷基、或任选地被烷基取代的杂环;或者,两个R<sub>6</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环,所述杂环任选地被烷基取代且包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子;
- [0174] n<sub>1</sub>是0-1的整数;
- [0175] n<sub>2</sub>是0-2的整数;且
- [0176] n<sub>3</sub>是0-2的整数。

[0177] 在某些实施方案中,结构部分



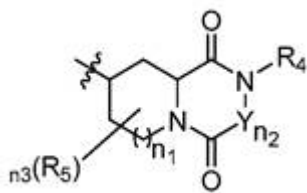
具有结构



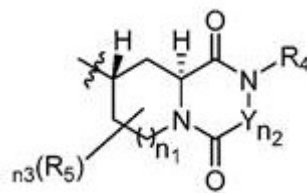
或

。在某些实施方案

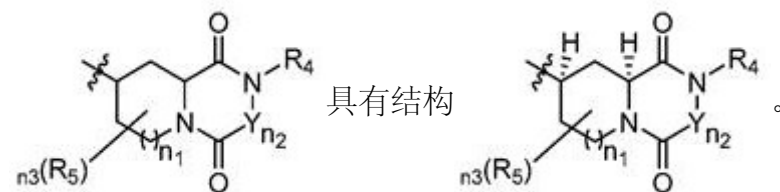
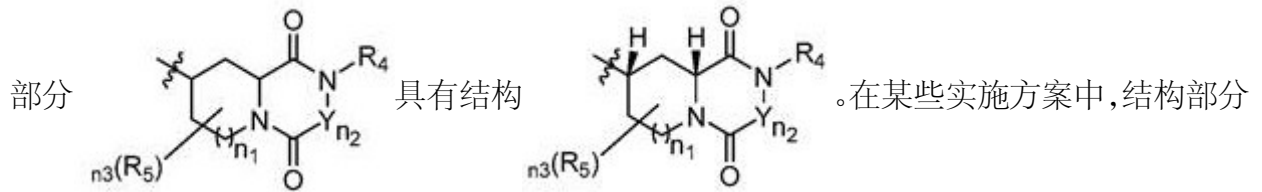
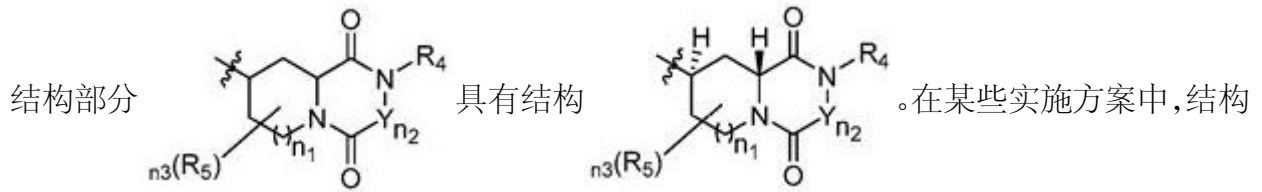
中,结构部分



具有结构

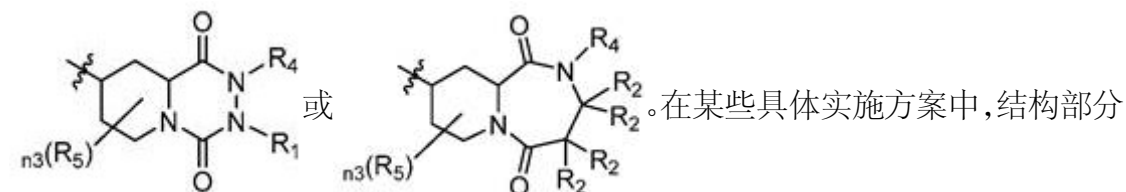
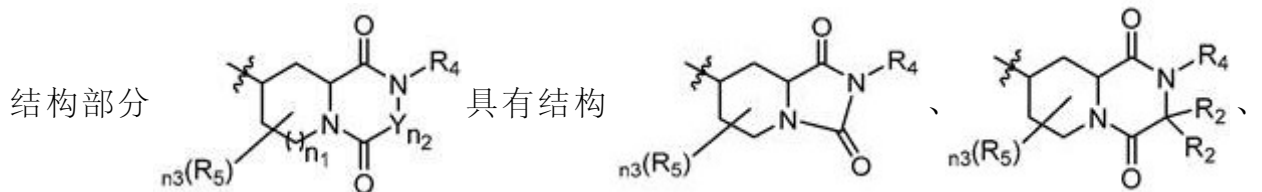
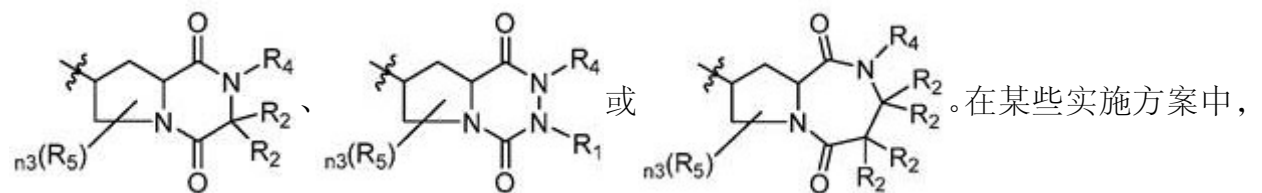
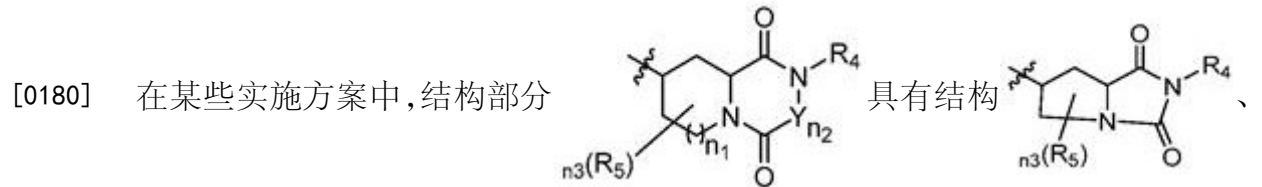


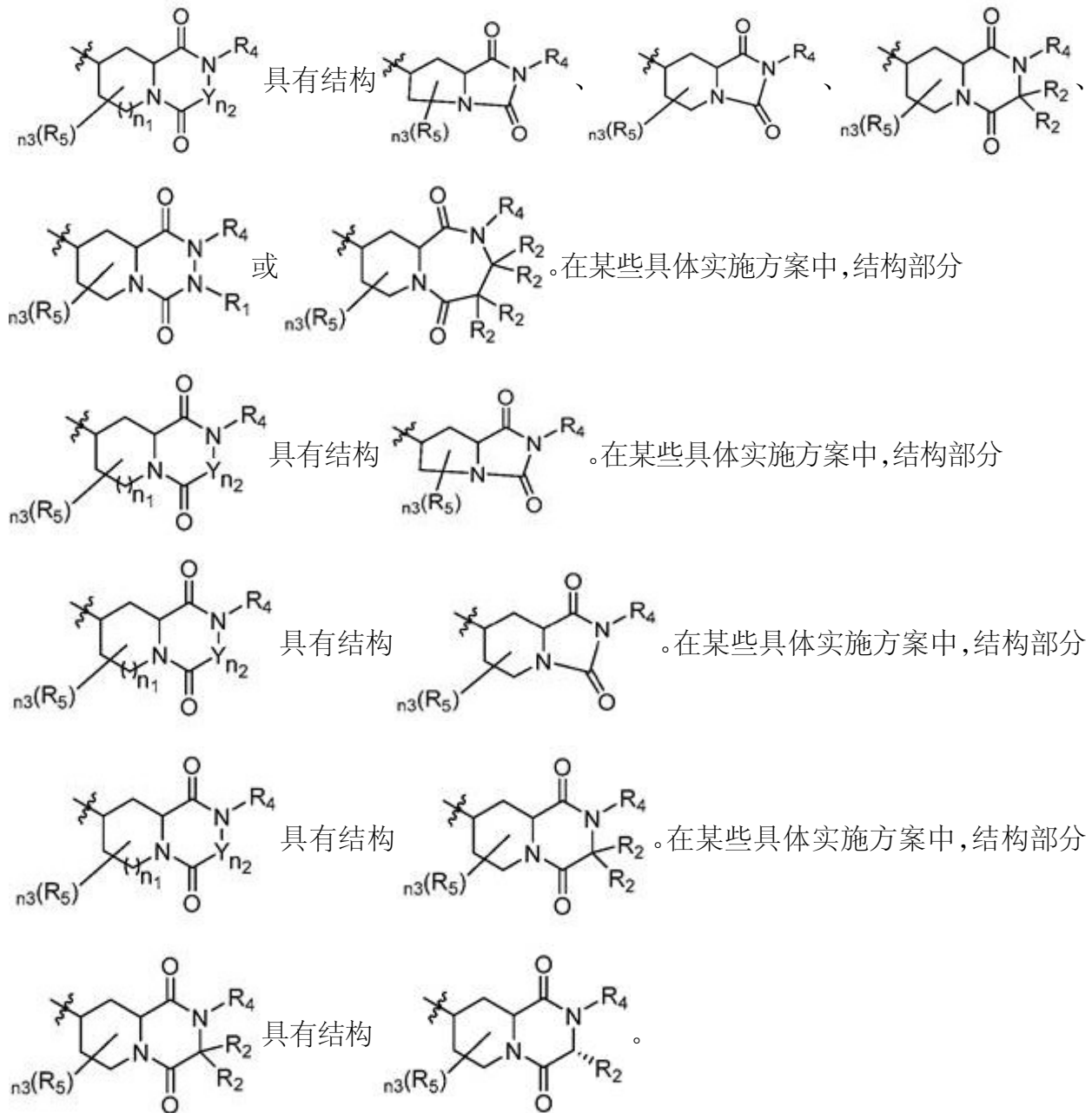
。在某些实施方案中,



[0178] 在某些实施方案中,  $n_1$  是1。在某些实施方案中,  $n_1$  是0。在某些实施方案中,  $n_2$  是0-2的整数。在某些实施方案中,  $n_2$  是1-2的整数。在某些实施方案中,  $n_2$  是0。在某些实施方案中,  $n_2$  是1或2。在某些实施方案中,  $n_2$  是2。在某些实施方案中,  $n_2$  是1。

[0179] 在某些实施方案中, Y至少一次出现是  $C(R_2)_2$ 。在其它实施方案中, Y至少一次出现是  $NR_1$ 。在某些实施方案中,  $Y_{n_2}$  是  $-C(R_2)_2$ 。在其它实施方案中,  $Y_{n_2}$  是  $-NR_1-$ 。在再其它实施方案中,  $Y_{n_2}$  是  $-C(R_2)_2-C(R_2)_2-$ 。在再其它实施方案中, 结构部分  $-(C=O)-Y_{n_2}-$  是  $-(C=O)-C(R_2)_2-NR_1-$ 。在再其它实施方案中, 结构部分  $-(C=O)-Y_{n_2}-$  是  $-(C=O)-NR_1-C(R_2)_2-$ 。

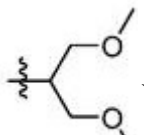
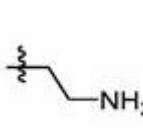
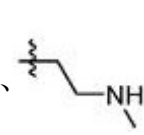
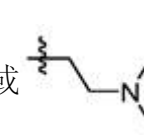


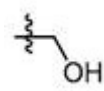
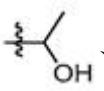
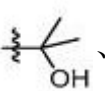
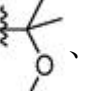


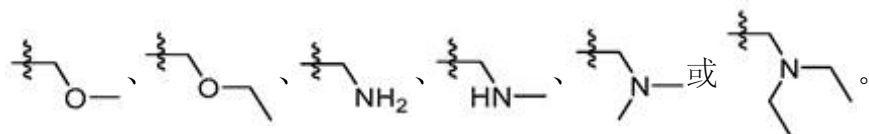
[0181] 在某些实施方案中,  $R_1$  是 H、烷基或环烷基。在其它实施方案中,  $R_1$  是杂烷基或环杂烷基。

[0182] 在某些实施方案中,  $R_2$  至少一次出现是 H、烷基或环烷基。在某些具体实施方案中,  $R_2$  至少一次出现是 H、Me、Et、*n*-Pr、*iso*-Pr、*n*-Bu、*sec*-Bu 或 *tert*-Bu。在其它具体实施方案中,  $R_2$  至少一次出现是烷基或环烷基, 其各自任选地被一个或多个  $OR_6$ 、 $N(R_6)_2$  或  $-(CH_2)_{1-2}OR_6$

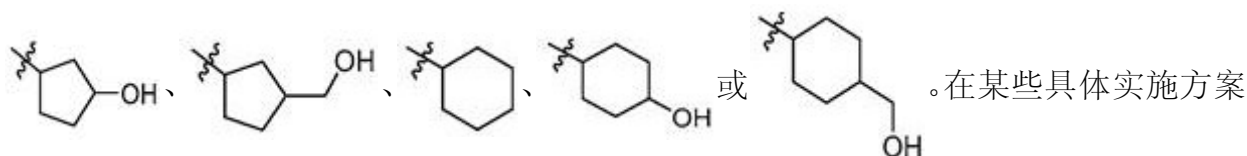
取代。在某些具体实施方案中,  $R_2$  至少一次出现是 、、、

、、 或 。

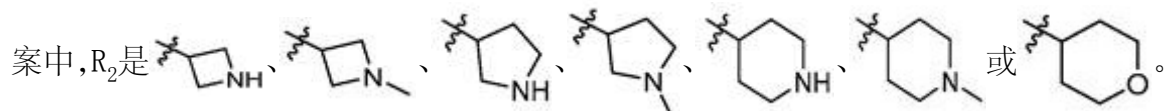
[0183] 在某些实施方案中,  $R_2$ 至少一次出现是Me、Et、、、、、



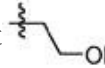
[0184] 在某些实施方案中,  $R_2$ 至少一次出现是、、、、、

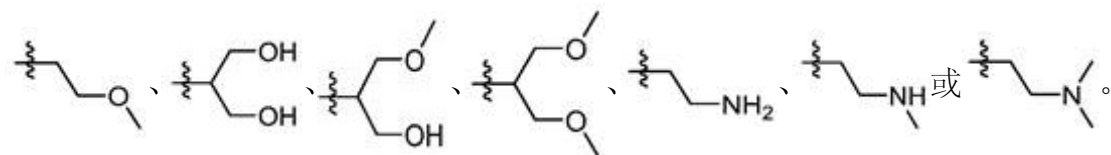








中,  $R_2$ 至少一次出现是杂烷基、环杂烷基或 $NR_aR_b$ 。在某些具体实施方案中,  $R_2$ 至少一次出现是 $NR_aR_b$ , 诸如 $NH_2$ 、 $NHMe$ 或 $NHMe_2$ 。在某些具体实施方案中,  $R_2$ 是 $NR_aR_b$ 且 $R_a$ 是H且 $R_b$ 是烷基或环烷基。在某些具体实施方案中,  $R_2$ 是 $NR_aR_b$ 且 $R_a$ 和 $R_b$ 中的每一个是烷基或环烷基。在其它实施方案中,  $R_2$ 至少一次出现是任选地被一个或多个烷基取代的环杂烷基。在某些具体实施方案中,  $R_2$ 是

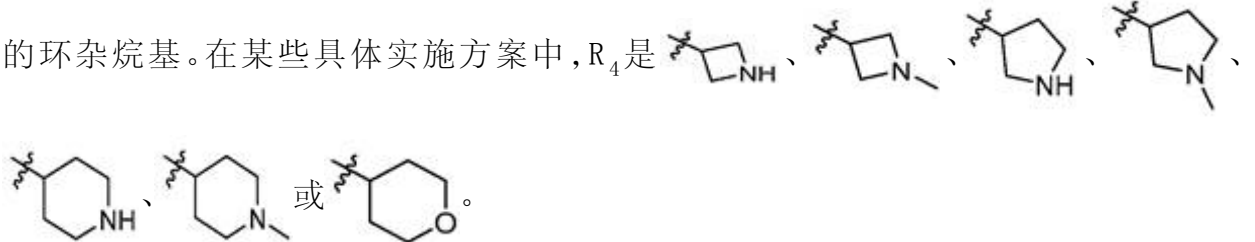
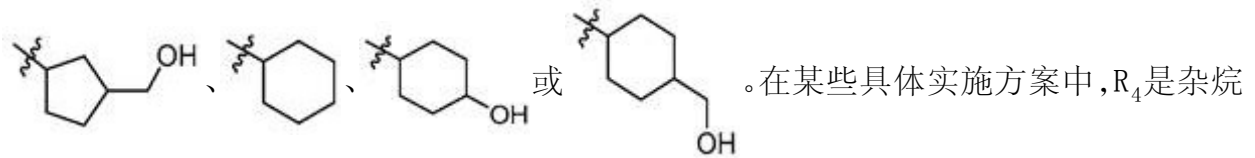


[0185] 在某些实施方案中,  $R_2$ 是杂烷基。在某些具体实施方案中,  $R_2$ 是烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺或烷基硫化物, 诸如 $-CH_2-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-CH_2-OEt$ 、 $-CH_2-CH_2-OPr$ 、 $-CH_2-CH_2-SMe$ 、 $-CH_2-CH_2-SEt$ 、 $-CH_2-CH_2-SPr$ 、 $-CH_2-CH_2-NHMe$ 、 $-CH_2-CH_2-NMe_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NEtMe$ 或 $-CH_2-CH_2-NEt_2$ 。在某些实施方案中,  $R_2$ 是环杂烷基。环杂烷基的非限制性例子包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷和1,4-氧杂硫杂环庚烷。

[0186] 在某些实施方案中,  $R_4$ 是H、烷基或环烷基。在某些具体实施方案中,  $R_4$ 是H、Me、Et、*n*-Pr、*iso*-Pr、*n*-Bu、*sec*-Bu或*tert*-Bu。在其它具体实施方案中,  $R_4$ 是烷基或环烷基, 其各自任选地被一个或多个 $OR_6$ 、 $N(R_6)_2$ 或 $-(CH_2)_{1-2}OR_6$ 取代。在某些具体实施方案中,  $R_4$ 是、

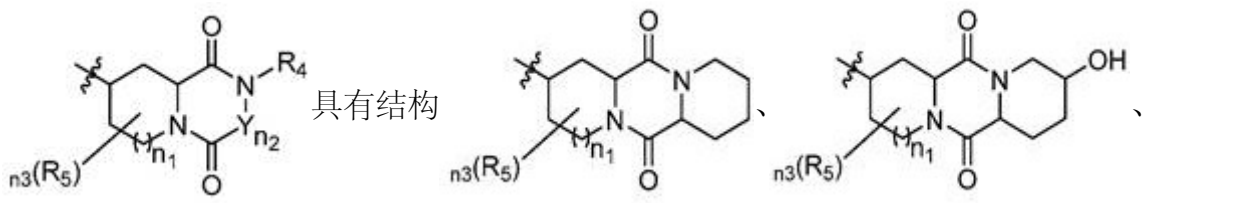
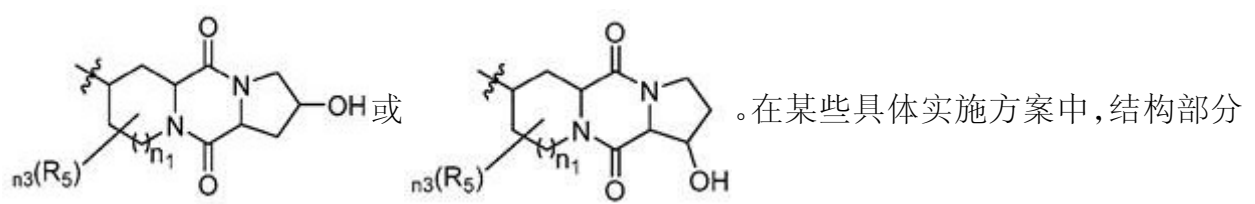
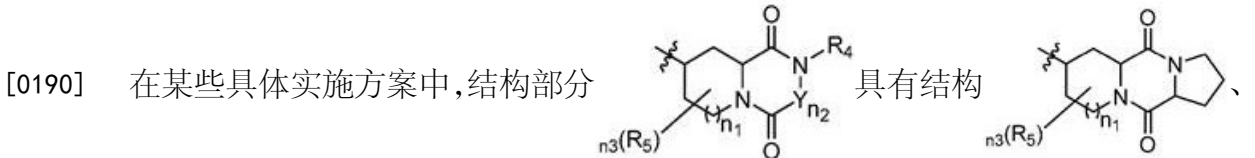


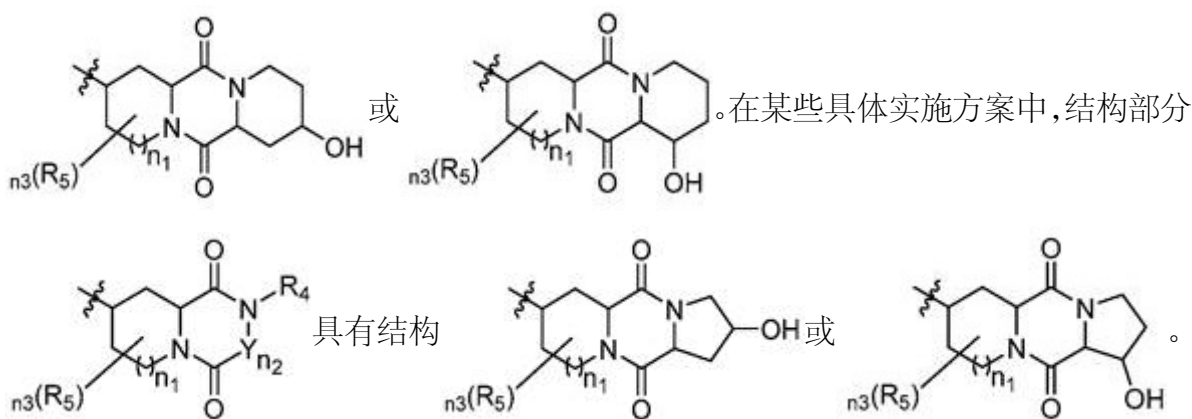
[0187] 在某些实施方案中,  $R_4$ 是、、、、、、



[0188] 在某些实施方案中,  $R_4$  是杂烷基。在某些具体实施方案中,  $R_4$  是烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、或烷基硫化物, 诸如  $-CH_2-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-CH_2-OEt$ 、 $-CH_2-CH_2-OPr$ 、 $-CH_2-CH_2-SMe$ 、 $-CH_2-CH_2-SEt$ 、 $-CH_2-CH_2-SPr$ 、 $-CH_2-CH_2-NHMe$ 、 $-CH_2-CH_2-NMe_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NEtMe$  或  $-CH_2-CH_2-NEt_2$ 。在某些实施方案中,  $R_4$  是环杂烷基。环杂烷基的非限制性例子包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷和1,4-氧杂硫杂环庚烷。

[0189] 在其它实施方案中,  $R_1$  和  $R_4$  和它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环。在再其它实施方案中,  $R_2$  和  $R_4$  分别和它们所连接的碳和氮原子一起形成任选地被取代的杂环。





[0191] 在某些实施方案中, $R_5$ 至少一次出现是H或烷基。烷基的非限制性例子包括Me、Et、丙基、异丙基、正丁基、异丁基或仲丁基。在其它实施方案中, $R_5$ 是 $OR_6$ 或卤素。在某些具体实施方案中, $R_5$ 是卤素。在某些具体实施方案中, $R_5$ 是 $OR_6$ 。在某些具体实施方案中, $R_5$ 是OH。在某些实施方案中, $n_3$ 是2。在某些实施方案中, $n_3$ 是1。在某些实施方案中, $n_3$ 是0。

[0192] 在某些实施方案中, $R_6$ 是H或烷基。在其它实施方案中, $R_6$ 是任选地被取代的杂环。在再其它实施方案中,两个 $R_6$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环,所述杂环包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子。

[0193] 在某些实施方案中, $Z$ 是 $OR_a$ 。在某些实施方案中, $Z$ 是OH、OMe、OEt、OPr或OBu。在某些实施方案中, $Z$ 是OH。

[0194] 在某些实施方案中, $X_1$ 是H、卤素或烷基。在本文描述的实施方案中的任一个中, $X_1$ 可以是H或卤素。在某些实施方案中, $X_1$ 是H或烷基。在其它实施方案中, $X_1$ 是烷基。在其它实施方案中, $X_1$ 是H。在某些实施方案中, $X_1$ 是H、F、Cl、Br或Me。在某些实施方案中, $X_1$ 是H、F或Cl。在某些实施方案中, $X_1$ 是F或Cl。在某些实施方案中, $X_1$ 是H或Cl。在某些实施方案中, $X_1$ 是F。在某些实施方案中, $X_1$ 是Cl。在某些实施方案中, $X_1$ 是H。

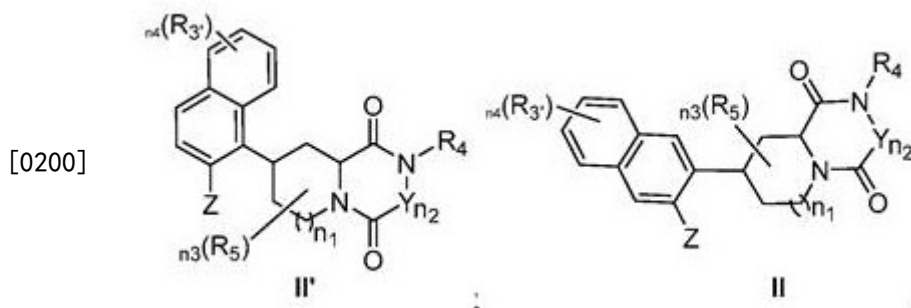
[0195] 在某些实施方案中, $X_2$ 是H、卤素、CN、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基。在本文描述的实施方案中的任一个中, $X_2$ 可以是H、卤素、氟代烷基或烷基。在某些实施方案中, $X_2$ 是H或卤素。在其它实施方案中, $X_2$ 是氟代烷基或烷基。在其它实施方案中, $X_2$ 是环烷基。在某些实施方案中, $X_2$ 是H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 或 $CF_3$ 。在某些实施方案中, $X_2$ 是H、F或Cl。在某些实施方案中, $X_2$ 是F或Cl。在某些实施方案中, $X_2$ 是H或Cl。在某些实施方案中, $X_2$ 是F。在某些实施方案中, $X_2$ 是 $CF_3$ 。在某些实施方案中, $X_2$ 是 $CF_2Cl$ 。在某些实施方案中, $X_2$ 是Cl。

[0196] 在某些实施方案中, $X_3$ 是H、卤素、CN、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基。在本文描述的实施方案中的任一个中, $X_3$ 可以是H、卤素、氟代烷基或烷基。在某些实施方案中, $X_3$ 是H或卤素。在其它实施方案中, $X_3$ 是氟代烷基或烷基。在其它实施方案中, $X_3$ 是环烷基。在某些实施方案中, $X_3$ 是H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 或 $CF_3$ 。在某些实施方案中, $X_3$ 是H、F或Cl。在某些实施方案中, $X_3$ 是F或Cl。在某些实施方案中, $X_3$ 是H或Cl。在某些实施方案中, $X_3$ 是F。在某些实施方案中, $X_3$ 是 $CF_3$ 。在某些实施方案中, $X_3$ 是 $CF_2Cl$ 。在某些实施方案中, $X_3$ 是Cl。



[0198] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_3$  是H、烷基或卤素。在某些实施方案中,  $R_3$  是H或卤素。在某些实施方案中,  $R_3$  是H、F、Cl或Br。烷基的非限制性例子包括Me、Et、丙基、异丙基、正丁基、异丁基和仲丁基。

[0199] 在某些实施方案中,式I的化合物具有式II' 或II的结构,

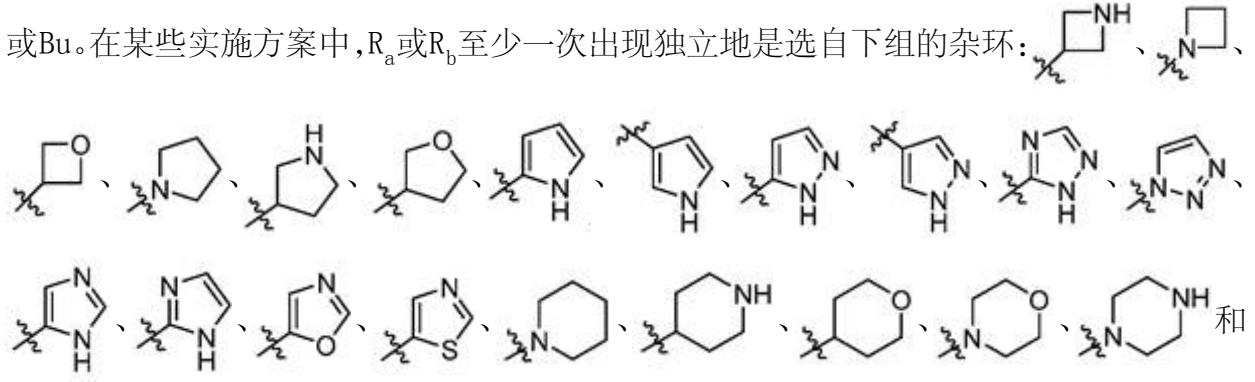


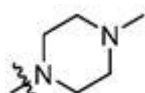
[0201] 其中  $R_3$  每次出现独立地是H、卤素或烷基;且  $n_4$  是0-3的整数,且其它取代基如本文中定义。

[0202] 在某些实施方案中,  $Z$  是  $OR_a$ 。在某些实施方案中,  $Z$  是OH、OMe、OEt、OPr或OBu。在某些实施方案中,  $Z$  是OH。

[0203] 在某些实施方案中,  $n_4$  是0-3的整数。在某些实施方案中,  $n_4$  是1-3的整数。在某些实施方案中,  $n_4$  是0。在某些实施方案中,  $n_4$  是1或2。在某些实施方案中,  $n_4$  是1。在某些实施方案中,  $R_3$  是H或烷基。在某些实施方案中,  $R_3$  是H。在某些实施方案中,  $R_3$  是烷基。在某些实施方案中,  $R_3$  是卤素。

[0204] 在本文描述的实施方案中的任一个中,  $R_a$  或  $R_b$  至少一次出现独立地是H、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基。在某些实施方案中,  $R_a$  或  $R_b$  至少一次出现独立地是H、Me、Et、Pr





；其中所述杂环任选地被烷基、OH、氧代或(C=O)C<sub>1-4</sub>烷基取代，在化合价允许的情况下。

[0205] 在某些实施方案中，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子一起形成任选地被取代的杂环，所述杂环包括所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的额外杂原子。

[0206] 在某些实施方案中，式I的化合物选自如下表1中所示的化合物1-70。

[0207] 缩写

[0208] ACN 乙腈

[0209] Boc 叔丁基氧基羰基

[0210] CDI 羰基二咪唑

[0211] DCM 二氯甲烷

[0212] DIPA 二异丙胺

[0213] DIPEA *N,N*-二异丙基乙胺

[0214] DMAP 4-二甲基氨基吡啶

[0215] DMF 二甲基甲酰胺

[0216] EA 乙酸乙酯

[0217] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0218] HATU *N*-[(二甲基氨基)(3*H*-1,2,3-三唑并(4,4-*b*)吡啶-3-基氧基)亚甲基]-*N*-甲基甲烷胺鎓六氟磷酸盐

[0219] HBTU 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0220] HOBT 1-羟基苯并三唑

[0221] IPA 异丙醇

[0222] PE 石油醚

[0223] TEA 三乙胺

[0224] TFA 三氟乙酸

[0225] THF 四氢呋喃。

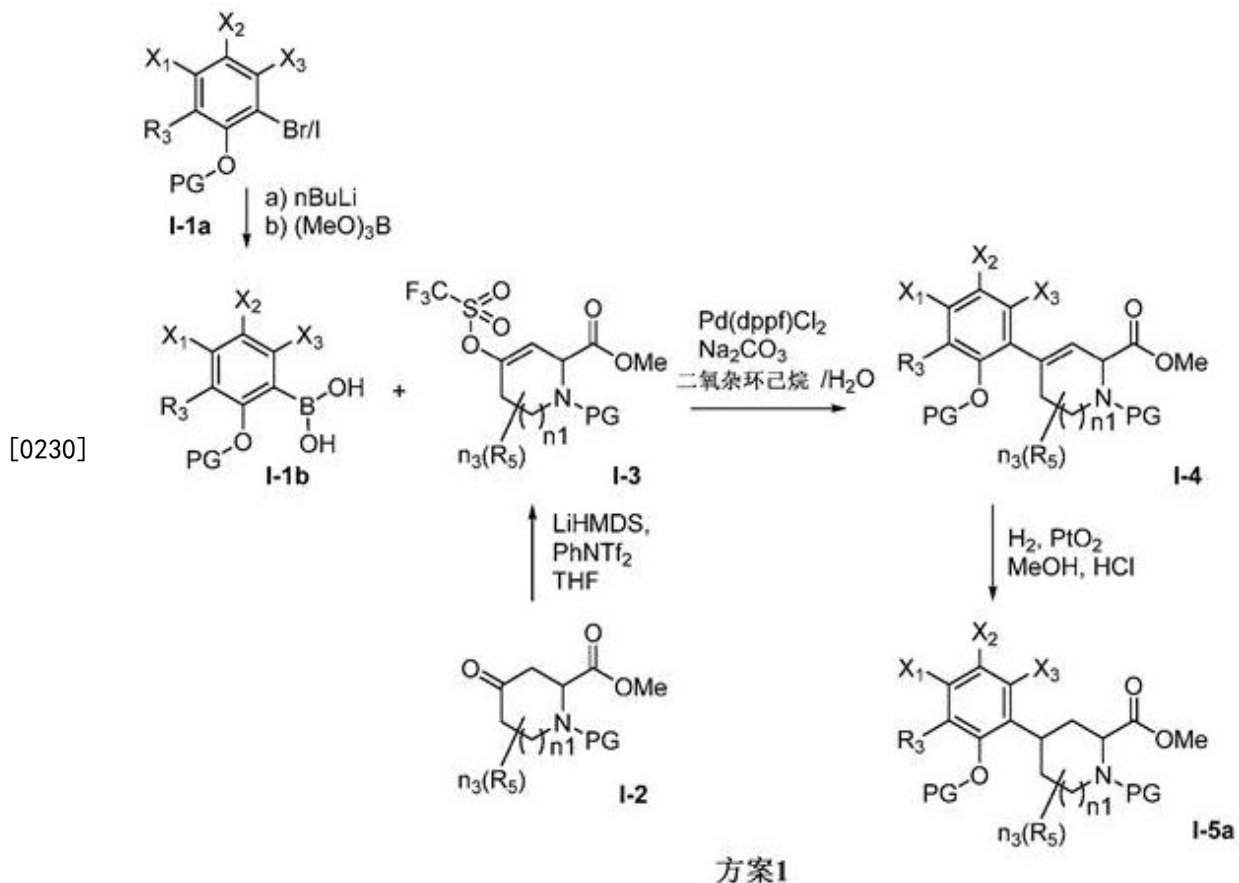
[0226] 制备方法

[0227] 下面是制备本发明的化合物的一般合成方案。这些方案是示例性的，且无意限制本领域技术人员可以用于制备本文中公开的化合物的可能技术。不同的方法将是本领域的技术人员显而易见的。另外，合成中的各个步骤可以按替代次序或顺序进行以产生期望的化合物。本文引用的所有文献通过引用整体并入本文。例如，下列反应是本文中公开的一些起始原料和化合物的制备的说明而非限制。

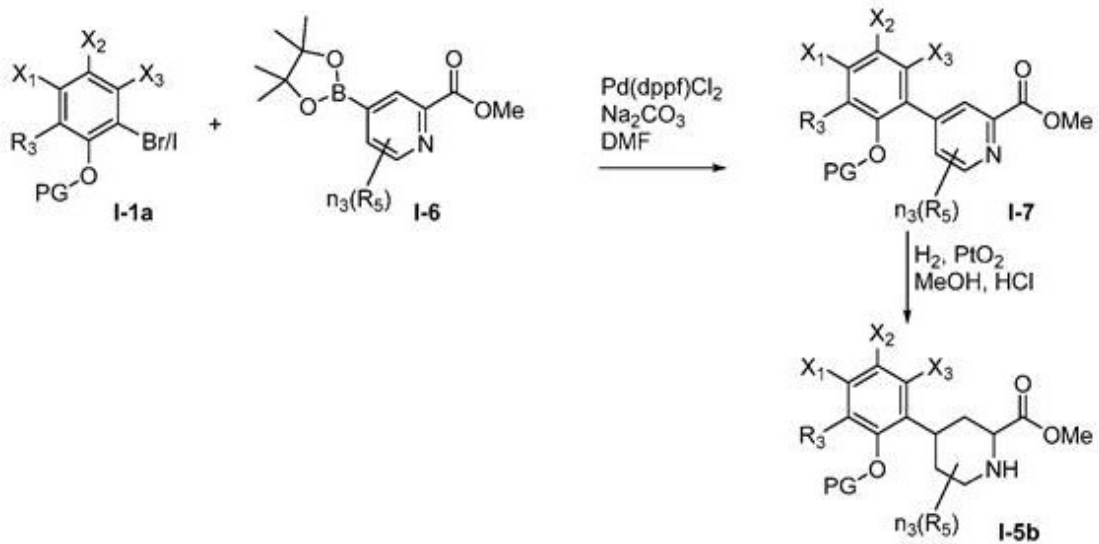
[0228] 下面的方案1-6描述了可以用于合成本发明化合物(例如，具有式I的结构化合物或其前体)的合成途径。本领域技术人员可以考虑对这些方法的各种修改以获得与下面给出的本发明的结果相似的结果。在以下实施方案中，使用具有式I的结构化合物或其前体作为实施例描述了合成途径。在方案1-6中描述的一般合成途径和在下文实施例部分中描述的实施例举例说明了用于制备本文所述化合物的方法。

[0229] 如就在以下方案1中显示的化合物I-1a和I-2可以通过本领域已知的任意方法制备和/或可以商购获得。如方案1所示，PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙

基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH或胺基的保护基的另外的保护基。在本文中定义了其它取代基。如方案1所示,在某些实施方案中,本文公开的化合物可以从合适的被取代的溴代或碘代苯I-1a合成,其如下转化成对应的硼酸I-1b:用例如正丁基锂金属化,和与硼酸三烷基酯诸如硼酸三甲酯反应。酮酯I-2与碱诸如六甲基二硅基氨基锂和N-苯基三氟甲磺酰亚胺反应以形成烯醇三氟甲磺酸酯I-3。在催化剂诸如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) 存在下I-3与硼酸I-1b的偶联产生环状胺I-4。在催化剂诸如氧化铂上将I-4氢化,产生饱和环状胺酯I-5a。然后可以除去化合物I-5a中的保护基以产生式I的化合物,并且这样的具有游离酚OH和/或游离氨基团的化合物可以任选地使用本领域已知的方法进一步转化为式I的其它化合物。

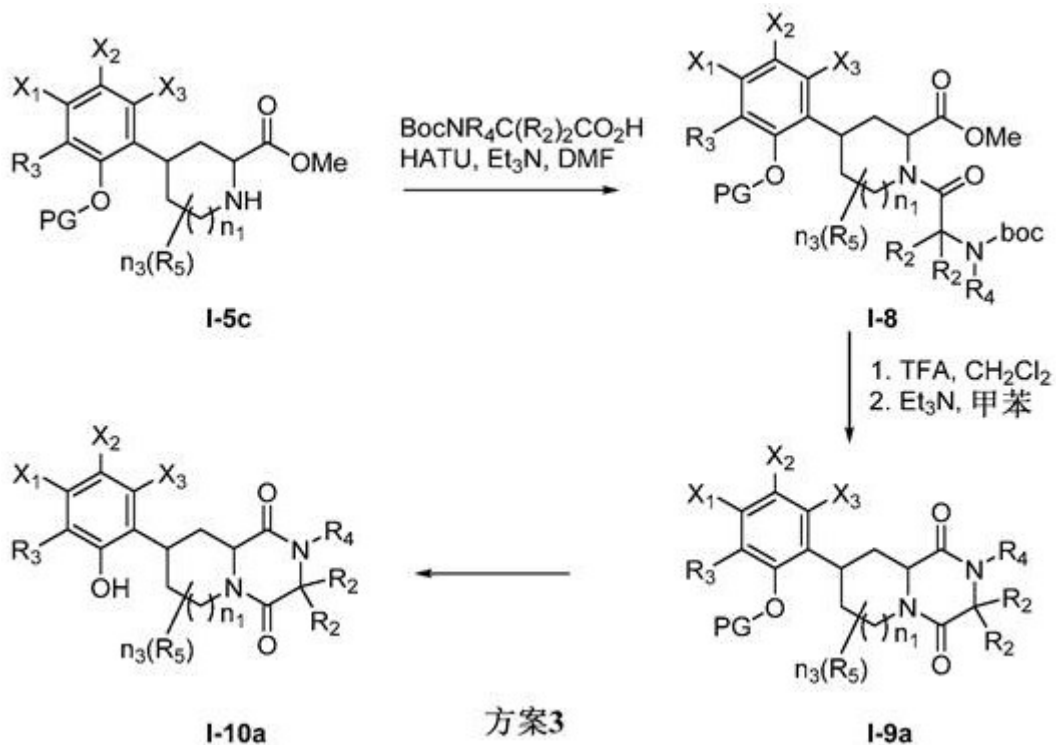


[0231] 如就在以下方案2中显示的化合物I-1a和I-6可以通过本领域已知的任意方法制备和/或可以商购获得。如方案2所示,PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另外的保护基。在本文中定义了其它取代基。如方案2所示,在某些实施方案中,本文公开的化合物(其中 $n_1 = 1$ )可以通过替代途径制备。在钯催化剂诸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 存在下使碘代或溴代苯I-1a与吡啶硼酸酯I-6偶联以形成4-芳基吡啶I-7。I-7在催化剂诸如氧化铂上的氢化提供了4-芳基吡啶I-5b。然后可以除去化合物I-5b中的保护基以产生式I的化合物,并且这样的具有游离酚OH和/或游离氨基团的化合物可以任选地使用本领域已知的方法进一步转化为式I的其它化合物。



[0232]

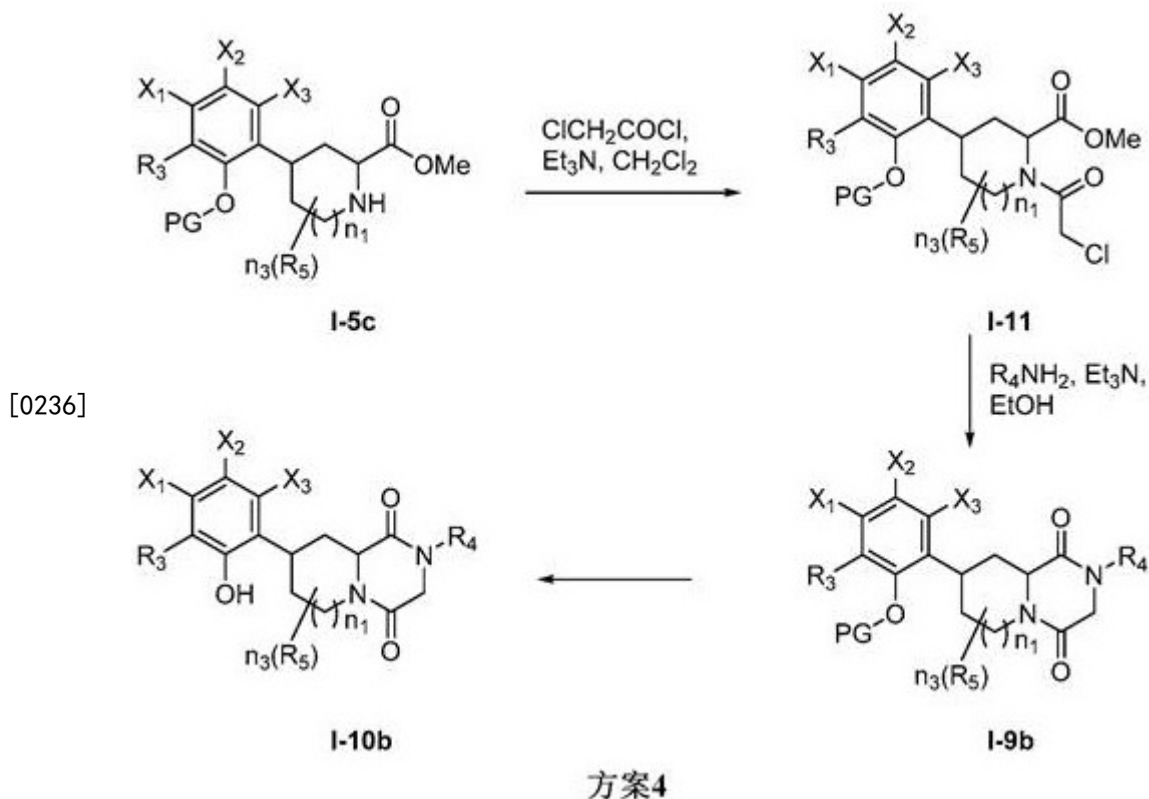
[0233] 如方案3所示,PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另外的保护基。在本文中定义了其它取代基。如就在以下方案3中显示的,本文中公开的化合物(其中 $R_4$ 是H或低级烷基)可以从哌啶酯I-5b或I-5c获得,它们可以通过选择性除去氮上的保护基从I-5a获得。使用偶联剂诸如EDC/HOBt、HBTU或HATU将环状胺酯I-5b或I-5c与适当保护的氨基酸偶联以形成酰胺I-8。合适的氮上胺保护基的一个例子是叔丁基氧基羰基(boc)。使用TFA除去胺保护基,然后用碱诸如三乙胺在溶剂诸如甲苯中加热,导致环化为二酮哌嗪I-9a。除去苯酚保护基产生I-10a。



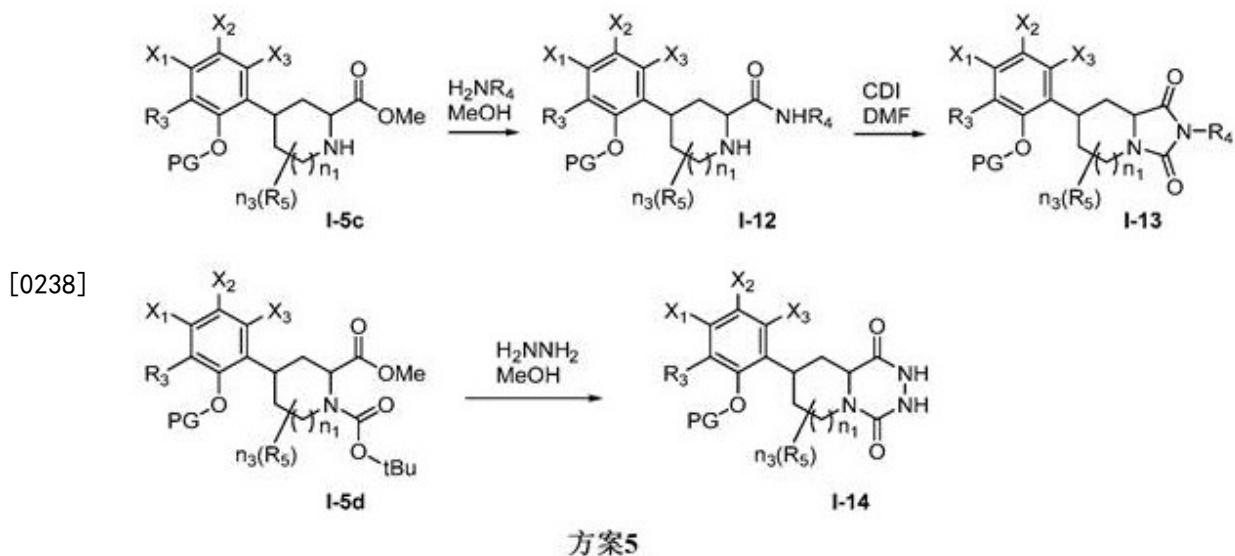
[0234]

[0235] 如方案4所示,PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另外的保护基。在

本文中定义了其它取代基。就在以下的方案4中显示了适用于更复杂的 $R_4$ 基团的相关方法。使氨基酯I-5c与氯乙酰氯和碱诸如三乙胺反应,产生氯乙酰胺I-11。用胺 $R_4NH_2$ 和碱诸如三乙胺处理I-11并在溶剂诸如乙醇中加热,产生N-取代二酮哌嗪I-9b,其通过除去苯酚保护基而转化为I-10b。

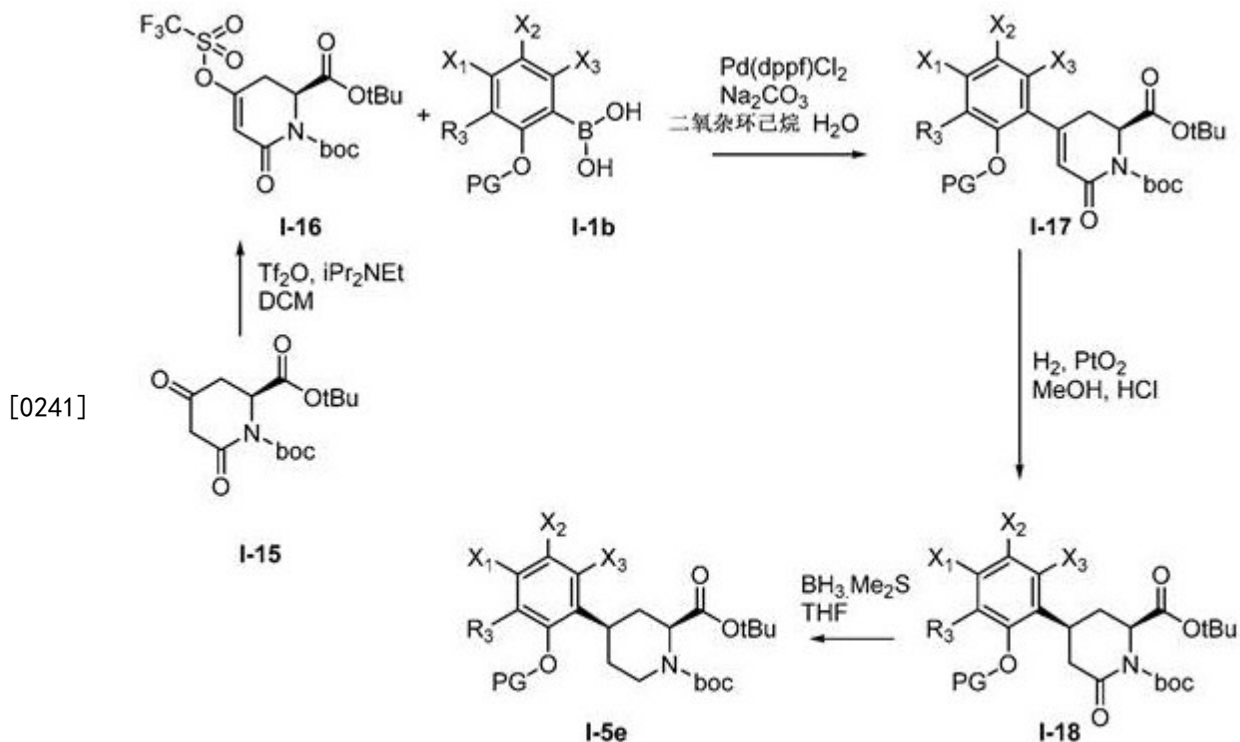


[0237] 如方案5所示,PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另外的保护基。在本文中定义了其它取代基。其中Y不存在或为氮的本文所公开的化合物可以通过就在以下方案5中显示的方法合成。如方案5所示,对于其中Y不存在的本文所公开的化合物,通过在甲醇中加热使氨基酯I-5c与胺 $R_4NH_2$ 反应,提供酰胺I-12。在DMF中用羰基二咪唑(CDI)处理酰胺I-12,引起环化为咪唑啉二酮I-13。对于其中Y为氮的本文公开的化合物,boc-保护的氨基酯I-5d与水合肼的反应直接产生三唑烷二酮I-14。然后可以除去化合物I-13和I-14中的保护基以产生式I的化合物,并且使用本领域已知的方法可以任选地将具有游离酚OH基团的这样的化合物进一步转化为式I的其它化合物。



[0239] 如方案6所示,PG是指保护基。保护基的非限制性例子包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其它烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另外的保护基。在本文中定义了其它取代基。生成手性中间体5e的中间体5d的立体控制合成就在以下方案6中显示。

[0240] 如方案6所示,对映异构纯的哌啶酮I-15可以从受保护的L-天冬氨酸和麦尔酮酸通过*Org. Syn.*, 2008, 85, 147的方法合成,并然后根据*Syn. Lett.*, 2009, 71-74描述的程序通过用三氟甲磺酸酐和碱处理而转化成烯醇三氟甲磺酸酯I-16。使用钯催化剂诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>使烯醇三氟甲磺酸酯I-16与硼酸I-1b偶联以产生I-17。I-17在催化剂诸如氧化铂上的氢化产生哌啶酮I-18,主要作为2*S*,4*S*对映异构体,并使用硼烷甲基硫化物复合物还原酰胺提供对映异构纯的I-5e,其可以用于在方案3、4和5中概述的合成中。



[0242] 上述方案1-6中所述的反应可以在合适的溶剂中进行。合适的溶剂包括、但不限于乙腈、甲醇、乙醇、二氯甲烷、DMF、THF、MTBE或甲苯。方案1-6中描述的反应可以在惰性气氛下进行，例如在氮气或氩气下，或者可以在密闭试管中进行反应。可以将反应混合物在微波中加热或加热至升高的温度。合适的升高的温度包括、但不限于40、50、60、80、90、100、110、120℃或更高或所用溶剂的回流/沸腾温度。可替换地，可以将反应混合物在低于室温的温度的冷浴中冷却，所述温度例如，0、-10、-20、-30、-40、-50、-78或-90℃。该反应可以通过除去溶剂或用一个或多个水相分配有机溶剂相进行后处理，每个水相任选地含有NaCl、NaHCO<sub>3</sub>或NH<sub>4</sub>Cl。在有机相中的溶剂可以通过减压真空蒸发除去，且所得残余物可以使用硅胶柱或HPLC进行纯化。

[0243] 药物组合物

[0244] 本发明也提供了一种药物组合物，其包括至少一种如本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的载体。

[0245] 在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其包括至少一种化合物和药学上可接受的载体或稀释剂，所述化合物选自如本文中所述的式I的化合物。

[0246] 在某些实施方案中，所述组合物是水合物、溶剂化物和药学上可接受的盐的形式。所述组合物可以通过任何合适的施用途径施用给对象，包括、但不限于口服和胃肠外。

[0247] 本文中使用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料，其涉及将主题药用试剂从一个器官或身体部分携带或运输至另一个器官或身体部分。每种载体必须是“可接受的”，其含义是，与制剂的其它成分相容，且对患者无害。可充当药学上可接受的载体的物质的一些例子包括：糖类，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉类，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉状的黄耆胶；麦芽；明胶；

滑石粉;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,诸如丁二醇;多元醇类,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和在药物制剂中采用的其它无毒的相容物质。术语“载体”表示天然的或合成的有机或无机成分,活性成分与所述成分组合以促进应用。药物组合物的组分也能够与本发明的化合物混合,并且彼此混合,以不存在会实质上损害期望的药物效率的相互作用的方式。

[0248] 如上文所述,本发明药用试剂的某些实施方案可以以药学上可接受的盐的形式提供。在这方面,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机酸盐。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过单独地使处于它的游离碱形式的纯化的本发明化合物与合适的有机或无机酸反应并分离如此形成的盐而制备。代表性的盐包括:氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐(naphylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等(参见,例如,Berge等人,(1977)“Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)。

[0249] 主题化合物的药学上可接受的盐包括化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如来自无毒的有机酸或无机酸。例如,这样的常规无毒的盐包括:从无机酸衍生出的那些,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸诸如乙酸、丁酸、琥珀酸、羟乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0250] 在其它情况下,本发明的化合物可以含有一个或多个酸性官能团,且因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可以在所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者如下制备:单独地使纯化的化合物以其游离酸形式与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)反应,与氨反应,或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应。代表性的碱金属或碱土金属盐包括:锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性的有机胺包括:乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。参见,例如,Berge等人(出处同上)。

[0251] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物),以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0252] 本发明的制剂包括适合于口服、鼻、局部(包括含服和舌下)、直肠、阴道和/或胃肠外施用的那些。所述制剂可以方便地以单位剂型呈现,且可以通过药学领域众所周知的任意方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据被治疗的宿主和特定施用模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗效果的化合物的量。通常,在100%中,该量的范围将是约1%至约99%的活性成分,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0253] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体和任选的一种或多种助剂结合的步骤。一般而言,如下制备所述制剂:使本发明的化合物与液体载体或精细粉碎的固体载体或两者均匀地且密切地结合,然后,如果必要的话,使产品成形。

[0254] 本发明的适合用于口服施用的制剂可以呈胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用经调味的基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、粉剂、颗粒剂的形式,或者作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂,或者作为水包油或油包水液体乳剂,或者作为酞剂或糖浆剂,或者作为糖锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶),和/或作为漱口水等,每种含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0255] 在用于口服施用的本发明的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中,将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或下述物质中的任一种混合:填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,诸如,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,诸如甘油;崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和淀粉羟乙酸钠;溶液阻滞剂,诸如石蜡;吸收促进剂,诸如季铵化合物;润湿剂,诸如,例如,鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物;吸收剂,诸如高岭土和膨润土;润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、及其混合物;和着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以用作在软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0256] 通过任选地与一种或多种助剂一起压缩或模塑,可以制备片剂。压制的片剂可以使用如下来制备:粘合剂(例如,明胶或羟甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉羟乙酸钠或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂。通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物,可以制备模制片。

[0257] 本发明的药物组合物的片剂和其它固体剂型,诸如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒,可以任选地进行刻痕,或者用包衣和壳(诸如肠溶包衣和药物配制领域中众所周知的其它包衣)制备。也可以将它们进行配制以便提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放,使用例如不同比例的羟甲基纤维素(以提供期望的释放特性)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球。它们可以如下灭菌:例如,通过细菌截留过滤器而过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,其可以在临用前溶解在无菌水或某种其它无菌的可注射介质中。这些组合物也可以任选地含有遮光剂并且可以具有仅释放活性成分的组成,或优选地在胃肠道的某些部分中,任选地,以延迟方式释放。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡类。活性成分也可以为微囊形式,如果合适的话,与一种或多种上述赋形剂一起。

[0258] 用于本发明化合物的口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酞剂。除活性成分以外,所述液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丁醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。另外,环糊精(例如,羟甲基- $\beta$ -环糊精)可以用于溶解化合物。

[0259] 除惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包含佐剂诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0260] 除活性化合物以外,混悬剂还可以含有助悬剂,例如,乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂和黄蓍胶、及其混合物。

[0261] 用于本发明的化合物的局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性化合物与药学上可接受的载体以及与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0262] 除本发明的活性化合物以外,所述软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌、或其混合物。

[0263] 除本发明的化合物以外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂诸如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或者这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规推进剂(诸如氯氟烃)和挥发性的未被取代的烃,诸如丁烷和丁烷。

[0264] 透皮贴剂具有给身体提供本发明的化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过将药用试剂溶解或分散在适当介质中来制备。还可以使用吸收增强剂来增加本发明的药用试剂穿过皮肤的通量。通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中,可以控制这样的通量的速率。

[0265] 眼用制剂、眼软膏剂、粉剂、溶液等也被考虑在本发明的范围内。

[0266] 适用于胃肠外施用的本发明的药物组合物包括一种或多种本发明的化合物结合一种或多种药学上可接受的无菌的等渗的水性或非水性溶液、分散体、混悬剂或乳剂;或无菌粉剂,其可以在临用前重构成无菌的可注射的溶液或分散体,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、或使所述制剂与预期受体的血液等渗的溶质或者助悬剂或增稠剂。

[0267] 在某些情况下,为了延长药物的作用,需要减慢来自皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用具有差水溶性的结晶或无定形物的液体混悬剂来完成。药物的吸收速率则取决于它的溶出速率,所述溶出速率转而可以取决于晶体大小和晶型。或者,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中,实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。一种用于贮库注射的策略包括使用聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物,其中媒介物在室温为流体并且在体温固化。

[0268] 通过形成主题化合物在可生物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微胶囊基体,制备可注射的贮库形式。取决于药物与聚合物的比率以及采用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的例子包括聚原酸酯和聚酸酐。也通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中而制备贮库型注射制剂。

[0269] 当将本发明的化合物作为药物施用给人类和动物时,它们可以以本身施用或作为药物组合物施用,所述药物组合物含有例如与药学上可接受的载体组合的0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分。

[0270] 可以在联合疗法中采用本发明的化合物和药物组合物,也就是说,所述化合物和药物组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医疗操作同时地、在其之前或之后施用。在联合方案中采用的治疗(疗法或操作)的特定组合将考虑期望的疗法和/或操作与要

达到的期望治疗效果的相容性。还应当理解,采用的治疗可以对相同病症达到预期效果(例如,本发明的化合物可以与另一种抗癌剂同时施用)。

[0271] 本发明的化合物可以静脉内地、肌肉内地、腹膜内地、皮下地、局部地、口服地或通过其它可接受的方式施用。所述化合物可以用于治疗哺乳动物(例如,人类、家畜和家养动物)、赛马、禽类、蜥蜴和任何其它可以耐受所述化合物的生物体中的关节炎病况。

[0272] 本发明还提供了一种药物包或试剂盒,其包括一个或多个容器,所述容器填充有本发明的药物组合物的一种或多种成分。任选地,这样的容器可以伴有说明书,所述说明书呈管理药品或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,所述说明书会反映政府机构对用于人类施用的制造、使用或销售的批准。

[0273] 施用给对象

[0274] 在另一个方面,本发明提供了一种在有此需要的哺乳动物物种中治疗病况的方法,所述方法包括给所述哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种化合物,所述化合物选自式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述病症选自癌症、免疫学病症、中枢神经系统(CNS)病症、炎症性病症、肠胃失调、代谢病症、心血管病症和肾脏疾病。

[0275] 在某些实施方案中,所述癌症选自下组:胆道癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、上皮内肿瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、肺癌、黑素瘤、神经母细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾(肾脏)癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0276] 在某些实施方案中,所述炎症性病症是炎症性皮肤病况、关节炎、银屑病、脊柱炎、牙周炎或炎症性神经病。在某些实施方案中,所述肠胃失调是炎症性肠病诸如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

[0277] 在某些实施方案中,所述免疫学病症是移植排斥或自身免疫性疾病(例如,类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮或I型糖尿病)。在某些实施方案中,所述CNS病症是阿尔茨海默氏病。

[0278] 在某些实施方案中,所述代谢病症是肥胖或II型糖尿病。在某些实施方案中,所述心血管病症是缺血性中风。在某些实施方案中,所述肾脏疾病是慢性肾脏疾病、肾炎或慢性肾衰竭。

[0279] 在某些实施方案中,所述哺乳动物物种是人。

[0280] 在某些实施方案中,所述病况选自癌症、移植排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默氏病、炎症性皮肤病况、炎症性神经病、银屑病、脊柱炎、牙周炎、炎症性肠病、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾脏疾病、肾炎、慢性肾衰竭、及其组合。

[0281] 在另一个方面,描述了一种在有此需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的方法,包括给所述哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0282] 在某些实施方案中,本文所述化合物选择性地阻断Kv 1.3钾通道,对其它钾通道或对钙或钠通道具有最小的或没有脱靶抑制活性。在某些实施方案中,本文所述的化合物不阻断hERG通道,且因此具有合乎需要的心血管安全性谱。

[0283] 本发明的某些方面涉及给对象施用有效量的组合物以达到具体的结果。因此可以

以适合药用的任何方式配制根据本发明的方法有用的小分子组合物。

[0284] 本发明的制剂在药学上可接受的溶液中施用,所述溶液可以常规地含有药学上可接受的浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其它治疗成分。

[0285] 为了用于治疗,可以通过允许所述化合物被适当靶细胞摄取的任何模式给对象施用有效量的化合物。可以通过技术人员已知的任何方式完成“施用”本发明的药物组合物。具体的施用途径包括、但不限于口服、透皮(例如,经由贴剂)、胃肠外注射(皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、腹膜内、鞘内等)或粘膜(鼻内、气管内、吸入、直肠内、阴道内等)。注射可以是推注或连续输注。

[0286] 例如,根据本发明的药物组合物经常通过静脉内、肌肉内或其它胃肠外方式施用。它们还可以通过鼻内应用、吸入、局部、口服或作为植入物施用;甚至直肠或阴道使用也是可能的。合适的液体或固体药物制剂形式是例如用于注射或吸入的水溶液或盐水溶液,微囊化、螺卷化(encochleated)、包被到微小金颗粒表面上、包含在脂质体中、雾化的、气雾剂、用于植入皮肤的小粒,或干燥到要刮入皮肤中的锋利物体上。药物组合物还包括颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、乳膏剂、滴剂或具有活性化合物的延长释放的制剂,在所述制剂中,赋形剂和添加剂和/或助剂诸如崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂如上文所述按惯例使用。所述药物组合物适合用于多种药物递送系统。关于药物递送的现有方法的简要综述,参见Langer R (1990) *Science* 249:1527-33,其通过引用并入本文。

[0287] 在用于本发明的方法中的组合物中包括的化合物的浓度可以在从约1 nM至约100  $\mu$ M的范围内。据信有效剂量是在约10皮摩尔/kg至约100微摩尔/kg范围内。

[0288] 药物组合物优选地以剂量单位制备和施用。液体剂量单位是用于注射或其它胃肠外施用的管形瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊剂、粉剂和栓剂。为了治疗患者,可能需要不同的剂量,取决于化合物的活性、施用方式、施用目的(即预防性或治疗性)、病症的性质和严重程度、患者的年龄和体重。通过以单个剂量单位或几个较小剂量单位的形式单次施用,可以进行给定剂量的施用。本发明还考虑以相隔数天、数周或数月的具体间隔重复和多次施用剂量。

[0289] 组合物可以以本身(纯的)或以药学上可接受的盐的形式施用。当用于药物中时,盐应该是药学上可接受的,但非药学上可接受的盐可以方便地用于制备其药学上可接受的盐。这样的盐包括、但不限于从以下酸制备的那些盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。而且,这样的盐可以制备为碱金属或碱土金属盐,诸如羧酸基团的钠、钾或钙盐。

[0290] 合适的缓冲剂包括:乙酸和盐(1-2%w/v);柠檬酸和盐(1-3%w/v);硼酸和盐(0.5-2.5%w/v);以及磷酸和盐(0.8-2%w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v);和硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0291] 适合用于胃肠外施用的组合物方便地包括可以与接受者的血液等渗的无菌水性制剂。可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、磷酸盐缓冲盐水和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常被用作溶剂或混悬介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性矿物油或非矿物油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,诸如油酸这样的脂肪酸可以用于制备注射剂。适用于皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内等施用的载体制剂可以参见

*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0292] 在本发明中有用的化合物可以以超过两种这样的化合物的混合物递送。除了化合物的组合外,混合物还可以包括一种或多种佐剂。

[0293] 多种施用途径是可用的。当然,选择的特定模式将取决于选择的特定化合物、对象的年龄和总体健康状况、正在治疗的特定病况和治疗效果所需的剂量。一般而言,可以使用医学上可接受的任何施用模式(意指产生有效的应答水平且不造成临床上不可接受的不良作用的任何模式)来实践本发明的方法。在上文讨论了优选的施用模式。

[0294] 组合物可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过药学领域众所周知的任何方法制备。所有方法都包括以下步骤:使化合物与构成一种或多种助剂的载体混合。一般而言,如下制备组合物:使化合物与液体载体、精细粉碎的固体载体或二者均匀地且密切地混合,然后,如果必要的话,使产品成形。

[0295] 其它递送系统可以包括缓释、延迟释放或持续释放递送系统。这样的系统可以避免化合物的重复施用,从而为对象和医师增加方便。许多类型的释放递送系统是可用的且为本领域普通技术人员已知。它们包括基于聚合物的系统诸如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酸酐。含有药物的前述聚合物的微胶囊描述于,例如,美国专利号5,075,109。递送系统还包括非聚合物系统,它们是:脂质,包括甾醇,诸如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪诸如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣;使用常规粘合剂和赋形剂的压制片剂;部分熔合的植入物;等。具体例子包括、但不限于:(a) 侵蚀系统,其中本发明的试剂以在基质内的形式包含在其中,诸如在美国专利号4,452,775、4,675,189和5,736,152中描述的那些,和(b) 扩散系统,其中活性组分以受控速率从聚合物渗透,诸如在美国专利号3,854,480、5,133,974和5,407,686中描述的。另外,可以使用基于泵的硬件递送系统,其中的一些适合植入。

[0296] 用于确定Kv1.3钾通道阻滞剂的有效性的测定

[0297] 在某些实施方案中,测试如本文所述的化合物对Kv1.3钾通道的活性。在某些实施方案中,测试如本文所述的化合物的Kv1.3钾通道电生理学。在某些实施方案中,测试如本文所述的化合物的hERG电生理学。

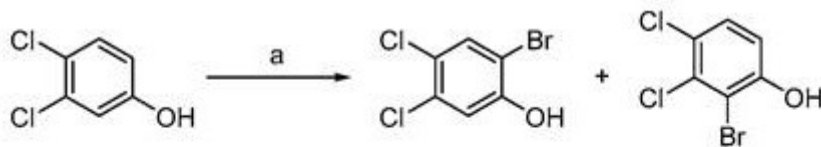
[0298] 等同方案

[0299] 下面的代表性实施例旨在帮助举例说明本发明,并且无意、也不应将其解释为限制本发明的范围。实际上,除了在本文中显示和描述的那些以外,从本文件的完整内容(包括以下实施例和对在本文中所引用的科学和专利文献的参考),本发明的各种修改及其许多其它实施方案对本领域技术人员会变得显而易见。还应当进一步理解,那些引用的参考文献的内容通过引用并入本文以帮助说明本领域的现状。以下实施例含有适用于在其各种实施方案及其等同方案中实践本发明的重要额外信息、例证和指导。

## 实施例

[0300] 实施例1-5描述了用于合成本文公开的式I的代表性化合物的各种中间体。

[0301] 实施例1. 中间体1 (2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯)和中间体2 (1-溴-4,5-二氯-2-甲氧基苯)



[0302]



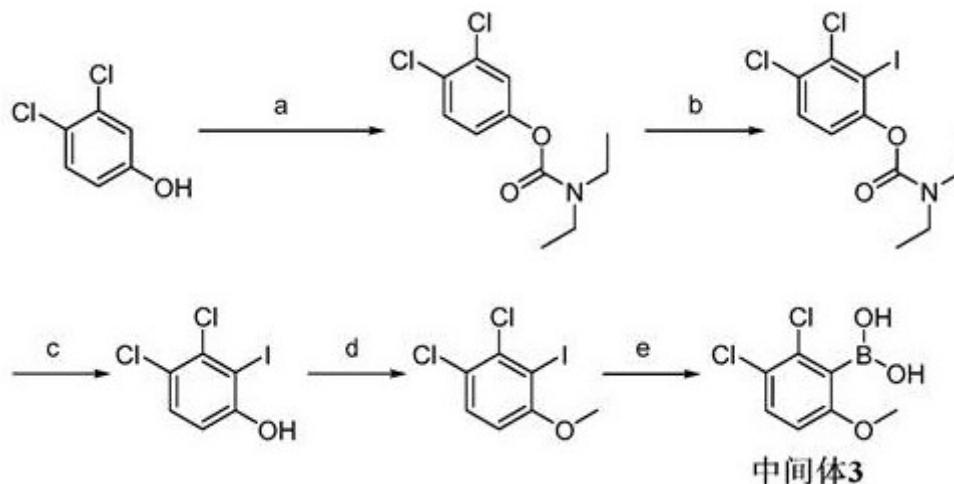
[0303] 步骤a:

[0304] 在0℃在氮气氛下向3,4-二氯苯酚(100.00 g, 613.49 mmol)在DCM (1000 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入Br<sub>2</sub> (98.04 g, 613.49 mmol)。将反应溶液在室温在氮气氛下搅拌16 h。将反应在0℃用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(500 mL)淬灭。将得到的混合物用EA (6 x 400 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2 x 400 mL)洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以得到作为黄色油状物的2-溴-4,5-二氯苯酚和2-溴-3,4-二氯苯酚的混合物(100 g, 粗制物)。将粗制产物不经进一步纯化直接用于下一步。

[0305] 步骤b:

[0306] 在0℃向在ACN (210 mL)中的2-溴-4,5-二氯苯酚和2-溴-3,4-二氯苯酚的粗制混合物(32 g, 125.04 mmol, 1当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.9 g, 396.87 mmol, 3当量)中逐滴加入MeI (16.5 mL, 116.05 mmol, 2当量)。将反应混合物在50℃搅拌4 h。将反应混合物过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE洗脱以得到作为白色固体的中间体1 (2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯) (8.7 g, 25.7%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); 和作为白色固体的中间体2 (1-溴-4,5-二氯-2-甲氧基苯) (24.3 g, 71.77%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[0307] 实施例2. 中间体3 ((2,3-二氯-6-甲氧基苯基)硼酸)



[0309] 步骤a:

[0310] 在室温在氮气氛下向3,4-二氯苯酚(120 g, 0.74 mol)在THF (400 mL)中的搅拌

溶液中逐份加入NaOH (75 g, 1.88 mol), 随后搅拌30 min。历时40 min向其中加入N,N-二乙基氨基酰氯(150 g, 1.11 mol), 随后搅拌15 h。将反应混合物倒入水(1.5 L)中, 并用PE (2 x 800 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水(500 mL) 洗涤和经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 将滤液在减压下浓缩以得到作为黄色油状物的N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯苯酯(213 g, 粗制物): C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 的LCMS (ESI) 计算值: 262, 264 (3: 2), 实测值262, 264 (3: 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.50-3.34 (m, 4H), 1.32-1.17 (m, 6H)。

[0311] 步骤b:

[0312] 在-65°C在氮气氛下向DIPA (32 g, 0.32 mol) 在THF (400 mL) 中的溶液中逐滴加入n-BuLi (131 mL, 0.33 mmol)。将得到的混合物搅拌1 h。向其中逐滴加入N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯苯酯(77 g, 0.29 mol) 在THF (200 mL) 中的溶液, 随后搅拌1 h。历时1 h向其中逐滴加入I<sub>2</sub> (82 g, 0.32 mol) 在THF (200 mL) 中的溶液。将得到的混合物在-65°C搅拌另外30 min。通过在室温加入NH<sub>4</sub>Cl水溶液(300 mL), 将反应淬灭。将得到的混合物用EA (3 x 400 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(500 mL) 洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 将滤液在减压下浓缩。使三个另外批(3 x 77 g N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯苯酯) 反应, 后处理并然后与前一批合并。将得到的残余物在PE (500 mL) 中浆化, 然后过滤以得到300 g N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯-2-碘苯酯。将滤液用硅胶柱色谱纯化, 用PE/EA (50/1) 洗脱以得到另外75 g纯产物。得到作为灰白色固体的N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯-2-碘苯酯(375 g, 经历2个步骤 83%): C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 的LCMS (ESI) 计算值: 388, 390 (3: 2), 实测值388, 390 (3: 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0313] 步骤c:

[0314] 在室温向N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯-2-碘苯酯(200 g, 0.52 mol) 在EtOH (1.50 L) 中的搅拌溶液中加入NaOH (165 g, 4.1 mol)。将得到的混合物在氮气氛下在80°C搅拌1 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用冰水(1.5 L) 稀释。然后将混合物用HCl水溶液(6 N) 酸化至pH = 3。将得到的混合物用EA (3 x 1 L) 萃取。将合并的有机层用盐水(800 mL) 洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 将滤液在减压下浓缩以得到作为棕色油状物的3,4-二氯-2-碘苯酚(202 g, 粗制物): C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>IO [M - H]<sup>-</sup> 的LCMS (ESI) 计算值: 287, 289 (3: 2), 实测值287, 289 (3: 2)。

[0315] 步骤d:

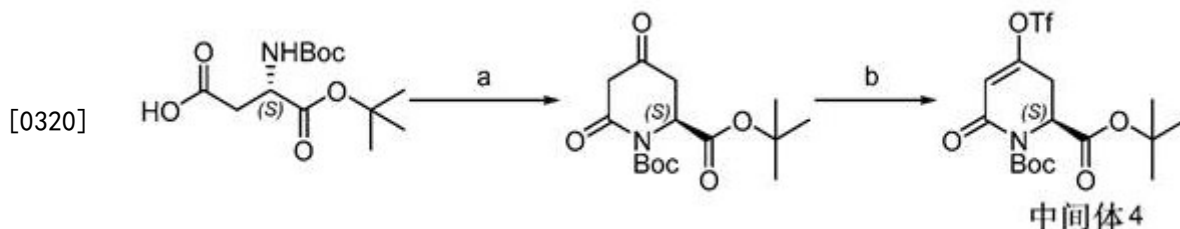
[0316] 向3,4-二氯-2-碘苯酚(220 g, 0.76 mol) 在DMF (700 mL) 中的搅拌溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (210 g, 1.52 mol) 和MeI (119 g, 0.84 mol)。将得到的混合物在室温搅拌5 h。使另一批(100 g 3,4-二氯-2-碘苯酚) 反应并与前一批合并。将得到的混合物在室温用水(5 L) 稀释。然后将得到的混合物用EA (3 x 1 L) 萃取。将合并的有机层用盐水(4 x 400 mL) 洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 将滤液在减压下浓缩。将残余物在PE (300 mL) 中浆化, 然后过滤以得到128 g期望的产物。将滤液通过硅胶柱色谱纯化, 用PE/EA (40/1) 洗脱以得到另外64 g期望的产物。得到作为淡黄色固体的1,2-二氯-3-碘-4-甲氧基苯(192 g, 经历

2个步骤78%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[0317] 步骤e:

[0318] 在 $0^\circ\text{C}$ 在氮气氛下向1,2-二氯-3-碘-4-甲氧基苯(100 g, 0.33 mol)在THF (1.2 L)中的溶液中逐滴加入*i*-PrMgCl (182 mL, 0.36 mol)。然后将反应混合物在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌1 h。在 $0^\circ\text{C}$ 逐滴加入 $\text{B}(\text{OMe})_3$  (86 g, 0.83 mol)。然后,将反应混合物历时1 h温热至室温并在室温搅拌另外1 h。然后,在 $0^\circ\text{C}$ 逐滴加入 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 水溶液(5%, 500 mL)。将反应混合物在室温搅拌30 min。将混合物用EA (2 x 500 mL)萃取。将有机层合并,用盐水(500 mL)洗涤并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,将滤液浓缩。将残余物在DCM (200 mL)中搅拌,然后过滤以得到作为灰白色固体的中间体3 ((2,3-二氯-6-甲氧基苯基)硼酸) (55 g, 76%):  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  [M - H]<sup>-</sup>的LCMS (ESI) 计算值: 219, 221 (3: 2), 实测值219, 221 (3: 2);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[0319] 实施例3. 中间体4 ((2S)-6-氧代-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,3-二氢吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯)



[0321] 步骤a:

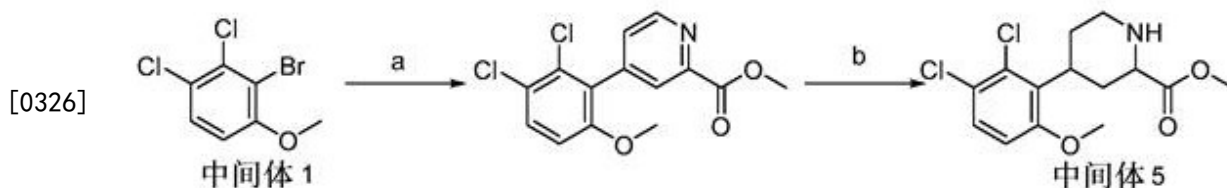
[0322] 在 $0^\circ\text{C}$ 将EDCI (4.97 g, 25.92 mmol)、DMAP (3.17 g, 25.92 mmol)和麦尔酮酸(2.49 g, 17.28 mmol)加入(3S)-4-(叔丁氧基)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-氧代丁酸(5.0 g, 17.28 mmol)在DCM (70 mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌3 h然后用 $\text{KHSO}_4$ 水溶液(30 mL)洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解在EA (170 mL)中并回流过夜。将得到的混合物冷却,用 $\text{KHSO}_4$ 水溶液(60 mL)和盐水(50 mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物用DCM/PE (1/2, 25 mL)洗涤以得到作为灰白色固体的(2S)-4,6-二氧代吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(3 g, 55%):  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  [M + H-100]<sup>+</sup>的LCMS (ESI) 计算值:214, 实测值214;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.09 (dd,  $J = 6.9, 2.2$  Hz, 1H), 3.55 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 19.4$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 17.6, 2.2$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 17.6, 6.9$  Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)。

[0323] 步骤b:

[0324] 在 $0^\circ\text{C}$ 在氮气氛下向(2S)-4,6-二氧代吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(1.0 g, 3.19 mmol)在DCM (10 mL)中的溶液中逐滴加入DIPEA (1.67 mL, 12.90 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 向其中逐滴加入三氟甲磺酸酐(1.08 g, 3.83 mmol),随后在室温搅拌1 h。将反应混合物用10 mL  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液淬灭。将水相用DCM (10 mL)萃取。将有机相合并,用盐水(10 mL)洗涤,并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以得到作为棕色固体的中间体4 ((2S)-6-氧代-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,3-二氢吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯) (2.6 g,

粗制物):  $C_{14}H_{22}F_3NO_8S$   $[M + H]^+$  的LCMS (ESI) 计算值: 446, 实测值 446。

[0325] 实施例4. 中间体5 (4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯)



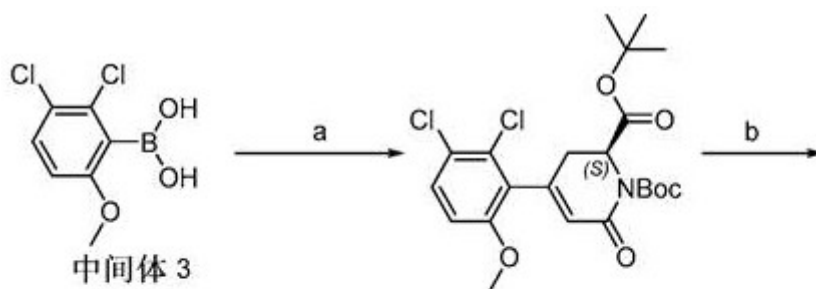
[0327] 步骤a:

[0328] 向2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯(中间体1, 实施例1) (5 g, 0.02 mmol, 1当量) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯(6.2 g, 0.02 mmol, 1.2当量)在二氧杂环己烷和水中的溶液中加入 $Na_2CO_3$  (6.2 g, 0.06 mmol, 3当量)和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (3.2 g, 0.2当量)。在氮气氛下在 $80^\circ C$ 搅拌3 h以后,将得到的混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE /EA (3:1)洗脱以得到作为淡黄色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯(1 g, 16.4%):  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  的LCMS (ESI) 计算值: 312, 314 (3: 2), 实测值312, 314 (3: 2)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

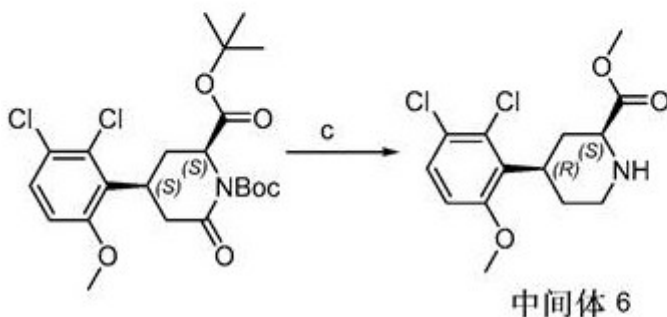
[0329] 步骤b:

[0330] 在室温向 $PtO_2$  (65.5 mg, 0.29 mmol, 0.3当量)和4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 0.96 mmol, 1当量)在MeOH中的溶液中逐份加入HCl (6 M, 1 mL)。将得到的混合物在氢气氛下在 $30^\circ C$ 搅拌4天。将固体滤出,并用MeOH (3 x 10 mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到作为黄色油状物的中间体5 (4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯) (200 mg, 52.32%):  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  的LCMS (ESI) 计算值: 318, 320 (3: 2), 实测值318, 320 (3: 2)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J = 11.9, 3.0$  Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.76 (td,  $J = 12.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.90 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H)。

[0331] 实施例5. 中间体6 ((2S,4R)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯)



[0332]



[0333] 步骤a:

[0334] 在室温向(2S)-6-氧代-4-(三氟甲磺酰氧基)-2,3-二氢吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(中间体4, 实施例3) (2.52 g, 粗制物)、2,3-二氯-6-甲氧基苯基)硼酸(中间体3, 实施例2) (700 mg, 3.17 mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.01g, 9.51 mmol)在二氧杂环己烷(20 mL)和 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)中的混合物中一次性加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 mg, 0.16 mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用氮气净化3次。将反应物在氮气氛下在80℃搅拌3 h然后在减压下浓缩。将残余物溶解在EA (30 mL)中,并用盐水(2 x 15 mL)洗涤。将有机相经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用PE/EA (5/1)洗脱以得到作为淡黄色泡沫的(2S)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-6-氧代-2,3-二氢吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(900 mg, 60%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}-100]^+$ 的LCMS (ESI)计算值: 372, 374 (3: 2),实测值372, 374 (3: 2); $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)。

[0335] 步骤b:

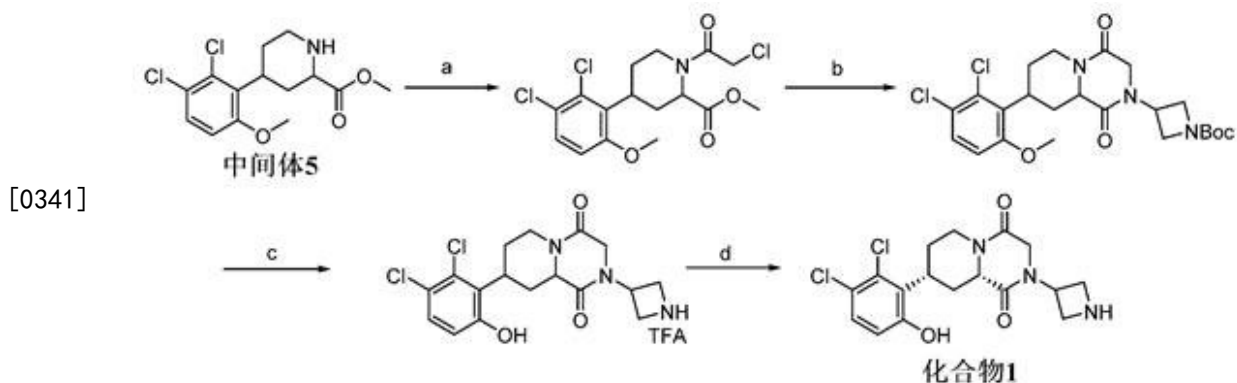
[0336] 在氮气氛下向(2S)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-6-氧代-2,3-二氢吡啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(900 mg, 1.91 mmol)在EA (50 mL)和AcOH (0.50 mL)中的溶液中加入 $\text{PtO}_2$  (150 mg, 0.66 mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气净化3次。将混合物在氢气(1.5大气压)下在室温搅拌16 h。然后,将反应物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EA (5/1)洗脱以得到作为无色泡沫的(2S,4S)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(550 mg, 61%): $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}_6$   $[\text{M} + \text{H}-100]^+$ 的LCMS (ESI)计算值: 474, 476 (3: 2),实测值474, 476 (3: 2); $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.7, 7.2$  Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40-3.23 (m, 1H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)。

[0337] 步骤c:

[0338] 在氮气氛下在0℃向(2S,4S)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸1,2-二叔丁酯(550 mg, 1.16 mmol)在THF (10 mL)中的溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (0.21 mL, 2.11 mmol)。然后,将反应物在氮气氛下在室温搅拌4 h。然后,在0℃逐滴加入10 mL MeOH,并将得到的混合物搅拌1 h。向其中加入6 mL HCl水溶液(6 M)。将反应物在室温搅拌12 h。将反应物在减压下浓缩。将残余物用反相HPLC纯化以得到作为无色油状物的中间体6((2S,4R)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯)(125 mg, 34%): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的LCMS (ESI)计算值: 318, 320 (3: 2),实测值318, 320 (3: 2); $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J = 11.9, 3.0$  Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.76 (td,  $J = 12.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.90 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H)。

[0339] 实施例6-8描述了本文中公开的式I的代表性化合物的合成和/或表征数据。

[0340] 实施例6. 化合物1 ((8R,9aS)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮)



[0342] 步骤a:

[0343] 在0℃在氮气氛下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(中间体5, 实施例4)(400 mg, 1.01 mmol, 80%) and TEA (509 mg, 5.03 mmol)在DCM (8 mL)中的搅拌溶液中加入2-氯乙酰氯(170 mg, 1.51 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1 h,然后浓缩以得到作为浅棕色固体的1-(2-氯乙酰基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(500 mg, 粗制物): $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的LCMS (ESI)计算值: 394, 396 (1: 1),实测值394, 396 (1: 1)。

[0344] 步骤b:

[0345] 在室温向1-(2-氯乙酰基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(500 mg, 1.27 mmol)和TEA (385 mg, 3.80 mmol)在EtOH (10 mL)中的搅拌溶液中加入3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(327 mg, 1.90 mmol)。将得到的反应混合物在80℃搅拌16 h,然后在真空下浓缩。将残余物溶解在EA (20 mL)中。将溶液用盐水(2 x 10 mL)洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物用反相HPLC纯化以得到作为浅棕色油状物的3-[8-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1,4-二氧代-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(285 mg, 45%): $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的LCMS (ESI)计算值:

498, 500 (3: 2), 实测值498, 500 (3: 2)。

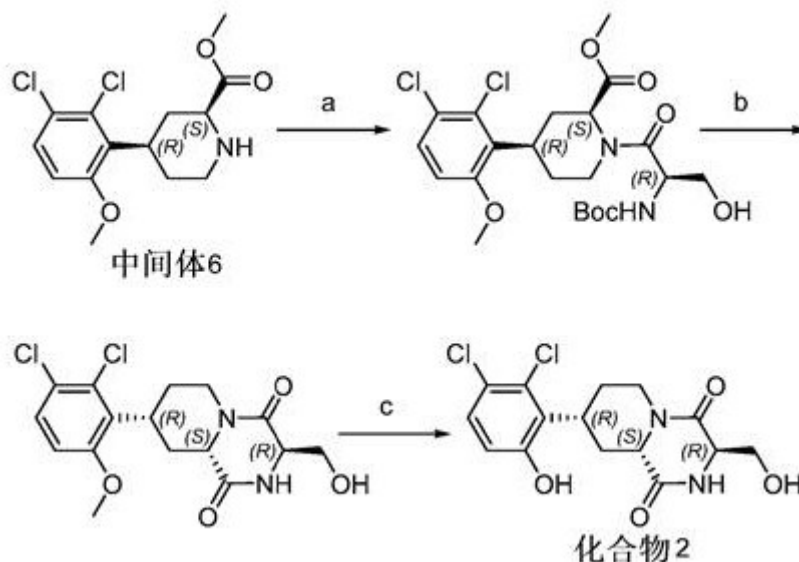
[0346] 步骤c:

[0347] 在室温向3-[8-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1,4-二氧代-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(285 mg, 0.29 mmol, 80%)在DCM (5 mL)中的搅拌溶液中加入 $\text{BBr}_3$  (0.51 mL, 2.03 mmol)。将反应物在室温搅拌3 h。将反应混合物用水(10 mL)淬灭。通过加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液将pH值调至7并将得到的溶液在真空下浓缩。将残余物用下述条件通过制备型高效液相色谱(Prep-HPLC)纯化:柱:Xselect CSH OBD柱30 x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60 mL/min;梯度:在9 min内7%B至25%B;检测器:UV 220 nm;保留时间:8.20 min。将含有期望产物的级分合并,并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮三氟乙酸(120 mg, 86%): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的LCMS (ESI)计算值:384, 386 (3: 2),实测值384, 386 (3: 2)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 4.30 - 4.04 (m, 3H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.58 (m, 3H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.14 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H)。

[0348] 步骤d:

[0349] 将2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮(120 mg, 0.31 mmol)用下述条件用手性-HPLC分离:柱:CHIRALPAK IG, 2 x 25cm, 5  $\mu\text{m}$ ;流动相A:Hex (0.2%IPA),流动相B:EtOH;流速:20 mL/min;梯度:在21 min内30%B至30%B;检测器:UV 220/254 nm;保留时间:17.719 min。将含有期望产物的级分合并,并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的化合物1 ((8R,9aS)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮) (30 mg, 25%): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的LCMS (ESI)计算值:384, 386 (3: 2),实测值384, 386 (3: 2)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.29 - 4.04 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.67 (m, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.15 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.63 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H)。

[0350] 实施例7. 化合物2 ((3R,8R,9aS)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮)



[0351]

[0352] 步骤a:

[0353] 在室温向(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-羟基丙酸(97 mg, 0.47 mmol)在DMF(2 mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(113 mg, 0.59 mmol)和HOBT(80 mg, 0.59 mmol)。然后加入TEA(119 mg, 1.18 mmol)和(2S,4R)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(中间体6, 实施例5)(125 mg, 0.40 mmol),并将得到的混合物搅拌12 h,然后倒入H<sub>2</sub>O(10 mL)中,并用EA(3 x 5 mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3 x 5 mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,和过滤并在减压下浓缩。将残余物用以下条件用制备型高效液相色谱纯化:柱:Xselect CSH OBD柱30 x 150 mm, 5 $\mu$ m;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:60 mL/min;梯度:在8 min内35%B至60%B;检测器:UV 220 nm;保留时间:7.12。将含有期望产物的级分收集,并在减压下浓缩以得到作为淡黄色泡沫的(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-羟基丙酰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(35 mg, 18%):C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup>的LCMS(ESI)计算值:505, 507(3:2),实测值505, 507(3:2)。

[0354] 步骤b:

[0355] 在室温向(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-羟基丙酰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯(35 mg, 0.07 mmol)在DCM(1 mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.5 mL, 6.73 mmol)。将得到的混合物搅拌30 min并在减压下浓缩。将残余物溶解在EtOH(3 mL)中。然后加入TEA(21 mg, 0.21 mmol)并将反应混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌12 h。将反应混合物浓缩以得到作为淡黄色油状物的(3R,8R,9aS)-8-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-3-(羟基甲基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮(80 mg, 粗制物):C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>的LCMS(ESI)计算值:373, 375(3:2),实测值373, 375(3:2)。

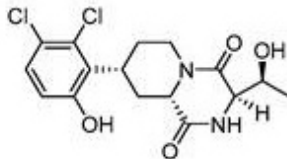
[0356] 步骤c:

[0357] 在室温向(3R,8R,9aS)-8-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-3-(羟基甲基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮(80 mg, 粗制物)在DCM(2 mL)中的搅拌溶液中加入BBr<sub>3</sub>(0.2 mL)。将反应混合物搅拌2 h,然后在0 $^{\circ}$ C逐滴加入到3 mL MeOH中。将得到的混合物在减压下浓缩。将残余物用以下条件用制备型高效液相色谱纯化:柱:XBridge Prep C18

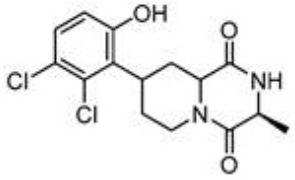
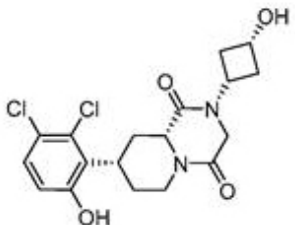
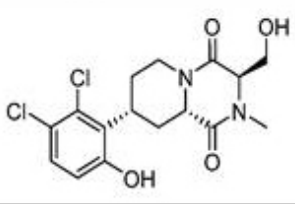
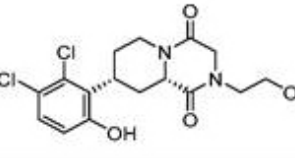
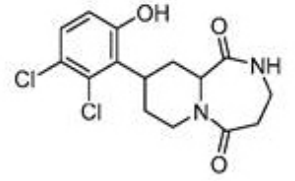
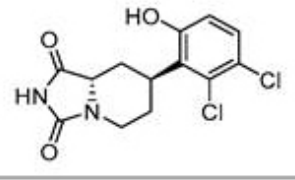
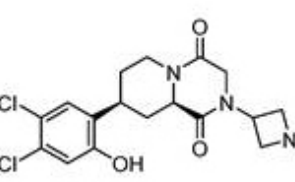
OBD Prep柱, 19 x 150 mm, 5 $\mu$ m;流动相A: 水(+ 0.05%TFA), 流动相B: ACN;流速: 60 mL/min;梯度: 在7 min内15%B至40%B;检测器: UV 220 nm;保留时间: 6.58 min。将含有期望产物的级分收集,并在减压下浓缩以得到作为灰白色固体的化合物2 ((3*R*,8*R*,9*a**S*)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)-六氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-1,4-二酮) (12.3 mg): C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 的LCMS (ESI)计算值: 359, 361 (3: 2),实测值359, 361 (3: 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 3H), 3.75 (dd, *J* = 11.0, 2.6 Hz, 2H), 2.78 (td, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H)。

[0358] 实施例8. 以与化合物1 (实施例6)或化合物2 (实施例7)的制备类似的方式和/或通过本领域已知的方法制备下述化合物。

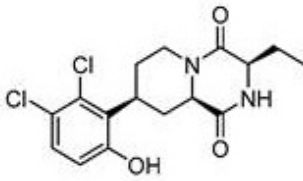
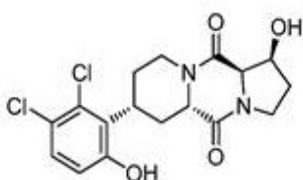
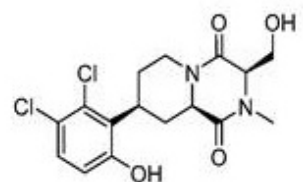
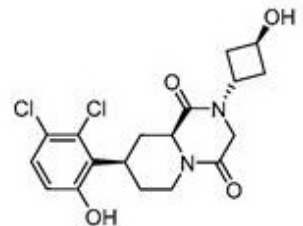
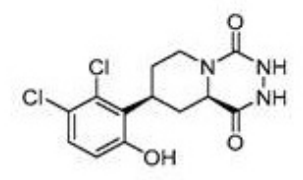
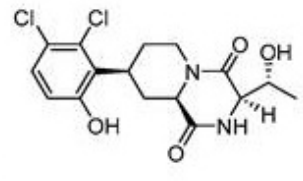
表 1a

化合物编号	结构	化学名称	MS (M + H) <sup>+</sup> 和 <sup>1</sup> H NMR
[0359] 3		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>a</i> <i>S</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1 <i>S</i> )-1-羟基乙基]-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.77 (td, <i>J</i> = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).

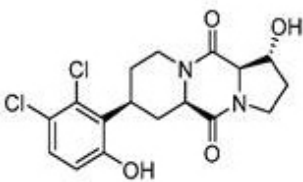
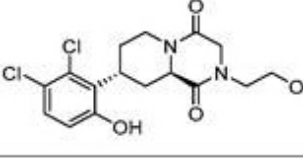
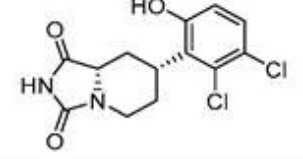
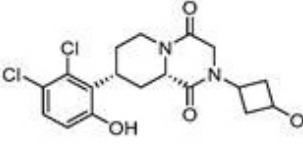
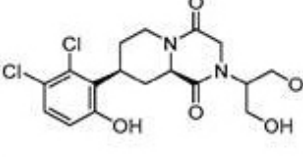
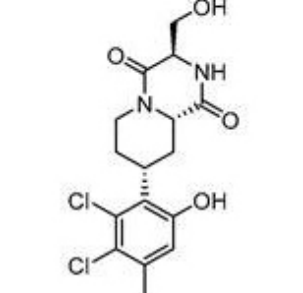
[0360]

4		(3 <i>S</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基-八氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.64-2.40 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.681-1.59 (m, 1H), 1.50 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.9 Hz, 3H).
5		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-[3-羟基丁基]-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮异构体 4	[M + H] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.16-5.00 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 3H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 2.66-2.38 (m, 4H), 2.29-2.12 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 1H).
6		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (td, <i>J</i> = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H).
7		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(2-羟基乙基)-六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.33-4.09 (m, 3H), 3.84-3.71 (m, 3H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.80 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H).
8		9-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-十氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ][1,4]二氮杂环庚三烯-1,5-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H).
9		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-四氢咪唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-二酮非对映异构体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 315, 317 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.03 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H).
10		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(4,5-二氯-2-羟基苯基)-六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 384, 386 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.26-4.07 (m, 3H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.81 (td, <i>J</i> = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 2H).

[0361]

11		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-乙基-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 357, 359 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.87-3.72 (m, 1H), 2.80 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
12		(1 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡咯并[1,2- <i>d</i> ]吡嗪-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.14 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H).
13		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H).
14		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-[3-羟基环丁基]-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮异构体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H).
15		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>d</i> ][1,2,4]三嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.15 (brs, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 1H).
16		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1 <i>R</i> )-1-羟基乙基]-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.90-3.71 (m, 1H), 2.82-2.57 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).

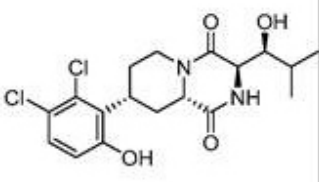
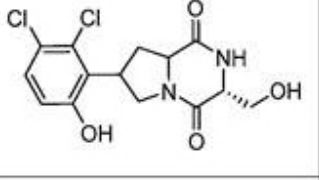
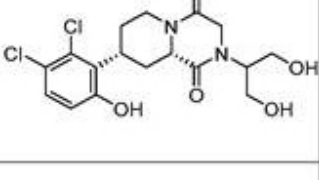
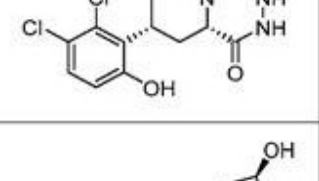
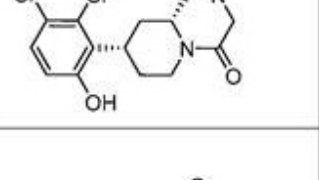
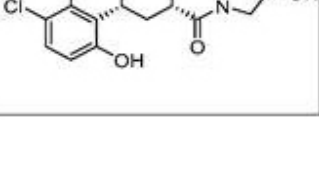
[0362]

17		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-羟基六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡咯-5,11(5aH,11aH)-二酮异构体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.83 (td, <i>J</i> = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.62 (q, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H).
18		(8 <i>R</i> ,9 <i>aR</i> )-rel-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(2-羟基乙基)-六氢吡啶并[1,2-a]吡咯-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.31-4.09 (m, 2H), 3.89-3.67 (m, 4H), 3.68-3.46 (m, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H).
19		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-二酮非对映异构体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 315, 317 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H).
20		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(3-羟基环丁基)-六氢吡啶并[1,2-a]吡咯-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H).
21		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2-a]吡咯-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 403, 405 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 5H), 2.81 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.64-2.41 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).
22		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-甲基-3-(3 <i>R</i> )-羟基乙基-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2-a]吡咯-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 3H), 3.79-3.63 (m, 2H), 2.85-2.38 (m, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 2.26-2.08 (m, 1H), 1.62 (t, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H).

[0363]

23		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡嗪-5,11(5aH,11aH)-二酮异构体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.56-1.99 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 1H).
24		(3R,8R,9aS)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-((1R)-1-羟基乙基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.87-3.69 (m, 1H), 2.77 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.59-2.38 (m, 2H), 2.20 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
25		(1S,5aR,7S,11aR)-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-羟基六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡嗪-5,11(5aH,11aH)-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.12 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.53 (brs, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H).
26		(8R,9aS)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(2-羟基乙基)-六氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.80 (td, J = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H).
27		(7S,8aR)-2-氨基-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1,3(2H,5H)-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.09 (td, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H).
28		(8R,9aS)-rel-8-(2-氯-6-羟基-3-甲基苯基)-3-((3R)-羟基甲基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 339, 341 (3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.01-6.92 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.13-3.92 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 2H), 2.82-2.44 (m, 3H), 2.28 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.61 (t, J = 14.1 Hz, 1H).
29		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-羟基六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡嗪-5,11(5aH,11aH)-二酮异构体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.84 (td, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H).

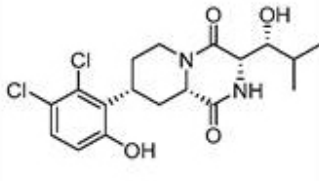
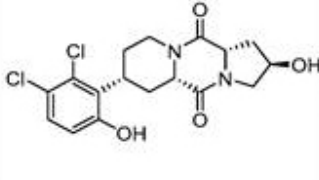
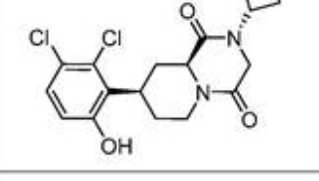
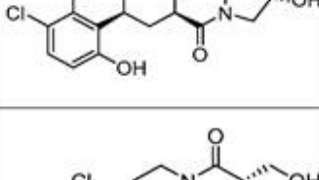
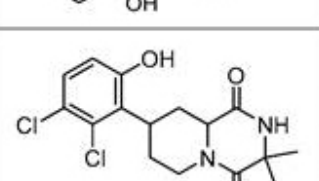

[0364]

30		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1 <i>S</i> )-1-羟基-2-甲基丙基]-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 401, 403 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 2.76 (td, <i>J</i> = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
31		(3 <i>R</i> )-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 345, 347 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.38 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H).
32		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(1,3-二羟基丙烷-2-基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 403, 405 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H), 2.81 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.64-2.43 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H).
33		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>d</i> ]三嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.14 (brs, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H).
34		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-[3-羟基环丁基]-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮异构体 3	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H).
35		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮异构体 4	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.86 (td, <i>J</i> = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.66 (q, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.55-2.33 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H).

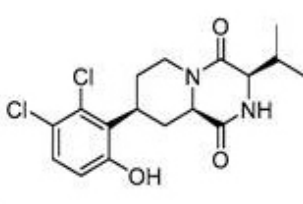
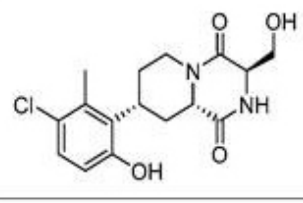
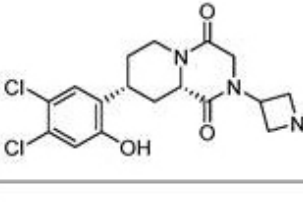
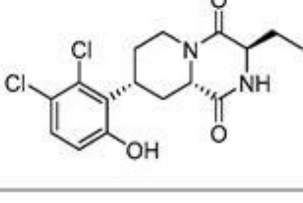
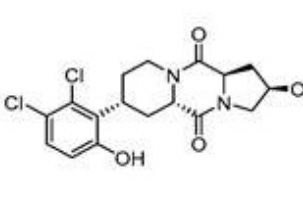
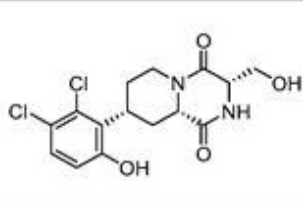
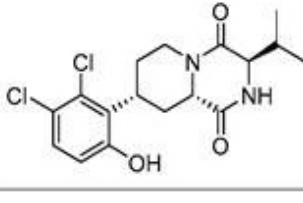
[0365]

36		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-甲基-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 3H), 3.84-3.70 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H).
37		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-(2-羟基乙基)-六氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 3H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.80 (td, <i>J</i> = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H).
38		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-3-((3 <i>R</i> )-氨基甲基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮: 三氟乙酸	[M + H] <sup>+</sup> : 358, 360 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.23 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.81 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.67-2.40 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 1H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ -77.03.
39		(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-((1 <i>R</i> )-1-羟基-2-甲基丙基)-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 401, 403 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 2.92-2.66 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.09 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
40		(2 <i>R</i> ,6 <i>aR</i> ,12 <i>aS</i> )-2-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-8-羟基八氢二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-6,12(2 <i>H</i> ,6 <i>aH</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.94-3.72 (m, 2H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.68 (td, <i>J</i> = 13.4, 2.8 Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.50-1.28 (m, 2H).
41		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.85-3.69 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H).

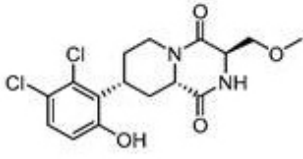
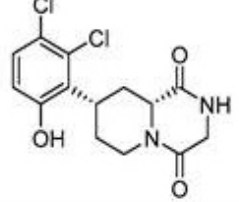
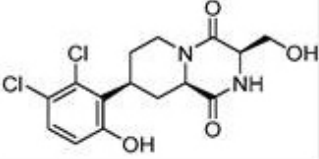
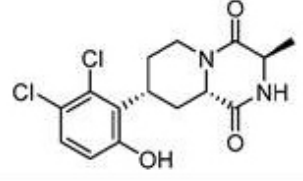
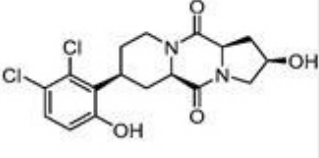
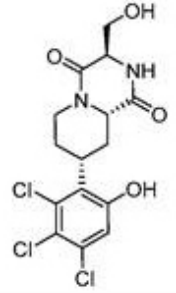
[0366]

42		(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1 <i>R</i> )-1-羟基-2-甲基丙基]-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 401, 403 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.80-3.62 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.76 (td, <i>J</i> = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
43		(2 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡咯并[1,2- <i>d</i> ]吡啶-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.40 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.85 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 2.56-2.33 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H).
44		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-[3-羟基丁基]-六氢吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮异构体 2	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 399, 401 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 3H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H).
45		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡咯并[1,2- <i>d</i> ]吡啶-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮异构体 3	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.52-2.15 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H).
46		(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.87-3.66 (m, 2H), 2.77 (td, <i>J</i> = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 2.60-2.38 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H).
47		8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3,3-二甲基-八氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> : 357, 359 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 2.79 (td, <i>J</i> = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.64-2.41 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

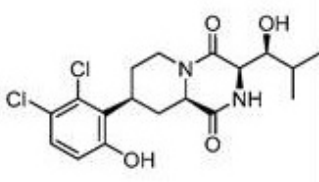
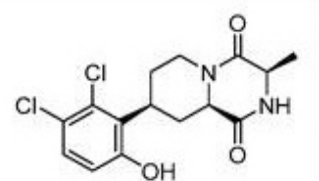
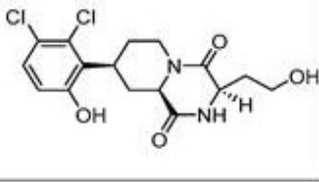
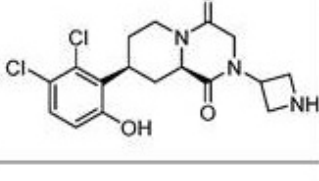
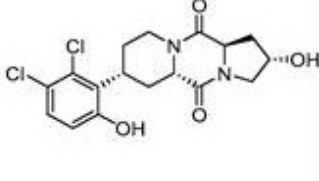
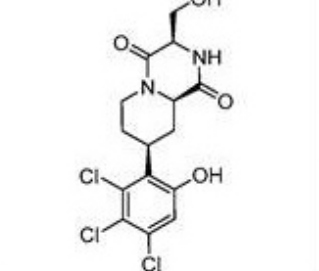
[0367]

48		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-异丙基-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 371, 373 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 2.75 (td, <i>J</i> = 13.0, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (q, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.53-2.32 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
49		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-8-(3-氯-6-羟基-2-甲基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-甲基-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 339, 341 (3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 3H), 2.22-2.07 (m, 1H), 1.60 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H).
50		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(4,5-二氯-2-羟基苯基)-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 384, 386 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.81 (td, <i>J</i> = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 2H).
51		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-乙基-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 357, 359 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.87-3.72 (m, 1H), 2.76 (td, <i>J</i> = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.62 (q, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
52		(2 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基-6-羟基-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.86 (td, <i>J</i> = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H).
53		(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-甲基-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 2.78 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).
54		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(3 <i>R</i> )-异丙基-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 371, 373 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 2.78 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 2.59-2.30 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz,

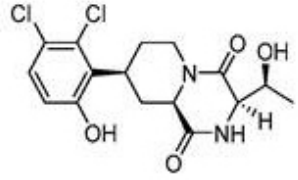
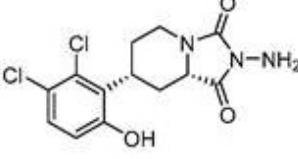
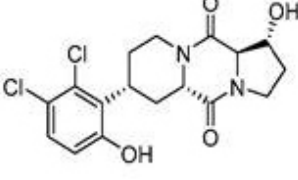
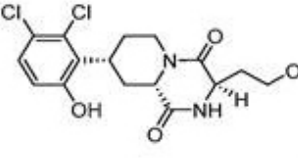
[0368]

			1H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
55		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-rel-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-((3 <i>R</i> )-甲氧基甲基)-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.21 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.91-3.66 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 3H), 2.88-2.37 (m, 3H), 2.26-2.04 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 1H).
56		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 1H), 2.79 (td, $J = 13.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H).
57		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(羟基甲基)六氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4(6 <i>H</i> )-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H).
58		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.87-3.72 (m, 1H), 2.79 (td, $J = 13.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
59		(2 <i>R</i> ,5 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶并[1,2- <i>d</i> ]吡啶-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.86 (td, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H).
60		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-3-((3 <i>R</i> )-羟基甲基)-8-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)-六氢-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1,4-二酮	[ $M + H$ ] <sup>+</sup> : 393, 395, 397 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 6.94 (s, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.78 (td, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H).

[0369]

61		(3R,8S,9aR)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1S)-1-羟基-2-甲基丙基]-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 401, 403 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 2.95-2.69 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.12 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
62		(3R,8S,9aR)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.87-3.69 (m, 1H), 2.79 (td, J = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
63		(3R,8S,9aR)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 3H), 2.78 (td, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).
64		(8S,9aR)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 384, 386 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.30-3.97 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 3H), 2.79 (td, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H).
65		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-羟基六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-5,11(5aH,11aH)-二酮异构体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.48 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H).
66		(8S,9aR)-3-((3R)-羟基甲基)-8-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)-六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 393, 395, 397 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.93 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H).

[0370]

67		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-[(1 <i>S</i> )-1-羟基乙基]-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.94-3.66 (m, 2H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.80-1.51 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
68		(7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> )-2-氨基-7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)四氢咪唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.09 (td, <i>J</i> = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H).
69		7-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-羟基六氢-1 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i> )-二酮异构体 3	[M + H] <sup>+</sup> : 385, 387 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.84 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H).
70		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i> )-8-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-6-羟基-2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 3H), 2.74 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H).

[0371] 实施例9. Kv1.3钾通道阻滞剂活性的评价

[0372] 该测定用于评价所公开的化合物作为Kv1.3钾通道阻滞剂的活性。

[0373] 细胞培养

[0374] 将稳定表达Kv1.3的CHO-K1细胞在含有10%热灭活的FBS、1 mM丙酮酸钠、2 mM L-谷氨酰胺和G418 (500 μg/ml)的DMEM中培养。在5%CO<sub>2</sub>增湿培养箱中在37°C在培养瓶中培养细胞。

[0375] 溶液

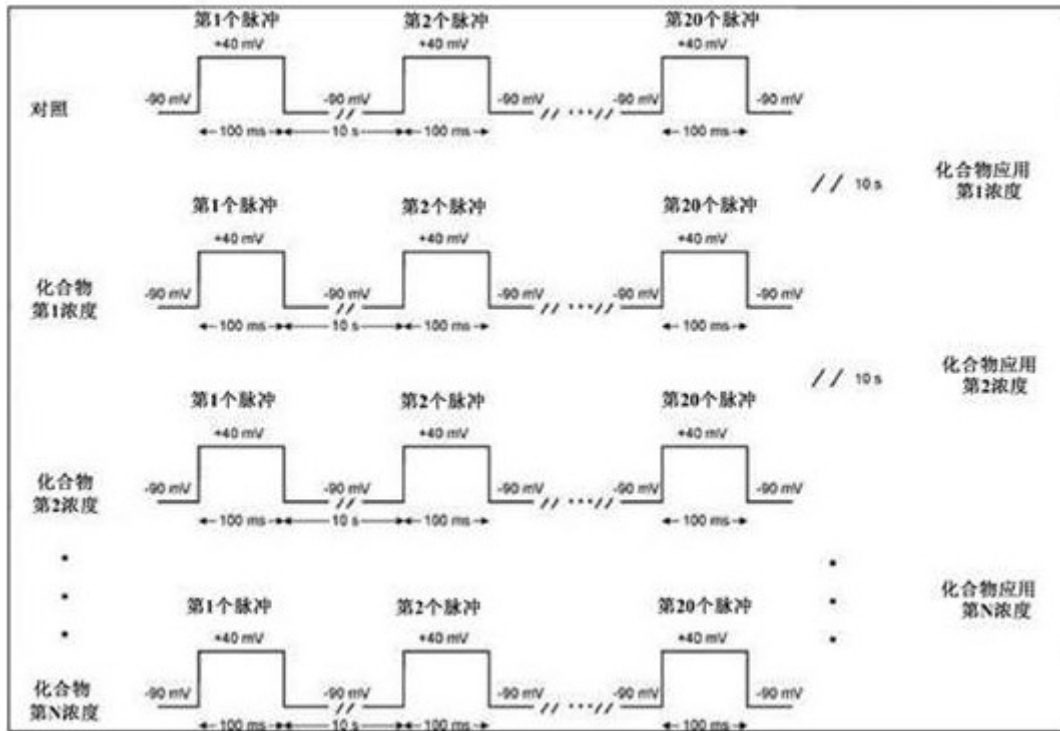
[0376] 将细胞浸入含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES的细胞外溶液中；用NaOH将pH调至7.4；295-305 mOsm。内部溶液含有50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES；用KOH将pH调至7.2；285 mOsm。将所有化合物以30 mM溶解在DMSO中。将化合物储备溶液用外部溶液新鲜稀释至30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM和100 μM的浓度。DMSO的最高含量(0.3%)存在于100 μM中。

[0377] 电压方案

[0378] 通过施加从-90 mV (保持电位)至+40 mV的100 ms除极化脉冲以0.1 Hz频率施加而诱发电流。所应用的每种化合物浓度的对照(无化合物)和化合物脉冲串含有20个脉冲。

[0379] 在脉冲串之间使用了10秒间歇(见下表A)。

表A. 电压方案



[0380]

[0381] 膜片箝记录和化合物应用

[0382] 借助于自动化膜片箝平台Patchliner (Nanion Technologies GmbH) 实现全细胞电流记录和化合物应用。将EPC 10膜片箝放大器 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 以及Patchmaster软件 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 用于数据采集。将数据在10kHz采样, 没有过滤。使用P/4程序 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 在线减去被动泄漏电流。将递增的化合物浓度连续应用到相同细胞, 之间没有冲洗。在下一个脉冲串之前的总化合物温育时间不超过10秒。在化合物平衡期间观察到峰值电流抑制。

[0383] 数据分析

[0384] 用Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 获得AUC和峰值。为了确定 $IC_{50}$ , 使用了对应于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将在化合物存在下获得的AUC和峰值标准化到不存在化合物时的对照值。使用Origin (OriginLab), 从拟合至Hill方程式的数据得到 $IC_{50}: I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100-A)/(1 + ([\text{化合物}]/IC_{50})^{nH}) + A$ , 其中 $IC_{50}$ 值是电流抑制为半数最大值时的浓度,  $[\text{化合物}]$ 是应用的化合物浓度,  $A$ 是未被阻断的电流分数, 且 $nH$ 是希尔系数。

[0385] 实施例10. hERG活性的评价

[0386] 该测定用于评价公开的化合物对hERG通道的抑制活性。

[0387] hERG电生理学

[0388] 该测定用于评价公开的化合物对hERG通道的抑制活性。

[0389] 细胞培养

[0390] 将稳定表达hERG的CHO-K1细胞在含有10%热灭活的FBS、1%青霉素/链霉素、潮霉素(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )和G418 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )的Ham's F-12培养基(含有谷氨酰胺)中培养。在5% $\text{CO}_2$ 增湿培养箱中在37 $^{\circ}\text{C}$ 在培养瓶中培养细胞。

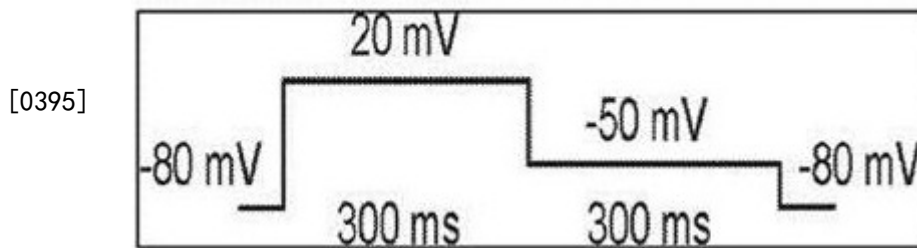
## [0391] 溶液

[0392] 将细胞浸入含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES的细胞外溶液中；用NaOH将pH调至7.4；295-305 mOsm。内部溶液含有50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES；用KOH将pH调至7.2；285 mOsm。将所有化合物以30 mM溶解在DMSO中。将化合物储备溶液用外部溶液新鲜稀释至30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM和100 μM的浓度。DMSO的最高含量(0.3%)存在于100 μM中。

## [0393] 电压方案

[0394] 将电压方案(见表B)设计成模拟心脏动作电位期间的电压变化,其中300 ms除极化至+20 mV(类似于心脏动作电位的平台期),复极化300 ms至-50 mV(诱导尾电流),和最后一步达到-80 mV的保持电位。脉冲频率为0.3Hz。应用的每种化合物浓度的对照(无化合物)和化合物脉冲串包含70个脉冲。

表B. hERG电压方案



## [0396] 膜片箝记录和化合物应用

[0397] 借助于自动化膜片箝平台Patchliner (Nanion) 实现全细胞电流记录和化合物应用。将EPC 10膜片箝放大器(HEKA)以及Patchmaster软件(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)用于数据采集。将数据以10kHz采样,没有过滤。将递增的化合物浓度连续应用到相同细胞,之间没有冲洗。

## [0398] 数据分析

[0399] 用Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 获得AUC和PEAK值。为了确定IC<sub>50</sub>,使用了对应于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将在化合物存在下获得的AUC和PEAK值标准化至不存在化合物时的对照值。使用Origin (OriginLab),从拟合至Hill方程式的数据得到IC<sub>50</sub>:  $I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100-A)/(1 + ([\text{化合物}]/IC_{50})^{nH}) + A$ ,其中IC<sub>50</sub>是电流抑制为半数最大值时的浓度,[化合物]是应用的化合物浓度,A是未被阻断的电流分数,且nH是希尔系数。

[0400] 表1提供了某些选定的本发明化合物对Kv1.3钾通道和hERG通道的抑制活性的总结。

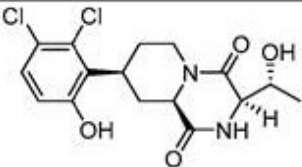
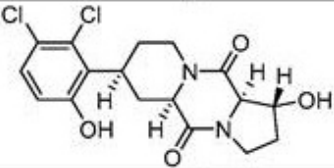
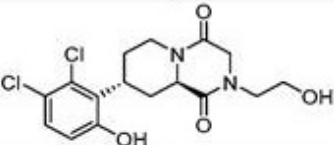
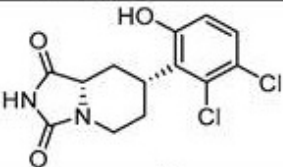
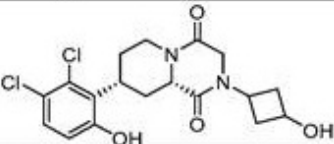
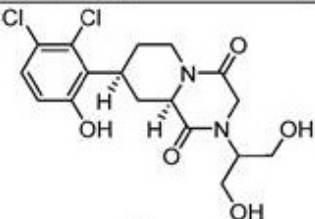
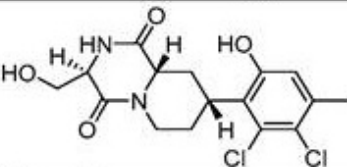
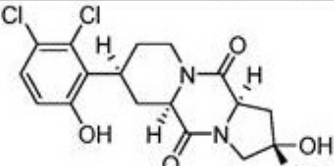
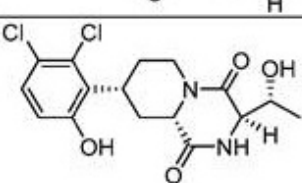
表1. 本发明的某些示例性化合物对Kv1.3钾通道和hERG通道的IC<sub>50</sub> (μM)值

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
1		<1	>30
2		<1	>30
3		<1	>30
4		<10	*
5		<10	*
6		<1	>30
7		<1	>30

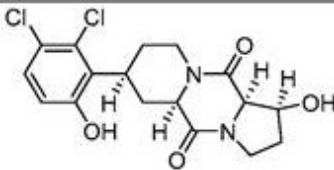
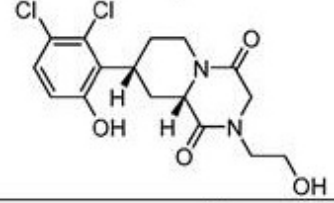
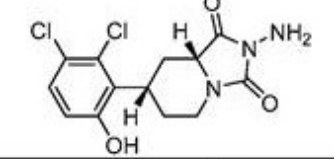
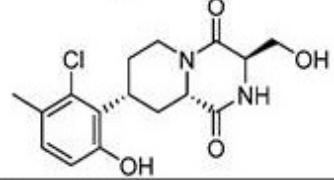
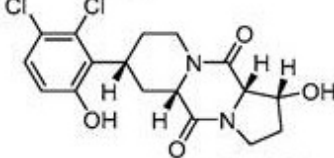
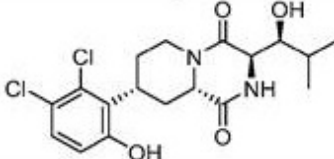
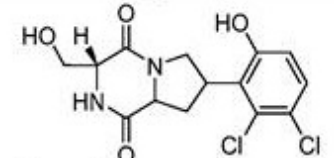
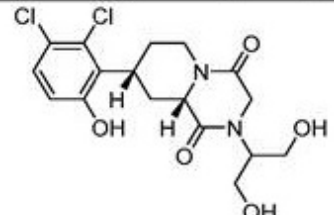
[0401]

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
8		<1	>30
9		<1	>30
10		<10	*
11		<1	*
12		<1	>30
13		<30	*
14		<1	>30
15		<10	*

[0402]

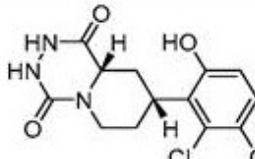
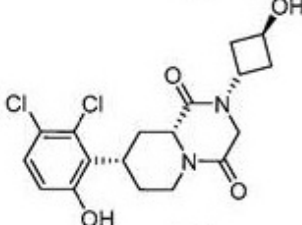
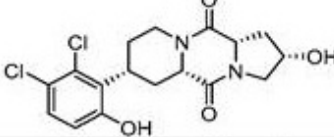
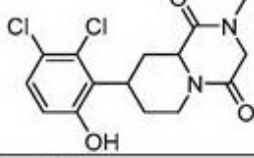
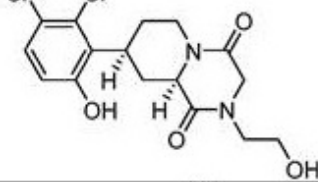
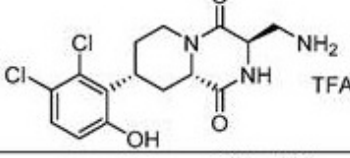
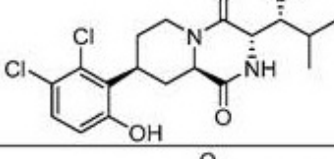
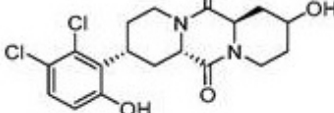
化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
16		<10	*
17		<1	*
18		<1	>30
19		<1	*
20		<1	>30
21		<10	*
22		<1	>30
23		<10	*
24		<1	>30

[0403]

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
25		<10	*
26		<1	>30
27		<1	*
28		<1	*
29		<10	*
30		<1	>30
31		<1	*
32		<1	>30

[0404]

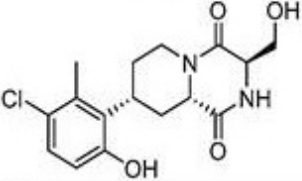
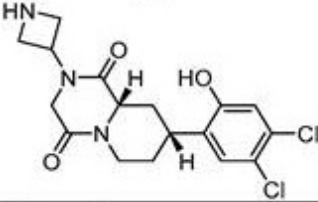
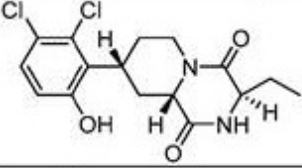
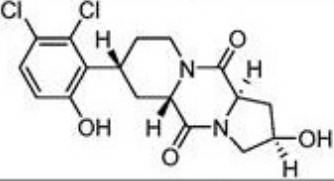
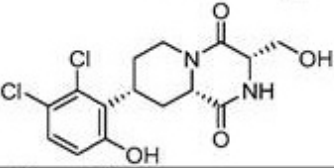
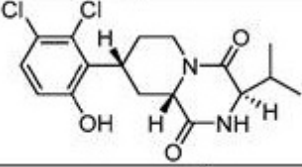
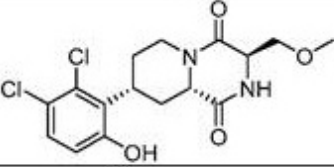
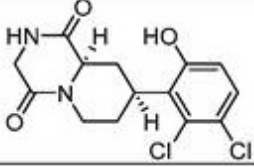
[0405]

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
33		<1	*
34		<10	*
35		<1	<30
36		<1	>30
37		<10	*
38		<1	*
39		<10	*
40		<1	*

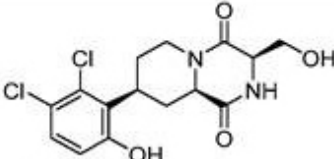
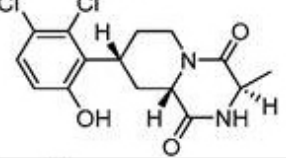
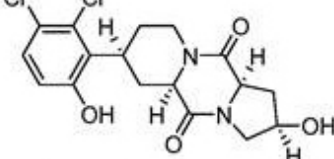
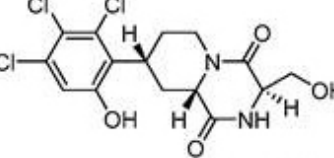
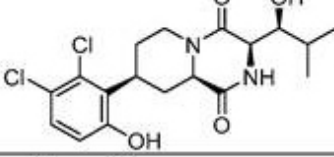
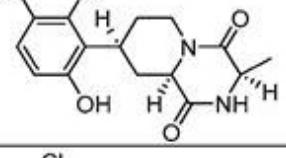
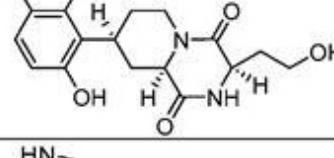
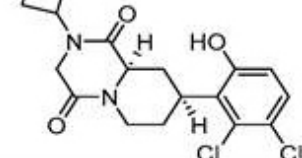
[0406]

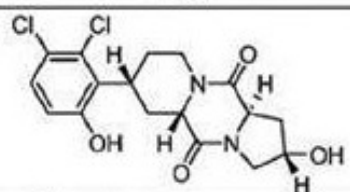
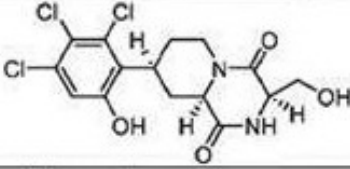
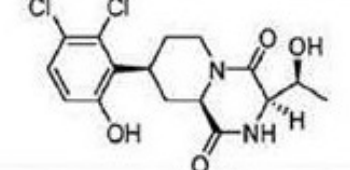
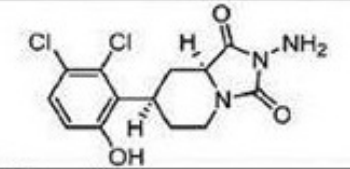
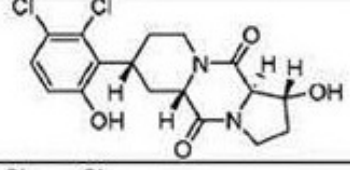
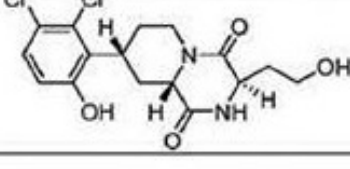
化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
41		<1	>30
42		<1	*
43		<10	*
44		<1	>30
45		<10	*
46		<10	*
47		<10	*
48		<10	*

[0407]

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
49		<10	*
50		<1	>30
51		<30	*
52		<1	>30
53		<1	>30
54		<1	*
55		<1	>30
56		<10	*

[0408]

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
57		<10	*
58		<1	>30
59		<10	*
60		<1	>30
61		<10	*
62		<10	*
63		<30	*
64		<1	>30

化合物编号	结构	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
65		<1	<30
66		<10	*
67		<10	*
68		<1	>30
69		<1	*
70		<1	*

[0409]

\* 未测试。