

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480013936.2

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100347172C

[22] 申请日 2004.5.5

[21] 申请号 200480013936.2

[30] 优先权

[32] 2003.5.19 [33] EP [31] 03011304.7

[86] 国际申请 PCT/EP2004/004754 2004.5.5

[87] 国际公布 WO2004/101563 英 2004.11.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.21

[73] 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 M·纳扎雷 V·魏纳

D·W·威尔 K·里特

M·乌尔曼 H·马特

[56] 参考文献

WO0164639 2001.9.7

WO9933800 1999.7.8

审查员 李跃然

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

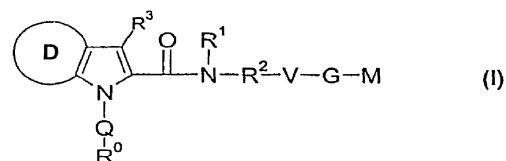
权利要求书 4 页 说明书 93 页

[54] 发明名称

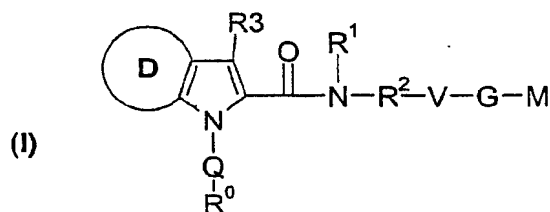
作为因子 Xa 抑制剂的氮杂吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物: 其中 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、V、G 和 M 具有权利要求中所给出的含义。式 (I) 化合物是有价值的药理学活性化合物。它们表现出强的抗血栓形成作用, 适合例如用于治疗 and 预防心血管病症, 如血栓栓塞性疾病或再狭窄。它们是凝血酶因子 Xa (FXa) 和/或因子 VIIa (FVIIa) 的可逆性抑制剂, 一般可应用于其中存在不需要的因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性或者就其治愈或预防而言旨在抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 的疾患。本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法、它们的用途、特别是作为药物中活性成分的用途以及包含它们的药物制剂。



1. 式 I 化合物,



其中:

R^0 是 1) 吡啶基或苯并噻吩基, 其中吡啶基和苯并噻吩基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-或二-取代, 或者

2) 杂环基, 其来自噻吩基、噻二唑基、异噻唑基和噻唑基, 其中所述杂环基被选自以下的残基取代: 噻吩基、2-噻吩基和 3-噻吩基, 其中所述残基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-或二-取代,

R_8 是 F、Cl、Br,

结构 D 是吡啶基并且是未取代的或者被 R_3 取代 1 次或被=O 取代 1 次,

Q 是 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 或亚甲基,

R^1 是 氢原子,

R^2 是 直连键,

V 是 哌啶, 其中哌啶是未取代的,

G 是 直连键,

M 是 异丙基或吡啶基,

R_3 是 1) 氢原子,

2) $-\text{O}-\text{R}_{19}$, 其中 R_{19} 是

a) 氢原子, 或者

b) $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ 烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R_{13} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, 或者

4) -C(O)-N(R11)-R12,

R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

1) 氢原子, 或者

2) -C₁-C₄-烷基, 其中烷基是未取代的,

R13 是-OH 或-O-R¹⁰,

R¹⁰ 是-C₁-C₄-烷基,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中式 I 化合物是:

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸
(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-酰胺 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸
(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

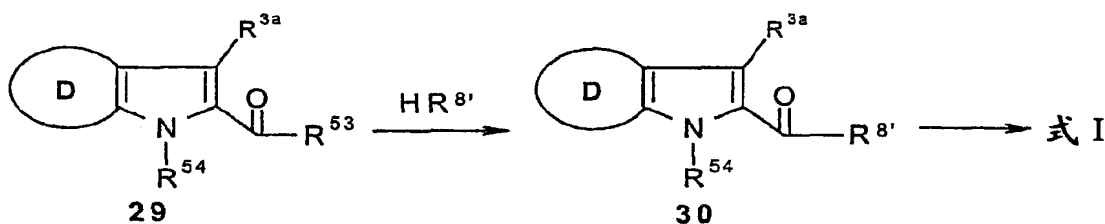
1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺, 或者
 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

3. 制备权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的方法, 该方法包括: 使式 29 的化合物与式 $\text{HR}^{8'}$ 的化合物缩合, 得到式 30 的化合物, 并任选地将式 30 的化合物转化为式 I 化合物,



其中残基 $\text{R}^{8'}$ 具有权利要求 1 中所给出的 $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{R}^2-\text{V}-\text{G}-\text{M}$ 的含义, 但是其中 $\text{R}^{8'}$ 官能团也可以以随后转化为 $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{R}^2-\text{V}-\text{G}-\text{M}$ 中存在的最终官能团的基团形式存在, 其中残基 R^{54} 表示基团 $-\text{Q}-\text{R}^0$ 或者可以表示随后转化为基团 $-\text{Q}-\text{R}^0$ 的基团, 其中基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{53}$ 可以是羧酸基团或其衍生物, 其中式 29 和 30 中的基团 R^{3a} 具有权利要求 1 中所定义的式 I 中 R^3 的相应定义, 或者它们中的官能团也可以以被保护的形式或者以前体基团的形式存在。

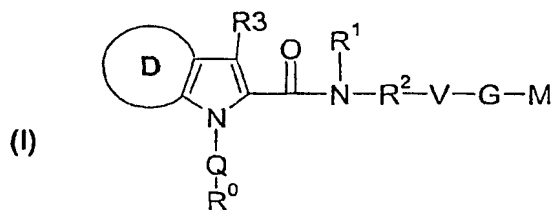
4. 药物制剂, 其包含至少一种权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐以及药学上可接受的载体, 所述式 I 化合物可为其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物。

5. 权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的

盐在制备药物中的用途，所述式 I 化合物可为其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，所述药物用于治疗异常血栓形成、急性心肌梗塞、心血管病症、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与溶栓治疗或经皮腔内冠状血管成形术有关的急性血管闭合、短暂性脑缺血发作、中风、间歇性跛行、冠状动脉或外周动脉的旁路移植、血管腔变窄、冠状动脉或静脉血管成形术后再狭窄、长期血液透析患者中血管通路开放的维持、在腹部、膝部或髋部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、在腹部、膝部和髋部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、肺血栓栓塞的风险或者在败血症性休克、病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的播散性全身血管内凝血症，或者用于减少炎症反应、纤维蛋白溶解，或用于治疗冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄、成人型呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和播散性血管内凝血症、发生在手术后的深静脉或近端静脉血栓形成。

作为因子 Xa 抑制剂的氮杂吡啶衍生物

本发明涉及式 I 化合物，



其中 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 V 、 G 和 M 具有下文所示的含义。式 I 化合物是有价值的药理学活性化合物。它们表现出强抗血栓形成作用，适合例如用于治疗和预防心血管病症如血栓栓塞性疾病或再狭窄。它们是凝血酶因子 Xa (FXa) 和/或因子 VIIa (FVIIa) 的可逆抑制剂，一般能够应用于这样的疾患，其中存在不需要的因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性或者其治愈或预防得益于因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制。本发明还涉及制备式 I 化合物的方法、它们的用途、特别是作为药物中的活性成分的用途和包含它们的药物制剂。

正常的内环境稳定是凝块引发、形成与凝块溶解过程之间复杂平衡的结果。血细胞、特定的血浆蛋白质与血管表面之间复杂的相互作用维持血液的流动性，除非发生损伤和失血(EP-A-987274)。很多重大的疾病状态涉及异常的内环境稳定。例如，由于动脉粥样硬化斑块破裂导致的局部血栓形成是急性心肌梗塞和不稳定型心绞痛的主要原因。通过溶栓治疗或经皮血管成形术进行的阻塞性冠脉血栓的治疗可能伴有受累血管的急性溶栓性再闭合。

一直需要安全有效的治疗性抗凝剂，以限制或预防血栓形成。最需要开发这样的药物，其抑制凝血但不直接抑制凝血酶，而是抑制凝血级联的其它步骤，如因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性。现在，人们认为因

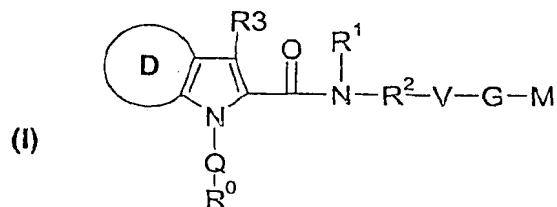
子 Xa 的抑制剂所造成的出血风险比凝血酶抑制剂更低(A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383)。

有效但不导致不希望的副作用的低分子量因子 Xa 的特异性凝血抑制剂已有描述, 例如在 WO-A-95/29189 中。然而, 除了是有效的因子 Xa 特异性凝血抑制剂外, 还希望这类抑制剂也具有其它有利性质, 例如在血浆与肝脏中的稳定性和与不希望抑制的其它丝氨酸蛋白酶如凝血酶相比的选择性。对有效的且也具有上述优点的其它低分子量的因子 Xa 特异性凝血抑制剂存在日益增长的需要。

使用单克隆抗体(WO-A-92/06711)或蛋白质如氯甲基酮失活的因子 VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651)特异性抑制因子 VIIa/组织因子催化性复合物是一种控制由急性动脉损伤所致的血栓形成或与细菌性败血症有关的血栓形成并发症的极为有效的手段。也有实验证据表明, 抑制因子 VIIa/组织因子活性可抑制球囊血管成形术后的再狭窄。已经在狒狒中进行了出血研究, 表明抑制因子 VIIa/组织因子复合物关于所测试的任何抗凝方法的治疗有效性与出血风险而言具有最宽的安全窗, 所述的抗凝方法包括抑制凝血酶、血小板和因子 Xa。因子 VIIa 的一些抑制剂已有描述。例如, EP-A-987274 公开了含有三肽单元的化合物, 它们抑制因子 VIIa。然而, 这些化合物的性质行为仍不理想, 对其它低分子量的因子 VIIa 抑制性凝血抑制剂存在日益增长的需要。

本发明通过提供式 I 的新化合物满足了上述需要, 它们表现出更好的因子 Xa 和/或因子 VIIa 抑制活性, 是具有高生物利用度的合乎需要的药物。

因此, 本发明涉及式 I 化合物:



其中:

- R^0 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R_8 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 2) 单环或二环 4-至 15-元杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者
- 3) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,
- 其中所述杂环基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代, 其中杂环基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

- R_8 是 1) 卤素,
- 2) $-\text{NO}_2$,
- 3) $-\text{CN}$,
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 5) $-\text{OH}$,
- 6) $-\text{NH}_2$,
- 7) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- 8) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$

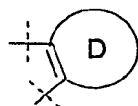
或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

11) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ，或者

12) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ，

条件是如果 R^0 是单环或二环 6-至 14-元芳基，则 R^8 是至少一个卤素、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基残基，

式 I 中的结构



是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的
 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团，并且是未取
 代的或者被 R^3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次或被 $=\text{O}$ 取代 1 或 2 次，
 条件是所述环状基团不是苯基残基，

Q 是 直连键、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、
 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烃基、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃
 基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-(\text{R}^{10})-$ 、
 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{N}(\text{R}^{10})-$ 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ ，

其中 R^{10} 如以下所定义，且其中 n 和 m 彼此独立地是相同或
 不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，其中由 $-(\text{CH}_2)_m$ -或
 $-(\text{CH}_2)_n$ -所构成的亚烃基残基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$
 或 $-\text{OH}$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；或者

$-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -亚环烃基，其中亚环烃基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$
 或 $-\text{OH}$ 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R^1 是 氢原子； $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基，其中烃基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1

至 3 次； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-NH-R^0$ ； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R^{10}$ ；单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，其中 R8 如以上所定义；含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基； $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)-(C_1-C_4)$ -烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ -烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$ ； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基； $-(C_0-C_3)$ -亚烷基 $-(C_3-C_8)$ -环烷基；或者 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het，其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基， R^2 是直连键或 $-(C_1-C_4)$ -亚烷基，或者

R^1 和 R3 与它们所键合的原子一起可以构成含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 6-至 8-元环状基团，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

R^1-N-R^2-V 可以构成含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 7-元环状基团，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R14 是卤素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基 $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基 $-SO_2-(C_1-C_3)$ -全氟烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基 $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -烷基] $_2$ 、 $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-NH_2-$ 、 $-S-R^{18}$ 或 $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -烷基] $_2$ ，

其中 R^{18} 和 R^{21} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，

V 是 1) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状

残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

2) 6-至 14-元芳基，其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

3) 单环或二环 4-至 15-元杂环基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ，

n 和 m 彼此独立地是相同或不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，

M 是 1) 氢原子，

2) $-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) $-C(O)-N(R11)-R12$ ，

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$ ，

5) 6-至 14-元芳基，其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

6) 单环或二环 4-至 15-元杂环基，其中杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

7) $-(C_3-C_8)$ -环烷基，其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

8) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状

残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，其中 R14 如以上所定义，

R3 是 1) 氢原子，

2) 卤素，

3) $-(C_1-C_4)$ -烃基，其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烃基，

5) 苯基，其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-O-R19，其中 R19 是

a) 氢原子，

b) $-(C_1-C_4)$ -烃基，其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

c) $-CF_3$ ，或者

d) $-CHF_2$ ，

7) $-NO_2$ ，

8) $-CN$ ，

9) $-SO_s-R11$ ，其中 s 是 1 或 2，

10) $-SO_t-N(R11)-R12$ ，其中 t 是 1 或 2，

11) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-R11，

12) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-O-R11，

13) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-N(R11)-R12，

14) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-N(R11)-R12，

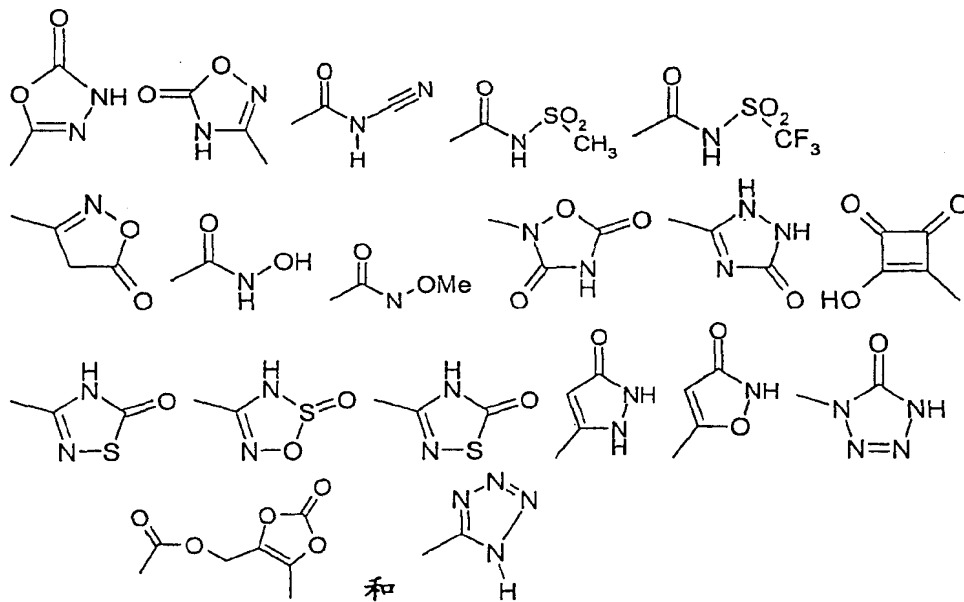
15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ，

16) $-S-R^{10}$ ，

17) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烃基-O-C(O)- $-(C_1-C_4)$ -烃基，

18) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$ ，

- 19) $-(C_0-C_2)\text{-亚烃基-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-亚烃基-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烃基}$,
- 20) $-\text{C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-芳基}$, 其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-(C}_4\text{-C}_{15}\text{)-杂环基}$, 其中杂环基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-(C}_3\text{-C}_8\text{)-环烃基}$, 其中环烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 24) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-het}$, 其中 het 是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 25) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-全氟亚烃基-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_4\text{)-烃基}$,
- 26) $-\text{SO}_w\text{-N(R11)-R13}$, 其中 w 是 1 或 2,
- 27) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-C(O)-N(R11)-R13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)\text{-亚烃基-N(R11)-R13}$, 或者
- 29) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基, 或者

如果两个-OR19 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 5-或 6-元环, 其是未取代的或者被 R13 取代 1、2、3 或 4 次,

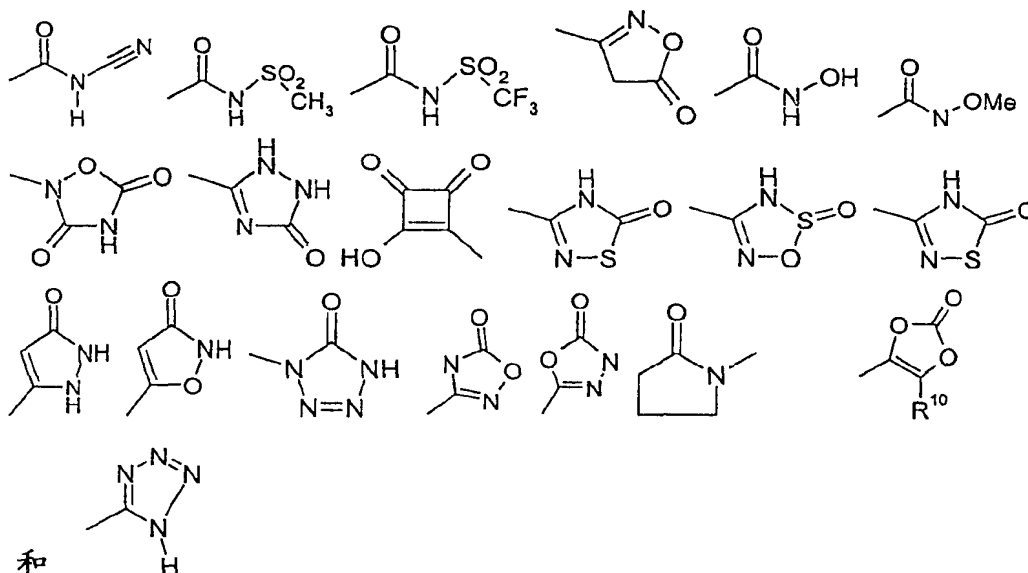
R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基,
- 4) $-SO_t-R^{10}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基, 其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 7) $-O-R17$, 或者
- 8) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成 4-至 7-元单环杂环的环, 其除了该氮原子以外还可以含有一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的环杂原子; 其中所述杂环的环是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, 其中 u 是 1 或 2、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_r-R^{10}$, 其中 r 是 1 或 2、 $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, 其中 v 是 1 或 2、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷氧基、苯基、苯氧基-、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -烷基- $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基-苯基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基- $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$ 、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基、 $-O-R15$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-NH-C(O)-O-R^{10}$ 或来自以下

的残基:



其中 Me 是甲基,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基或者与它们所键合的碳原子一起可以构成 3-至 6-元碳环的环, 其是未取代的或者被 R^{10} 取代 1 至 3 次, 且

R^{17} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_8)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

因此, 本发明涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R^0 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯

并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

3) 杂环基，其中杂环基选自吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基(dioxazolyl)、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、

四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，且

其还被选自以下的杂环基取代：吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡啶基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并

咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R8 是 1) 卤素，

2) $-\text{NO}_2$ ，

3) $-\text{CN}$ ，

4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，

5) $-\text{OH}$ ，

6) $-\text{NH}_2$ ，

7) $-\text{O}-\text{CF}_3$ ，

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基如以上所定义，且其中芳基被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基彼此独立地单-、二-或三-取代，

9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

11) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ，或者

12) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ，

条件是如果 R^0 是单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基如以上所定义，

则 R8 是至少一个卤素、-C(O)-NH₂ 或 -O-(C₁-C₈)-烃基残基，
 结构 D 是选自以下的残基：氮杂环丁烷、氮杂环丁烯、氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环丁基、环辛烷、环辛烯、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、硫杂环丁烷、硫杂环辛烷、硫杂环辛烷-1,1-二氧化物、硫杂环辛烷-1-氧化物、硫杂环辛烷-2-酮、硫吗啉、噻吩、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次或被=O 取代 1 或 2 次，

Q 是 直连键、-(C₀-C₂)-亚烃基 -C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-、-SO₂-、-(C₁-C₆)-亚烃基、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(C₂-C₃)-亚烃基-O-(C₀-C₃)-亚烃基-、-(C₂-C₃)-亚烃基-S(O)-、-(C₂-C₃)-亚烃基-S(O)₂-、

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-(\text{R}^{10})-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{N}(\text{R}^{10})-$ 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，

其中 R^{10} 如以下所定义，且其中 n 和 m 彼此独立地是相同或不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，其中由 $-(\text{CH}_2)_m$ -或 $-(\text{CH}_2)_n$ -所构成的亚烃基残基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；或者

$-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -亚环烃基，其中亚环烃基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；

R^1 是 氢原子； $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基，其中烃基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1 至 3 次； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$ ； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$ ；芳基，其来自苯基、萆基、联苯基、蒽基或茛基，其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代，其中 R^8 如以上所定义；

以上所定义的单环或二环 4-至 15-元杂环基；

$-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟亚烃基； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烃基； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{4'})-\text{R}^{5'}$ ； $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基； $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- (C_3-C_8) -环烃基；或者 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基-het，其中 het 是选自以下的残基：氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯(azirine)、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷(diaziridine)、二氮杂环丙烯(diazirine)、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻

二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中 het 是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基， R^2 是直连键或 $-(C_1-C_4)$ -亚烷基，

R^1 和 R^3 与它们所键合的原子一起可以构成 6-至 8-元环状残基，其选自氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁嗪、[1,4]二氧杂环辛烷、间二氧杂环戊烯、酮基哌嗪、吗啉、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、哒嗪、嘧啶或 5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

R^1-N-R^2-V 可以构成 4-至 7-元环状基团，其选自氮杂革、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R14 是氟、氯、溴、碘、-OH、=O、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、-CN、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-(C_1-C_3)$ -全氟烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -烷基] $_2$ 、 $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、

-C(O)-NH₂-、-S-R¹⁸或-NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-烃基]₂,

其中 R¹⁸ 和 R²¹ 彼此独立地是氢原子、-(C₁-C₃)-全氟烷基或-(C₁-C₆)-烃基,

V 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基, 其中芳基被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂茚基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、1,4-二氮杂环庚烷、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-

四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、1 λ 6-硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ，

n 和 m 彼此独立地是相同或不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，

M 是 1) 氢原子，

2) $-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$ ，

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$ ，

5) $-(C_6-C_{14})$ -芳基，其中芳基如以上所定义，且其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

6) $-(C_4-C_{15})$ -杂环基，其中杂环基如以上所定义，是未取代的或者

被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

7) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

c) $-CF_3$, 或者

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) $-CN$,

9) $-SO_s-R11$, 其中 s 是 1 或 2,

10) $-SO_t-N(R11)-R12$, 其中 t 是 1 或 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11,

12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11,

13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12,

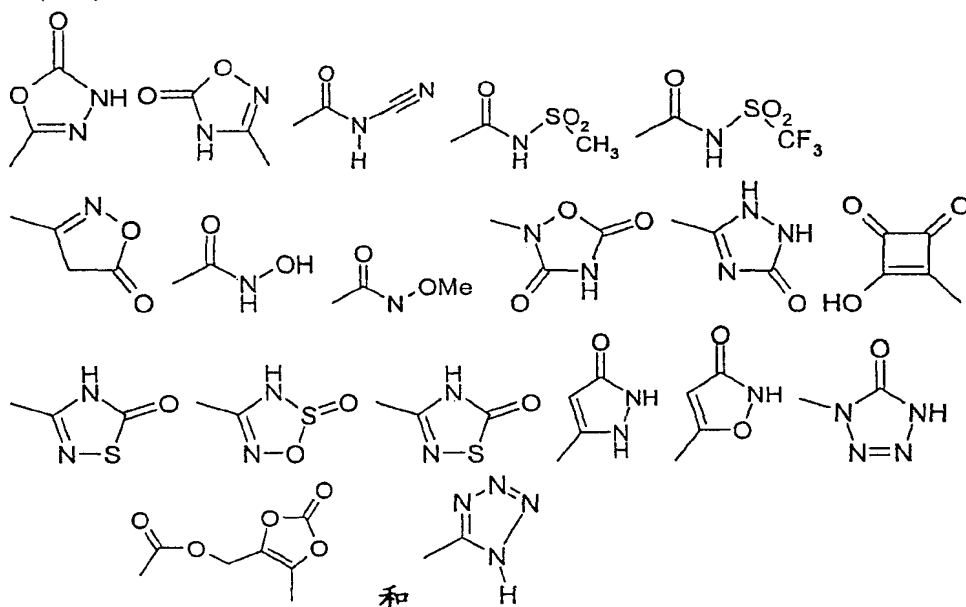
14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R12,

15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

16) $-S-R^{10}$,

17) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-O-C(O)- $-(C_1-C_4)$ -烷基,

- 18) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R15}, \text{R16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R17}$,
- 19) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{-亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烃基}$,
- 20) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R15}, \text{R16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R17}$,
- 21) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-芳基}$, 其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_4-\text{C}_{15})\text{-杂环基}$, 其中杂环基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-环烃基}$, 其中环烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 24) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{het}$, 其中 het 是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 25) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-亚烃基}-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-全氟亚烃基}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-烃基}$,
- 26) $-\text{SO}_w-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$, 其中 w 是 1 或 2,
- 27) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$,
- 28) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$, 或者
- 29) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基, 或者

如果两个-OR19 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 1,3-二氧杂环戊烯环或 2,3-二氢-[1,4]二噁烯环, 其被 R13 取代 1、2、3 或 4 次,

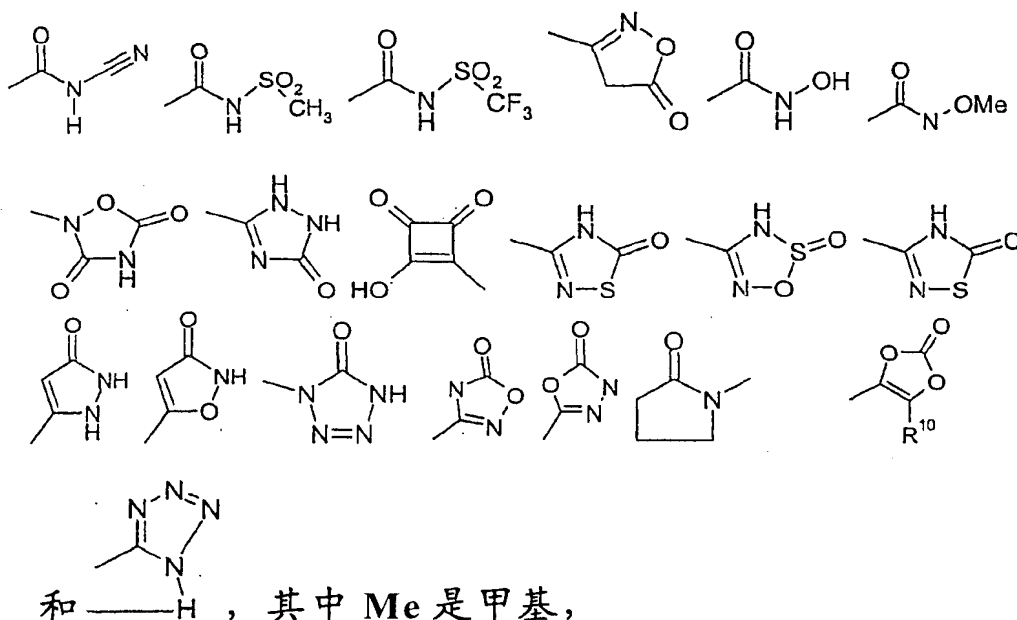
R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基,
- 4) $-SO_t-R^{10}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基, 其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 7) $-O-R^{17}$, 或者
- 8) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中烷基和杂环基如以上所定义且彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起构成来自以下的杂环的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述杂环的环是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $-O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、

-N(R¹⁰)-S(O)_u-R¹⁰, 其中 u 是 1 或 2、-S-R¹⁰、-SO_r-R¹⁰, 其中 r 是 1 或 2、-S(O)_v-N(R¹⁰)-R²⁰, 其中 v 是 1 或 2、-C(O)-R¹⁰、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯氧基、-O-CF₃、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17、-(C₁-C₄)-烷氧基-苯基、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17、-(C₁-C₃)-全氟烷基、-O-R15、-NH-C(O)-NH-R¹⁰、-NH-C(O)-O-R¹⁰ 或者来自以下的残基:



R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基，

R15 和 R16 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中每个环是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次，且 R17 是-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基，其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R¹⁰ 取代 1、2 或 3 次，

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物，其中：

R^0 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基，其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基，其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

2) 杂环基，其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

3) 杂环基，其来自氮杂苯并咪唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、吲哚基、吲唑基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、噻唑基、2-噻吩基或 3-噻吩基，

其还被选自以下的杂环基取代：吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂革基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲

咪基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲唑基、异吲唑基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基,

其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R8 是 1) 氟、氯或溴,

2) -NO₂,

3) -CN,

4) -C(O)-NH₂,

5) -OH,

6) -NH₂,

7) $-\text{OCF}_3$,

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基如以上所定义且被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基彼此独立地单-、二-或三-取代,

9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,

11) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, 或者

12) $-\text{SO}_2\text{CF}_3$,

条件是如果 R^0 是以上所定义的芳基或杂环基, 则 R^8 是至少一个卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基残基,

结构 D 是选自以下的残基: 吡啶基、吡啶基-N-氧化物 吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基, 且是未取代的或者被 R^3 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=\text{O}$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烃基,

R^1 是 氢原子; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1 至 3 次; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟亚烃基; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烃基; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{4'})-\text{R}^{5'}$; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基; $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烃基; 或者 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基-het, 其中 het 是选自以下的残基: 氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑

啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中 het 是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R^{4'}和 R^{5'}彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基，R²是直连键或-(C₁-C₄)-亚烷基，或者

R¹-N-R²-V 构成 4-至 7-元环状基团，其选自氮杂革、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R14 是氟、氯、溴、碘、-OH、=O、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₄)-烷氧基、-NO₂、-C(O)-OH、-CN、-NH₂、-C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-(C₁-C₃)-全氟烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-烷基]₂、-NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-NH₂、-S-R¹⁸或-NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-烷基]₂，其中 R¹⁸和 R²¹彼此独立地是氢原子、-(C₁-C₃)-全氟烷基或

-(C₁-C₆)-烃基,

V 是 1) 以上所定义的 het 残基, 其来自氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、氮杂茛、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂茛、1,3-二氮杂茛、1,4-二氮杂茛、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、吡嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑, 其中 het 是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5 或 6,

M 是 1) 氢原子,

2) $-(C_1-C_8)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) 苯基或萘基, 其中苯基或萘基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) 杂环基, 其中杂环基是这样的残基, 其来自可以从以下物质衍生得到的基团: 氮杂环庚烷、氮杂萘、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂萘、1,3-二氮杂萘、1,4-二氮杂萘、咪唑、异噻唑、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、噻唑、[1,4]氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌嗪酮、哌啶、哌啶酮、吡嗪、哒嗪、哒啉、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四嗪、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

7) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

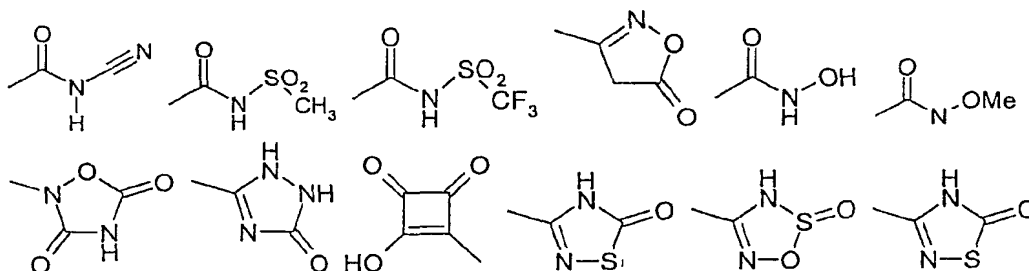
6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是

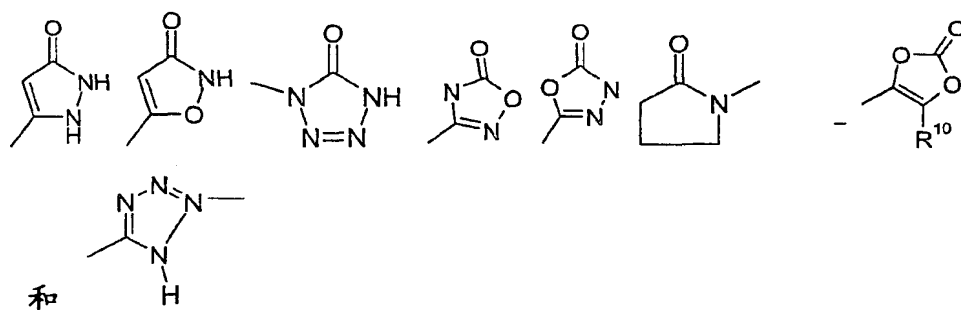
a) 氢原子,

- b) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- c) $-CF_3$, 或者
- e) CHF_2 ,
- 7) $-CN$,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- (C_4-C_{15}) -杂环基, 其中杂环基如以上所定义且是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 9) $-SO_s-R_{11}$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-SO_t-N(R_{11})-R_{12}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $C(O)-R_{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $C(O)-O-R_{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $N(R_{11})-R_{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-het, 其中 het 如以上所定义且是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 17) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烃基- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -烃基,
- 18) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烃基- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -烃基,
- 20) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-O-R_{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- (C_6-C_{14}) -芳基, 其中芳基如以上所定义且被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- (C_3-C_8) -环烃基, 其中环烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -烃基,
- 24) $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -烃基,

义且彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 或者 R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是氟、氯、溴、碘、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烷基 $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 烷氧基、苯基、苯氧基-、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烷氧基-苯基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 或者来自以下的残基:





其中 Me 是甲基,

R¹⁰ 和 R²⁰ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₀-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基或-(C₁-C₃)-全氟烷基,

R₁₅ 和 R₁₆ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基或者一起构成来自以下的环: 环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次, 且

R₁₇ 是-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R¹⁰ 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R⁰ 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R₈ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R₈ 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

3) 杂环基, 其来自吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

并且还选自以下的残基取代: 吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基, 其中所述残基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R8 是 1) F、Cl、Br 或 I,

2) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素、-OH 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,

条件是如果 R^0 是以上所定义的芳基或杂环基, 则 R8 是至少一个卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基,

结构 D 是选自以下的残基: 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻唑基、哒嗪基、吡嗪基, 并且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3 或 4 次或被=O 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$,

R^1 是 氢原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟亚烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -亚烷基

-S(O)₂-(C₁-C₃)-烃基或-(C₁-C₃)-亚烃基-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}, 其中 R^{4'}和 R^{5'}彼此独立地是相同或不同的, 是氢原子或-(C₁-C₄)-烃基, R²是直连键或-(C₁-C₂)-亚烃基,

R¹-N-R²-V 可以构成 4-至 7-元环状基团, 其来自氮杂环丁烷、氮杂环丁酮、哌啶、哌嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、氮杂革、酮基哌嗪、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、噻二唑或硫吗啉, 其中所述环状基团是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R¹⁴ 是 氟、氯、-OH、=O、-(C₁-C₈)-烃基、-C(O)-OH、-CN、-NH₂、-C(O)-O-(C₁-C₄)- 烃 基 、 -C(O)-NH-(C₁-C₈)- 烃 基 、 -C(O)-N-[(C₁-C₈)-烃基]₂、-C(O)-NH₂ 或 -N(R¹⁸)-R²¹, 其中 R¹⁸ 和 R²¹ 彼此独立地是氢原子、-(C₁-C₃)-全氟烃基或-(C₁-C₄)-烃基,

V 是 1) 环状残基, 其来自从以下物质衍生得到的基团: 氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、吡丙啶、环氮乙烯、氮杂环丁烷、氮杂环丁酮、1,4-二氮杂环庚烷、吡咯、吡咯烷、吡啶酮基、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、四嗪、四唑、氮杂革、二氮杂环丙烯、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、哒嗪、哌啶、哌嗪、吡咯烷酮、酮基哌嗪、呋喃、吡喃、间二氧杂环戊烯、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑啉、异噁唑烷、吗啉、环氧乙烷、氧氮杂环丙烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、氧氮杂环丙烷、噻吩、噻喃、硫杂环丁烷、噻唑、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、1,2-氧硫杂环戊烷、噻二唑、噻喃、1,2-噻嗪、1,3-噻唑、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、噻二嗪或硫吗啉, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

G 是 直连键、 $-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m 是整数 0、1、2、3 或 4,

M 是 1) 氢原子,

2) 杂环基, 其中杂环基是这样的残基, 其来自可以从以下物质衍生得到的基团: 氮杂环庚烷、氮杂茛、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂茛、1,3-二氮杂茛、1,4-二氮杂茛、咪唑、异噻唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、噁唑、[1,4]氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌嗪酮、哌啶、哌啶酮、吡嗪、哒嗪、哒嗪酮、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四嗪、四唑、噻二唑、噻唑、硫吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-(C_1-C_6)-$ 烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $(C_3-C_6)-$ 环烃基, 或者

5) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)-$ 烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_1-C_3)-$ 全氟烃基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(C_0-C_4)-$ 亚烃基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)-$ 烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立

地单-、二-或三-取代,

c) $-\text{CF}_3$, 或者

d) CHF_2 ,

7) $-\text{CN}$,

8) $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$,

9) $-\text{SO}_s-\text{R}^{11}$, 其中 s 是 1 或 2,

10) $-\text{SO}_t-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$, 其中 t 是 1 或 2,

11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,

12) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$,

13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,

14) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,

15) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基,

16) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$,

17) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烃基,

18) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$,

19) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -烃基,

20) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -烃基,

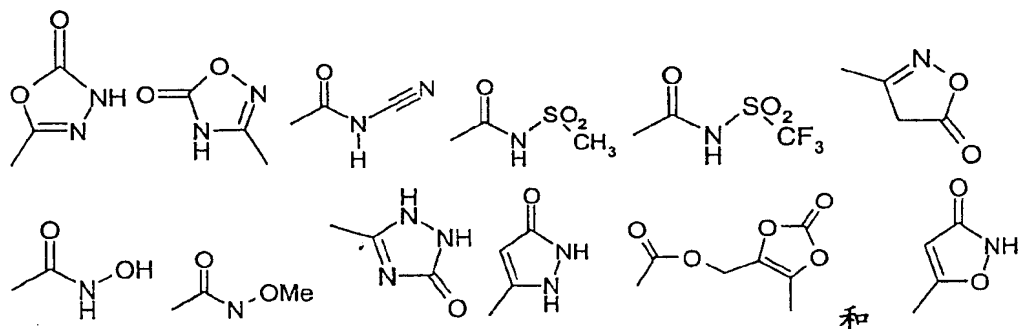
21) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟亚烃基- CH_2-OH ,

22) $-\text{SO}_w-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$, 其中 w 是 1 或 2,

23) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$,

24) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$, 或者

25) 来自以下的残基:

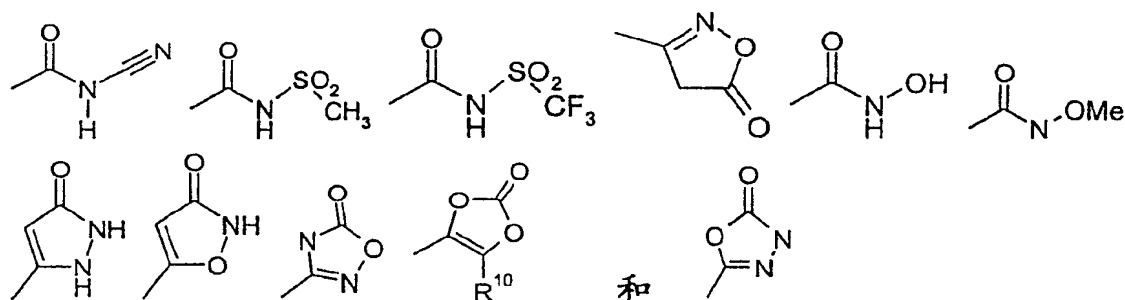


其中 Me 是甲基,

如果两个-OR19 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 1,3-二氧杂环戊烯环或 2,3-二氢-[1,4]二噁烯环, 其被 R13 取代 1、2、3 或 4 次,

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述环是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是 氟、氯、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)-$ 亚烃基 $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 烃基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ 烃氧基、苯基、苯氧基-、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ 全氟烃基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 烃氧基-苯基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-$ 烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基, 或者一起构成来自以下的环: 环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R^{10} 取代 1 至 3 次, 且

R^{17} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_8)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R^0 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其选自吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、嘌呤基和蝶啶基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) 杂环基, 其来自吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

并且还选自以下的残基取代: 吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基, 其中所述残基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R8 是 1) F、Cl、Br、I,

2) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素、-OH 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被卤素或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,

条件是如果 R^0 是以上所定义的芳基或杂环基, 则 R8 是至少一个卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基,

结构 D 是选自以下的残基: 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基, 并且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=\text{O}$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -亚烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$,

R^1 是 氢原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -烷基,

R^2 是 直连键或 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -亚烷基, 或者

R^1-N-R^2-V 可以构成 4-至 7-元环状基团, 其来自哌啶、哌嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、氮杂革、酮基哌嗪、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、噻二唑或硫吗啉, 其中所述环状基团是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R_{14} 是氟、氯、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烃基或 $-NH_2$,

V 是 1) 环状残基, 其来自从以下物质衍生得到的基团: 氮杂吡啶基(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂环丁烷、氮杂革、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烯、1,3-二氧杂环戊烷、二噁唑、咪唑、异喹啉、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、2-异噁唑啉、异噁唑烷、酮基哌嗪、吗啉、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、1,2-氧硫杂环戊烷、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、哒嗪、哌嗪、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、喹唑啉、喹啉、四嗪、四唑、噻二嗪、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻吩、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑,

其中所述环状残基是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

G 是 直连键、 $-(CH_2)_m$ -或 $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -,

m 是整数 0、1、2、3 或 4,

M 是 1) 氢原子,

2) 杂环基, 其中杂环基是这样的残基, 其来自可以从以下物质衍生得到的基团: 1,4-二氮杂环庚烷、酮基吗啉、噻吩、哒酮、哌啶、哌嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、吡啶酮基、咪唑、哒嗪、

吡嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,2-二氮杂萘、1,3-二氮杂萘、1,4-二氮杂萘、氮杂萘、酮基哌嗪、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、噻二唑或硫吗啉，其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

4) (C_3-C_6) -环烷基，

R3 是 1) 氢原子，

2) 卤素，

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基，

5) 苯基，其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19，其中 R19 是

a) 氢原子，

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

c) $-CF_3$ ，或者

d) $-CHF_2$ ，

7) $-CN$ ，

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ，

9) $-SO_s-R^{11}$ ，其中 s 是 1 或 2，

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ ，其中 t 是 1 或 2，

11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11，

12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11，

13) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

14) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $N(R_{11})-R_{12}$,

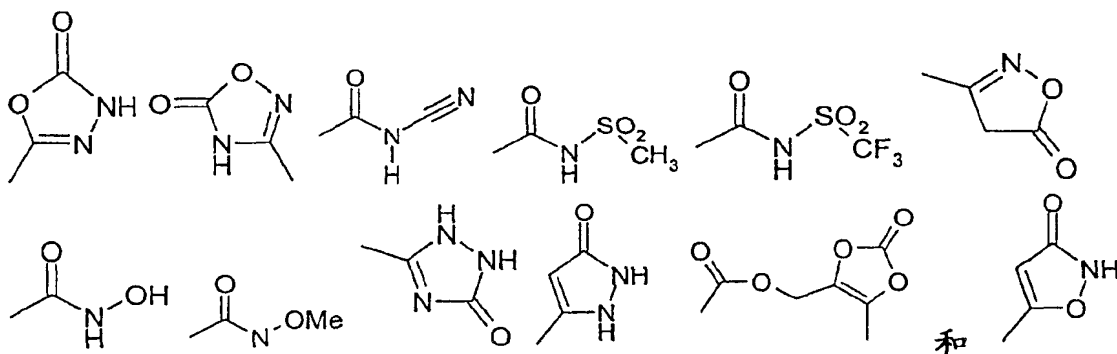
15) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烃基- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -烃基,

16) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$,

17) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烃基- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -烃基,

18) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-O-R_{17}$, 或者

19) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地是相同或不同的, 是

1) 氢原子,

2) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R_{13} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

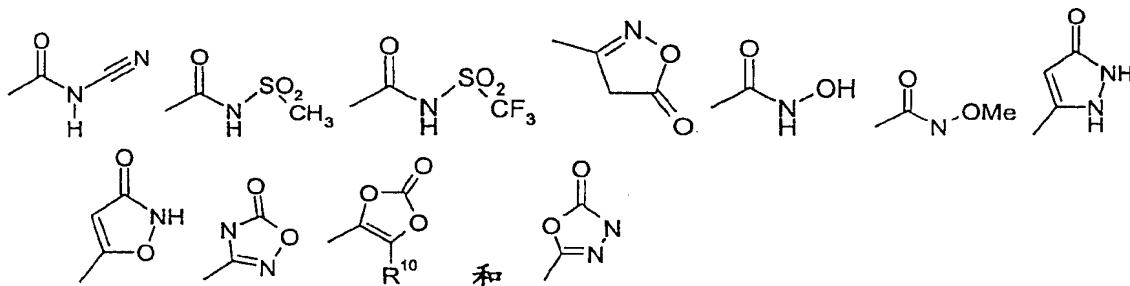
3) $-(C_0-C_6)$ -烃基- (C_3-C_6) -环烃基,

4) $-O-R_{17}$, 或者

5) $-(C_0-C_6)$ -烃基- (C_4-C_{15}) -杂环基, 其中烃基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R_{13} 单-、二-或三-取代, 且其中杂环基选自氮杂环丁烷、环丙基、环丁基、4,5-二氢-噁唑、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、噁唑烷、哌啶、哌嗪、吡咯烷、四氢噻吩、噻唑烷或硫吗啉, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起构成杂环的环,其选自氮杂环丁烷、环丙基、环丁基、4,5-二氢-噁唑、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、噁唑烷、哌啶、哌嗪、吡咯烷、四氢噻吩、噻唑烷或硫吗啉,

R13 是 氟、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₃-C₆)-环烷基、-(C₀-C₃)-亚烷基-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(C₁-C₃)-全氟烷基或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R¹⁰ 和 R²⁰ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₄)-烷基或-(C₁-C₃)-全氟烷基,

R15 和 R16 彼此独立地是氢、-(C₁-C₄)-烷基, 或者一起构成来自以下的环: 环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次, 且

R17 是-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₀-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R¹⁰ 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R⁰ 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-或二-取代,

2) 吡啶基或苯并噻吩基, 其中吡啶基和苯并噻吩基是未取代的或

者被 R8 彼此独立地单-或二-取代, 或者

3) 杂环基, 其来自噻吩基、噻二唑基、异噻唑基和噻唑基, 其中所述杂环基被选自以下的残基取代: 噻吩基、2-噻吩基和 3-噻吩基, 其中所述残基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-或二-取代,

R8 是 F、Cl、Br、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

结构 D 是选自以下的残基: 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 并且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=\text{O}$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、亚甲基或亚乙基,

R^1 是 氢原子,

R^2 是 直连键或亚甲基,

$\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2-\text{V}$ 可以构成 4-至 7-元环状基团, 其来自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶和哌嗪,

R14 是 氟、氯、 $=\text{O}$ 、甲基、乙基或 $-\text{NH}_2$,

V 是 1) 这样的残基, 其来自从以下物质衍生得到的基团: 氮杂吡啶基 (1H-吡咯并吡啶基)、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、异噻唑、异喹啉、哌嗪、哌啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、吡咯烷、喹啉、喹啉或四氢吡喃,

其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-或二-取代,

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-或二-取代,

G 是 直连键、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-$,

m 是 整数 0、1 或 2,

M 是 氢原子、 (C_2-C_4) -烃基、氮杂环庚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、酮基吗啉基、吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、

哌啶基、哌啶酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基或四氢吡喃基，其中残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-或二-取代，

R3 是 1) 氢原子，

2) 氟、氯，

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基，

5) 苯基，其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

6) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-O-R19，其中 R19 是

a) 氢原子，

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

c) $-CF_3$ ，或者

d) $-CHF_2$ ，

7) $-CN$ ，

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ，

9) $-SO_s-R11$ ，其中 s 是 1 或 2，

10) $-SO_t-N(R11)-R12$ ，其中 t 是 1 或 2，

11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11，

12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11，

13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12，

14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R12，

15) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基，

16) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$ ，

17) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-烷基

基，或者

18) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}15, \text{R}16)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}17$,

R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的，是

1) 氢原子，

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -烷基- $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基，

4) $-\text{O}-\text{R}17$ ，或者

5) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -烷基-杂环基，其中烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代，且其中杂环基选自氮杂环丁烷、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷或吡咯烷，或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环：氮杂环丁烷、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌啶、吡咯烷或硫吗啉，

R13 是 氟、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烷基- $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟烷基，

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟烷基，

R15 和 R16 彼此独立地是氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，或者一起构成来自以下的环：环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中每个环是未取代的或者被 R^{10} 取代 1 至 3 次，且

R17 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基或 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -烷基- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基，其中所述环烷基的环是未取代的或者被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次，

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物，其中：

R^0 是 1) 吡啶基或苯并噻吩基, 其中吡啶基和苯并噻吩基是未取代的或者被 $R8$ 彼此独立地单-或二-取代, 或者

2) 杂环基, 其来自噻吩基、噻二唑基、异噻唑基和噻唑基, 其中所述杂环基被选自以下的残基取代: 噻吩基、2-噻吩基和 3-噻吩基, 其中所述残基是未取代的或者被 $R8$ 彼此独立地单-或二-取代,

$R8$ 是 F 、 Cl 、 Br 、 $-OCH_3$ 或 $-C(O)-NH_2$,

结构 D 是吡啶基并且是未取代的或者被 $R3$ 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=O$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或亚甲基,

R^1 是 氢原子,

R^2 是 直连键,

$R14$ 是 氟、氯、 $=O$ 、甲基、乙基或 $-NH_2$,

V 是 哌啶, 其中哌啶是未取代的或者被 $R14$ 彼此独立地单-或二-取代,

G 是 直连键,

M 是 氢原子、 (C_2-C_4) -烷基、异丙基或吡啶基, 其中残基是未取代的或者被 $R14$ 彼此独立地单-或二-取代,

$R3$ 是 1) 氢原子,

2) 氟、氯,

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 $R13$ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $O-R19$, 其中 $R19$ 是

a) 氢原子, 或者

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 $R13$ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

5) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-O-R11$, 或者

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-N(R11)-R12$,

$R11$ 和 $R12$ 彼此独立地是相同或不同的, 是

1) 氢原子, 或者

2) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R^{13} 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂环丁烷、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌啶、吡咯烷或硫吗啉,

R^{13} 是氟、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 或 $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $O-R^{10}$,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_4)$ -烃基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烃基, 其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 它们是

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-酰胺 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺, 或者

1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

本文所用的术语烃基应理解为最广的含义,表示烃残基,它可以是线性的即直链的或者是分支的,并且可以是无环的或环状的残基,或者包含无环和环状子单元的任意组合。进而,本文所用的术语烃基明确包括饱和基团以及不饱和基团,后者含有一个或多个、例如1、2或3个双键和/或三键,条件是双键不以导致芳族系统的方式位于环状烃基内。所有这些规定也适用于烃基作为取代基出现在另一残基上时,所述残基例如烃氧基残基、烃氧基羰基残基或芳基烃基残基。“-(C₁-C₈)-烃基”或“-(C₁-C₈)-亚烃基”的实例有含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烃基残基,有甲基、亚甲基、乙基、亚乙基、丙基、亚丙基、丁基、亚丁基、戊基、亚戊基、己基、庚基或辛基,所有这些残基的正-异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、tBu、叔戊基、仲丁基、叔丁基或叔戊基。术语“-(C₀-C₈)-烃基”或“-(C₀-C₈)-亚烃基”是含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烃残基。术语“-C₀-烃基”或“-C₀-

亚烃基”是共价键。

不饱和的烃基残基有例如链烯基残基如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或1,3-戊二烯基,或者炔基残基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或2-丁炔基。当被取代时烃基残基也可以是不饱和的。

-(C₃-C₈)-环烃基环状烃基残基的实例有含有3、4、5、6、7或8个环碳原子的环烃基残基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,它们也可以是取代的和/或不饱和的。不饱和的环状烃基和不饱和的环烃基例如环戊烯基或环己烯基可以通过任意碳原子键合。

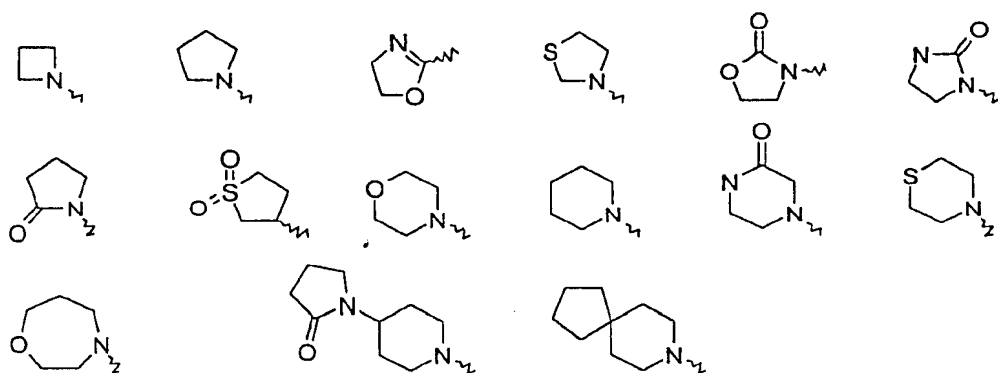
术语“单环或二环6-至14-元芳基”或“-(C₆-C₁₄)-芳基”应理解为表示在环中含有6至14个碳原子的芳族烃残基。-(C₆-C₁₄)-芳基残基的实例有苯基、萘基例如1-萘基和2-萘基、联苯基例如2-联苯基、3-联苯基和4-联苯基、蒽基或芴基。联苯基、萘基和特别是苯基是优选的芳基残基。

术语“单-或二环4-至15-元杂环基”或“-(C₄-C₁₅)-杂环基”表示这样的杂环,其中4至15个环碳原子中的一个或多个被杂原子如氮、氧或硫代替。实例有吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡咯(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶

基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、1λ6-硫吗啉基、thiophenyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

优选的杂环有例如苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、吲哚基、吲唑基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、2-噻吩基和3-噻吩基。

还优选：

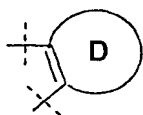


术语“het”或“含有至多 1、2、3 或 4 个杂原子的 3-至 7-元环状残基”表示可以从例如以下化合物衍生得到的杂环结构：氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、咪喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢咪喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑。

术语“ R^1-N-R^2-V 可以构成 4-至 7-元环状基团”或“ R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起可以构成 4-至 7-元单环杂环的环，其除了该氮原子外还可以含有一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的环杂原子”表示可以从例如以下化合物衍生得到的杂环结构：氮杂环庚烷、氮杂革、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、

吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“R15 和 R16 与它们所键合的碳原子一起可以构成 3-至 6-元碳环的环”表示可以从例如以下化合物衍生得到的结构：环丙基、环丁基、环戊基或环己基。



术语“式 I 中的结构”或“结构 D 是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团”表示可以从例如以下化合物衍生得到的结构：氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、氮杂环丁烯、氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环丁基、环辛烷、环辛烯、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1,2-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、哌嗪、哌啶、苯基、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、硫杂环丁烷、硫杂环辛烷、硫杂环辛烷-1,1-二氧化物、硫杂环辛烷-1-氧化物、硫杂环辛烷-2-酮、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“结构 D 是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 5-至 6-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团”表示可以从例如以下化合物衍生得到的结构：环戊基、环己基、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、哌嗪、哌啶、苯基、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、吡嗪、吡嗪酮(pyrazinone)、哒嗪、哒酮、吡啶、吡啶酮、嘧啶、嘧啶酮、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻喃、四嗪、四唑、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑。

术语“R¹和 R³与它们所键合的原子一起可以构成含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 6-至 8-元环状基团”表示可以从例如以下化合物衍生得到的杂环结构：氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环庚基、环己基、环辛烷、环辛烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁嗪、[1,4]二氧杂环辛烷、间二氧杂环戊烯、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、苯基、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、哒嗪、嘧啶、5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮或硫吗啉。

很多以上列出的杂环名称是不饱和或芳族环系的化学名称这一事实并不意味着 4-15 元单-或多-环基团仅能从各个不饱和的环系衍生。这里的名称仅供描述环系的环大小和杂原子数及其相对位置。正如上文所解释的, 4-15 元单-或多-环基团可以是饱和的或部分不饱和的或芳族的, 并且因而可以不仅从以上列出的杂环本身衍生得到, 而且可以从所有它

们部分或完全氢化的类似物以及从它们更高级不饱和的类似物衍生得到(如果适用的话)。作为以上列出的可以衍生得到该基团的杂环的完全或部分氢化类似物的实例,可以提到的有:吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、1,3-二氧杂环戊烷、2-咪唑啉、咪唑烷、4,5-二氢-1,3-噁唑、1,3-噁唑烷、4,5-二氢-1,3-噻唑、1,3-噻唑烷、全氢化-1,4-二噁烷、哌嗪、全氢化-1,4-噁嗪(=吗啉)、全氢化-1,4-噻嗪(=硫吗啉)、全氢化氮杂茛、二氢吲哚、异二氢吲哚、1,2,3,4-四氢喹啉或1,2,3,4-四氢异喹啉。

术语“ $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基”是部分或完全氟化的烷基残基,其可以衍生自残基例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF-CHF_2$ 、 $-CH_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CHF-CH_2F$ 、 $-CHF-CH_2-CF_3$ 、 $-CHF-CH_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_2-CF_3$ 、 $-CHF-CF_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CF_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CHF-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CF_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CF_2-CHF_2$ 或 $-CF_2-CF_2-CH_2F$ 。

术语“ $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基”是部分或完全氟化的亚烷基残基,其可以衍生自残基例如 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CHF-CHF_2-$ 、 $-CHF-CHF-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CH_2-CHF-$ 、 $-CF_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CHF-$ 、 $-CH_2-CHF-CF_2-$ 、 $-CH_2-CHF-CHF-$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CHF-$ 、 $-CH_2-CF_2-CF_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-CHF-$ 、 $-CHF-CHF-CF_2-$ 、 $-CHF-CHF-CHF-$ 、 $-CHF-CH_2-CF_2-$ 、 $-CHF-CH_2-CHF-$ 、 $-CHF-CF_2-CF_2-$ 、 $-CHF-CF_2-CHF-$ 、 $-CF_2-CHF-CF_2-$ 、 $-CF_2-CHF-CHF-$ 、 $-CF_2-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-CHF-$ 、 $-CF_2-CF_2-CF_2-$ 或 $-CF_2-CF_2-CHF-$ 。

术语“氧代残基”或“=O”表示诸如羰基($-C(O)-$)或亚硝基($-N=O$)

等残基。

卤素是氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴，特别优选氯或溴。

存在于式 I 化合物中的光学活性碳原子可以彼此独立地具有 R 构型或 S 构型。式 I 化合物可以以纯对映体或纯非对映体形式或者以对映体和/或非对映体混合物的形式、例如以外消旋物的形式存在。本发明涉及纯对映体和对映体混合物以及纯非对映体和非对映体混合物。本发明包括两种或两种以上式 I 的立体异构体的混合物，并且本发明包括任意比例的立体异构体混合物。在式 I 化合物可以以 E 异构体或 Z 异构体(或者顺式异构体或反式异构体)存在的情况下，本发明既涉及纯 E 异构体和纯 Z 异构体，还涉及任意比例的 E/Z 混合物。本发明还包括式 I 化合物的所有互变异构形式。

非对映体、包括 E/Z 异构体可以被分离为单个的异构体，例如通过色谱法分离。外消旋物可以通过常规方法被分离为两种对映体，例如通过手性相色谱法或者通过拆分而被分离，例如通过用光学活性酸或碱对所得的非对映体盐进行结晶。采用立体化学均一的原料或者利用立体选择性反应也可以获得立体化学均一的式 I 化合物。

式 I 化合物的生理学上可耐受的盐是生理学上可接受的无毒的盐，特别是可药用的盐。含有酸性基团、例如羧基 COOH 的式 I 化合物的该类盐有例如碱金属盐或碱土金属盐如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐，以及与生理学上可耐受的季铵离子如四甲基铵或四乙基铵的盐，还有与氨和生理学上可耐受的有机胺的酸加成盐，所述的有机胺例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟基乙基)胺。式 I 化合物中所含有的碱性基团例如氨基或胍基可形成酸加成盐，例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸或者与有机羧酸和磺酸如甲酸、乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸形成酸加成盐。同时含有碱性基团和酸性基团、例如胍基和羧基的式 I 化合物也可以以两性离子(内铵盐)形式存在，它们同样包括在本发明中。

式 I 化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得，例如通过将式 I 化合物与无机或有机酸或碱合并并在溶剂或分散剂中或者通过阳离子交换或阴离子交换从其它盐获得。本发明还包括式 I 化合物的所有这样的盐，它们由于生理学耐受性低，不适合直接用在药物中，但是适合例如作为中间体对式 I 化合物进行进一步化学修饰或者作为原料用于制备生理学上可耐受的盐。

此外，本发明还包括式 I 化合物的所有溶剂合物，例如水合物或与醇的加合物。

本发明还包括式 I 化合物的衍生物和修饰物，例如式 I 化合物的前体药物、被保护的形式和其它生理学上可耐受的衍生物以及活性代谢产物。本发明特别涉及式 I 化合物的前体药物和被保护的形式，它们在生理条件下可以转化为式 I 化合物。式 I 化合物的合适的前体药物是本领域技术人员已知的，所述的前体药物即以所需方式改进了一些性质的式 I 化合物的化学修饰衍生物，例如在溶解度、生物利用度或作用持续时间方面有改进。关于前体药物的更详细信息可参见标准文献，例如 *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (编辑), Elsevier, 1985; Fleisher 等, *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; 或 H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443, 它们均引入本文作为参考。式 I 化合物的合适的前体药物尤其是可酰化的含氮基团如氨基和胍基的酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物，以及可能存在于式 I 化合物中的羧酸基团的酯前体药物和酰胺前体药物。在酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物中，这类基团中氮原子上的一个或多个、例如一个或两个氢原子被酰基或氨基甲酸酯代替，优选-(C₁-C₆)-烃氧基羰基。用于酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物的合适的酰基和氨基甲酸酯基团有例如基团 R^{P1}-CO-和 R^{P2}O-CO-，其中 R^{P1} 是氢、(C₁-C₁₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₆-C₁₄)-芳基、Het-、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-或 Het-(C₁-C₄)-烷基-，其中 R^{P2} 具有氢以外的关于 R^{P1} 所示的含义。

尤其优选的式 I 化合物是这样的式 I 化合物，其中两个或多个残基如以上关于优选的式 I 化合物所定义，或者各残基可以具有一种或一些在上文一般定义或优选化合物定义中所给出的残基的具体含义。各残基的关于优选定义所给出的定义和具体含义的所有可能组合显然是本发明的主题。

就所有优选的式 I 化合物而言，所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物和它们生理学上可接受的盐显然也是本发明的主题，还有它们的前体药物。类似地，在所有优选的式 I 化合物中，所有在分子中出现一次以上的残基是彼此独立的并且可以是相同或不同的。

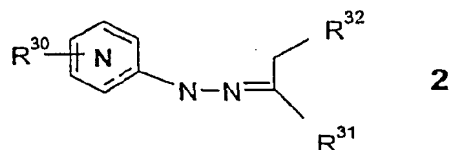
式 I 化合物可以利用本身为本领域普通技术人员所熟知和了解的方法和技术进行制备。用在可用于制备式 I 化合物的一般合成方法中的原料或构件是容易为本领域普通技术人员所获得的。在很多情况下，它们可商购获得或者已经在文献中进行了描述。否则，它们可以通过与文献所述方法类似的方法或者通过本申请中所述的方法或与之类似的方法从可容易获得的前体化合物制备。

一般而言，式 I 化合物可以例如在汇集成成过程中通过连接两个或多个可以从式 I 逆合成衍生的片段来制备。更具体而言，采用适当取代的起始氮杂吲哚衍生物作为制备式 I 化合物的构件。尽管氮杂吲哚化学的各种合成方面与吲哚化学有很大不同，但是本领域技术人员可以修改和采用很多描述吲哚合成和官能化的方法。因此，描述吲哚转化和合成的文献对氮杂吲哚化学而言是非常有益的和有用的。如果不可商购获得，则这类氮杂吲哚衍生物可以按照众所周知的用于生成吲哚环系的标准方法制备，例如 Fischer 吲哚合成法、Bischler 吲哚合成法或 Reissert 吲哚合成法。通过选择适合的前体分子，这些氮杂吲哚合成法使得可向氮杂吲哚系统的不同位置引入各种取代基，它们可以被化学修饰，目的是最终达到具有所需取代基模式的式 I 分子。作为在其中可以找到关于吲哚化学和制备它们的合成方法的大量细节和参考文献的综述之一，可以参考下列文献：W. J. Houlihan (编辑), "Indoles, Part One", 第 25 卷,

1972, 来自系列 "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger 和 E. C. Taylor (编辑), John Wiley & Sons; R. E. Willette, *Advances in Heterocyclic Chemistry* 9 (1968) 27; J.-Y. M  rour *Curr. Org. Chem.* 5 (2001) 471; H. Dopp 等. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (有机化学方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 德国 1994, 第 E6a 卷, b 部分 2a Hetarene I.

如果起始的氮杂吡啶衍生物需要进行合成, 这可以例如按照以上所提及的众所周知的氮杂吡啶合成法进行。在下文中对它们进行了简要解释, 但是它们是文献中所广泛讨论的标准方法, 是本领域技术人员所熟知的。

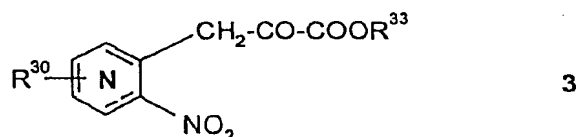
Fischer 吡啶合成法包括杂芳基脘的酸环化, 例如通式 2 的酸环化,



其可以通过各种方法获得, 其中 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 可以具有多种含义。除了氢和烷基以外, R^{31} 和 R^{32} 尤其可以表示酯基或者带有酯基作为取代基的甲基或乙基或 2,2,2-三氟乙基, 从而使得可以向氮杂吡啶分子中引入存在于式 I 化合物基团 R^2 和/或 R^3 中的 $(CH_2)_p-CO$ 部分。作为很多描述根据 Fischer 合成法合成氮杂吡啶衍生物的参考文献, 提及以下论文: F. G. Salituro 等, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2944; N. M. Gray 等, *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1283; J. Sh. Chikvaidze 等, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1991) 1508; S. P. Hiremath 等, *Indian J. Chem.* 19 (1980) 770; J. Bornstein, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 1745; S. Wagaw, B. Yang 和 S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 10251 或 Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa Y. Kamimura 和 M. Izaki, *Heterocycles* 22 (1984) 1211; D. L. Hughes, *Org. Prep. Proc.* 25 (1993) 607.

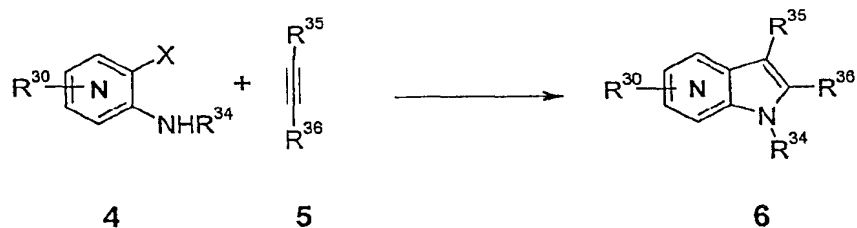
Reissert 吡啶合成法包括邻-硝基苯基丙酮酸或其酯的还原性环化,

例如通式 3 的还原性环化,



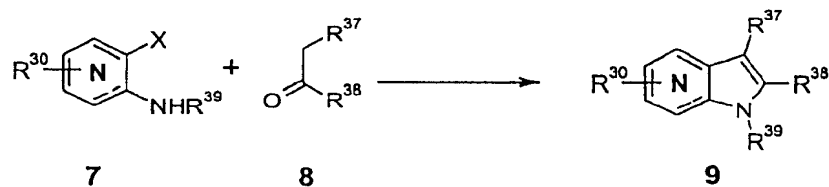
其中基团 R^{30} 可以具有多种含义, 可以存在于芳族环的所有位置。Reissert 吲哚合成法得到氮杂吲哚-2-甲酸的衍生物。式 3 的丙酮酸衍生物可以通过草酸酯与取代的邻-硝基甲基氮杂苯缩合获得。作为参考文献, 除了由 Houlihan 编辑的上述书籍和其中提到的文献论文以外, 例如还提及以下论文: H. G. Lindwall 和 G. J. Mantell, *J. Org. Chem.* 18 (1953) 345; 或者 H. Burton 和 J. L. Stoves, *J. Chem. Soc.* (1937) 1726; 或者 W. Noland, F. Baude, *Org. Synth Coll.* 第 V 卷, J. Wiley, 纽约, (1973) 567。

另一种区域选择性获得氮杂吲哚结构的方法涉及钨催化, 例如通过采用以下文献中所述的方法利用若干炔烃可以将通式 4 的邻-卤代苯胺 ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) 或邻-三氟甲磺酰氧基苯胺 ($X = \text{OTf}$) 环化为氮杂吲哚: J. Ezquerro, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Pérez, M. Garcia-Martin, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 5805; 或者 F. Ujjainwalla, D. Warner, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 5355; 此外还有 A. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* 112 (2000) 2607; 或者 R. Larock, E. Yum, M. Refvik, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 7653; R. Larock, E. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 6689; K. Roesch; R. Larock, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 412。

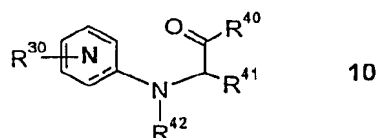


作为替代选择, 采用并修改 C. Chen, D. Liebermann, R. Larsen, T. Verhoeven 和 P. Reider *J. Org. Chem.* 62 (1997) 2676 所述的方法, 通过

在钯催化作用下利用各种酮可以构建氮杂吲哚结构，如下所示，其中 X = Cl、Br、I 或 OTf:



按照 Bischler 吲哚合成法，可以将 γ -氮杂-苯氨基酮、例如通式 10 的苯氨基酮



环化为氮杂吲哚衍生物。

另一种获得特定取代的氮杂吲哚衍生物的途径经由 2,3-二氢氮杂吲哚(氮杂二氢吲哚)进行，后者可以通过将氮杂吲哚还原例如通过氢化还原或者通过将合适的氮杂苯基乙基胺衍生物环化而容易地获得。氮杂二氢吲哚可以进行各种亲电芳族取代反应，这使得可以向氮杂吲哚分子的芳族核引入不能通过该类反应直接引入芳族核的各种取代基。然后氮杂二氢吲哚可以脱氢成为相应的氮杂吲哚，例如用试剂如氯醌或者钯以及氢接受体进行脱氢。此外，关于这些合成法的详细情况可以参见由 Houlihan 编辑的上述书籍。

此外，2-H-氮杂吲哚可以通过以下方法转化为相应的羧酸或羧酸酯：按照 I. Hasan, E. Marinelli, L. Lin, F. Fowler, A. Levy, J. Org. Chem. 46 (1981) 157; T. Kline J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 505; J.-R. Dormoy, A. Heymes, Tetrahedron 49, (1993) 2885; E. Desarbre, S. Coudre, C Meheust, J.-Y. M  rour, Tetrahedron 53 (1997) 3637 将通式 13 的氮杂吲哚的 2-位锂化，随后与二氧化碳或氯甲酸烷基酯反应，如下所示：

R^{45} 表示氢或保护基，例如苯磺酰基或叔丁氧羰基。

以下简要列举和提及了关于本发明实施方式的特别关注的其它方法，但是它们是在文献中所广泛讨论的标准方法，是本领域技术人员所熟知的。

1) T. Sakamoto 等, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 2362.

2) a) I. Mahadevan 等, J. Heterocycl. Chem. 29 (1992) 359

b) J.-R. Dormoy 等, Tetrahedron 49 (1993) 2885

3) a) L. Estel 等, J. Org. Chem. 53 (1988) 2740

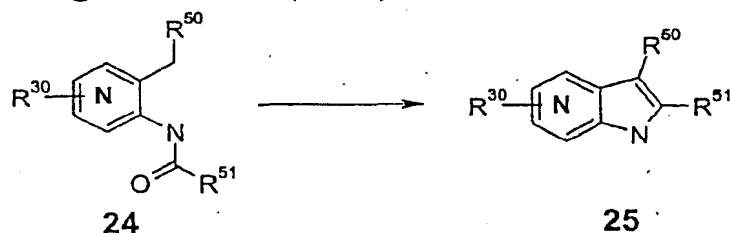
b) D. Hands 等, Synthesis (1996) 877

c) T. Kumiko 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2000) 2347

4) a) S. Clemono 等, J. Chem. Soc. (1945) 603

b) R. Okuda, J. Org. Chem. 24 (1959) 1008

c) J. Turner, J. Org. Chem. 48 (1983) 3401



5) a) M. Davis 等, Tetrahedron 48 (1992) 939

b) C. Martin 等, Tetrahedron Lett. 30 (1989) 935

c) S. Ball 等, J. Organomet. Chem. 550 (1998) 457



取决于原料中的取代基,在某些氮杂吲哚合成法中可能得到位置异构体混合物,然而它们可以通过现代分离技术例如制备型 HPLC 分离。

进而,为了在式 I 中氮杂吲哚环系的核上得到所需的取代基,可以化学修饰在氮杂吲哚合成期间向环系中引入的官能团。例如,在 2-位或 3-位带有氢原子的氮杂吲哚也可以这样得到,使在各位置带有酯基的氮杂吲哚皂化并随后脱羧。2-位和 3-位的羧酸基团和乙酸基团可以通过用于羧酸链延长的常见反应转化为它们的同系物。可以向 2-位或 3-位引入卤素原子,例如通过使各氮杂二氢吲哚酮与卤化剂如五氯化磷按照类似于 J. C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966) 2627 所述的方法进行反应来实现。用于这类合成的起始氮杂二氢吲哚酮可以从 2-氨基杂芳基乙酸获得。用于制备在 3-位上带有卤素取代基的式 I 化合物的起始氮杂吲哚衍生物也可以按照文献如以下文献所述的方法获得。就 1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯衍生物在 3-位的氟化而言, N-氟-2,4,6-三甲基吡啶鎓三氟甲磺酸盐是所选择的试剂(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. 112, (1990) 8563)。1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯衍生物与磺酰氟在苯中反应进行 3-位的氟化,得到 3-氟-1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯(Chem. Abstr. 1962, 344i -

3442b); 通过 NCS 可以获得相同的结果(D. Comins, M. Killpack, *Tetrahedron Lett.* 33 (1989) 4337; M. Brennan, K. Erickson, F. Szmlac, M. Tansey, J. Thornton, *Heterocycles* 24 (1986) 2879)。1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯衍生物在 3-位的溴化可以通过与 NBS 反应来完成(M. Tani, H. Skegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, *Heterocycles* 34 (1992) 2349)。与上述方法相类似, NIS 可以有效地用于 1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯衍生物 3-位的碘化。此外, 就 1H-氮杂吲哚-2-甲酸乙酯衍生物 3-位的碘化而言, 使用碘是有效的(T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka *Chem. Pharm. Bull.* 36 (1988) 2248)。

尤其是存在于氮杂吲哚环系中的基团可以通过各种反应进行修饰, 从而可以得到所需的残基 R^{3a} 和 R^{30} 。例如, 可以用各种还原剂如硫化物、连二亚硫酸盐、复合氢化物或通过催化氢化作用将硝基还原为氨基。硝基的还原也可以在式 I 化合物合成的后期阶段进行, 硝基还原为氨基也可以与在另一官能团上进行的反应同时发生, 例如使基团如氰基与硫化氢反应时或者当氢化一种基团时。为了引入或衍生得到残基 R^{3a} 和 R^{30} , 然后可以修饰氨基, 按照烷基化的标准方法进行, 例如通过与(取代的)烷基卤化物反应或者通过将羰基化合物进行还原性胺化, 按照酰化的标准方法进行, 例如通过与活化羧酸衍生物如酰氯、酸酐、活化酯等反应或者通过在活化剂存在下与羧酸反应, 或者按照磺酰化的标准方法进行, 例如与磺酰氯反应。可以通过以下文献所述的方法引入羧酸、羧酸酰氯或羧酸酯: F. Santangelo, C. Casagrande, G. Norcini, F. Gerli, *Synth. Commun.* 23 (1993) 2717; P. Beswick, C. Greenwood, T. Mowlem, G. Nechvatal, D. Widdowson, *Tetrahedron* 44 (1988) 7325; V. Collot, M. Schmitt, P. Marwah, J. Bourguignon, *Heterocycles* 51 (1999) 2823。卤素或羟基—通过三氟甲磺酸根或九氟丁磺酸根(nonaflate)—或者伯胺—通过其重氮鎓盐—或者在相互转化为相应的锡烷后或者硼酸(boronic acid)—存在于氮杂吲哚结构中, 可以转化为各种其它官能团, 例如-CN、-CF₃、醚、酸、酯、酰胺、胺、烃基或芳基, 这通过过渡金

属、即钯或镍催化剂或铜盐和试剂例如下面提到的试剂介导(F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; 或 M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 110 (1998), 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999), 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (1999), 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* 37 (1994), 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998), 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998), 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, *Org. Lett.* 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973)。

存在于氮杂吡啶核中的酯基可以被水解为相应的羧酸，活化后其可以在标准条件下与胺或醇反应。此外，这些酯或酸基团可以通过很多标准方法被还原为相应的醇。存在于氮杂吡啶核上的醚基例如苄氧基或其它容易裂解的醚基可以被裂解，得到羟基，然后其可以与各种试剂反应，例如醚化剂或活化剂，使得羟基被其它基团代替。可以使含硫基团类似地进行反应。

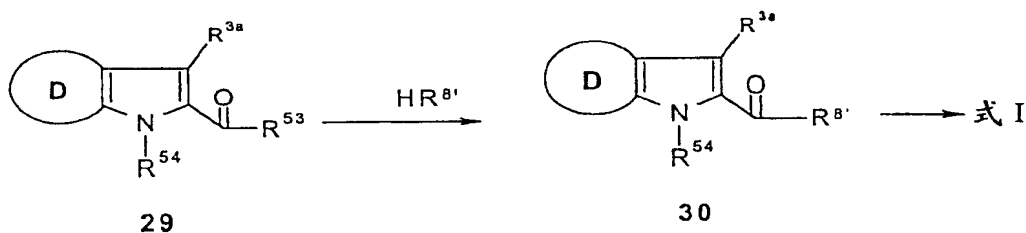
在合成过程中，为了使用平行合成方法修饰与氮杂吡啶环系连接的基团 R^{54} 或 $R^{8'}$ ，除了各种反应以外，钯或铜盐催化也可能是极其有用的。这类反应例如在以下文献中有描述：F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; 或者 M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 110 (1998), 2154; B. Yang, S. Buchwald, J.

Organomet. Chem. 576 (1999) 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klapars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973.

此外，前文提到的官能团转化反应一般在以下文献中有大量描述：有机化学教科书如 M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 和专论如 Houben-Weyl, "*Methoden der Organischen Chemie*" (有机化学方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 德国，或者 "*Organic Reactions*", John Wiley & Sons, 纽约，或者 R. C. Larock, "*Comprehensive Organic Transformations*", Wiley-VCH, 第2版(1999), B. Trost, I. Fleming (编辑) *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996，在其中可以找到关于反应和原始文献来源的详细情况。由于在当前情况下官能团与氮杂吡啶系统连接这样的事实，在某些情况下可能有必要特殊调整反应条件或者从各种原则上均能用于转化反应的试剂中选择特定试剂，或者采取特定措施以实现所需的转化，例如使用保护基技术。然而，发现在这类情况下合适的反应变体和反应条件对本领域技术人员而言不会造成任何问题。

存在于式 I 化合物中氮杂吡啶环 1-位残基中的结构要素和存在于氮杂吡啶环 2-位和/或 3-位的 COR^{8'}基团中的结构要素可以通过连续的反应步骤引入可如上所述得到的起始的氮杂吡啶衍生物中，这利用合成方法如下述的那些方法使用本身为本领域技术人员所熟知的工艺进行。

残基 $R^{8'}$ 可在式 29 中引入, 例如通过将相应的式 29 的羧酸与式 $HR^{8'}$ 的化合物、即与式 $HN(R^1)R^{2'}-V-G-M$ 的胺缩合, 得到式 30 的化合物。由此获得的式 30 的化合物已经可以含有所需的最终基团, 即基团 R^8 和 R^{54} 可以是式 I 中所定义的基团 $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ 和 R^0-Q- , 或者任选地在由此获得的式 30 化合物中, 随后将该残基或残基 $R^{8'}$ 和残基 R^{54} 分别转化为残基 $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ 和 R^0-Q- , 得到所需的式 I 化合物。



因此, 残基 $R^{8'}$ 和其中所含有的残基 R^1 和 $R^{2'}-V-G-M$ 可以分别具有上文给出的 R^1 和 $R^2-V-G-M$ 的含义, 或者另外在残基 R^1 和 $R^{2'}-V-G-M$ 中, 官能团也可以以能够随后转化为最终基团 R^1 和 $R^2-V-G-M$ 的基团形式存在, 即官能团可以以前体基团或衍生物的形式存在, 例如被保护的形式。在式 I 化合物的制备过程中, 一般而言, 可能有利的或必要的是以前体基团形式引入在各个合成步骤中减少或防止不希望的反应或副反应的官能团, 之后该前体基团被转化为所需的官能团, 或者用适应合成问题的保护基策略暂时封闭官能团。这类策略是本领域技术人员熟知的(例如参见 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991 或 P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994)。作为前体基团的实例, 可提及的有氰基和硝基。氰基可以在后面的步骤中转化为羧酸衍生物或者通过还原作用被转化为氨基, 或者硝基可以通过还原作用如催化氢化转化为氨基。保护基还可以具有固相的含义, 从固相上裂解代表保护基的除去。这类技术的使用是本领域技术人员已知的 (Burgess K (编辑) *Solid Phase Organic Synthesis*, 纽约: Wiley, 2000)。例如, 酚羟基可以与充当保护基的三苯甲基-聚苯乙烯树脂连接, 在合成的后期阶段通过用 TFA 处理将分子从该树脂上裂解下来。

式 29 和 30 化合物中的残基 R^{54} 可以表示如上所定义的基团 $-Q-R^0$,

它最终将存在于所需的式 I 靶分子中，或者它可以表示能够随后被转化为基团 $-Q-R^0$ 的基团，例如其中官能团以被保护的形式存在的基团 $-Q-R^0$ 的前体基团或衍生物，或者 R^{54} 可以表示氢原子或者氮杂吡啶环氮原子的保护基。类似地，式 29 和 30 中的残基 R^{3a} 和 R^{30} 具有如上所定义的式 I 中 R^3 的相应定义，然而，就式 I 化合物的合成而言，原则上这些残基也可以以前体基团形式或被保护的形式存在于式 29 化合物与式 $HR^{8'}$ 化合物缩合得到式 30 化合物的阶段。

式 29 化合物中的残基 R^{53} 可以是相同或不同的，可以是例如羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基，即存在于式 29 化合物中的基团 COR^{53} 可以是例如游离的羧酸或其酯如烷基酯，正如式 I 化合物中的基团 $COR^{8'}$ 一样。基团 COR^{53} 也可以是可与式 $HR^{8'}$ 的化合物形成酰胺、酯或硫酯的羧酸的任意其它活化衍生物。基团 COR^{53} 可以是例如酰氯、活化的酯如取代的苯基酯、N-酰吡唑(azolide)如 N-酰咪唑(imidazolide)、叠氮化物或混合酸酐例如与碳酸酯或与磺酸的混合酸酐，这些衍生物均可以通过标准方法由羧酸制备，并且可以在标准条件下与式 $HR^{8'}$ 的胺、醇或硫醇反应。式 29 化合物中代表 COR^{53} 的羧酸基团 $COOH$ 可以例如通过标准水解方法由氮杂吡啶合成期间向氮杂吡啶系统中引入的酯基得到。

其中基团 COR^8 是酯基的式 I 化合物也可以通过常见的酯化反应从其中 COR^{53} 是羧酸基团的式 29 化合物制备，例如使酸与醇在酸催化下反应，或者将羧酸的盐用亲电试剂如烷基卤进行烷基化，或者通过酯交换从另一种酯制备。其中基团 COR^8 是酰胺基团的式 I 化合物可以通过常见的胺化反应从胺和其中 COR^{53} 是羧酸基团或其酯的式 29 化合物制备。尤其就酰胺的制备而言，其中 COR^{53} 是羧酸基团的式 29 化合物可以在标准条件下借助肽合成中所用的常规偶联试剂与为胺的式 $HR^{8'}$ 化合物缩合。这类偶联试剂有例如碳二亚胺如二环己基碳二亚胺(DCC)或二异丙基碳二亚胺、羰基二唑(carbonyldiazole)如羰基二咪唑(CDI)及类似试剂、丙膦酸酐、O-((氰基-(乙氧羰基)-亚甲基)氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TOTU)、二乙基磷酰腈(diethylphosphoryl cyanide,

DEPC)或双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酸氯(BOP-Cl)等。

如果存在于式 I 的氮杂吡啶中的残基-Q-R⁰或存在于式 29 的氮杂吡啶中的残基 R⁵⁴或者其中残基-Q-R⁰或 R⁵⁴中的官能团以被保护形式或前体基团形式存在的残基没有在先步骤中被引入,例如在氮杂吡啶核的合成期间,则这些残基可以例如通过本领域技术人员公知的关于杂环环氮原子 N-烷基化、还原性胺化、N-芳基化、N-酰化或 N-磺酰化的常规文献方法被引入到氮杂吡啶系统的 1-位。这类反应中所用的起始的氮杂吡啶衍生物在 1-位带有氢原子。环氮原子的 N-烷基化可以例如使用式 LG-Q-R⁰或式 R⁵⁴-LG 的烷基化化合物在标准条件下进行,优选在碱存在下进行,其中在这种情况下基团 Q 或基团 R⁵⁴中与基团 LG 键合的原子是烃基部分的脂族碳原子, LG 是离去基团,例如卤素如氯、溴或碘,或者磺酰氧基如甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基。LG 也可以是例如羟基,为了实现烷基化反应,其被常规活化剂活化。就其中 A 是直连键和芳族基团直接与氮杂吡啶系统的 1-位键合的化合物的制备而言,可以使用常规的芳基化方法。例如,可以采用芳基氟化物如氟苯甲酸烷基酯或 4-氟苯基甲基砷作为芳基化剂。这类方法例如在 S. Stabler, Jahangir, Synth. Commun. 24 (1994) 123; I. Khanna, R. Weier, Y. Yu, X. Xu, F. Koszyk, J. Med. Chem. 40 (1997) 1634 中有描述。作为替代选择,各种取代的芳基碘化物、芳基溴化物或芳基三氟甲磺酸酯可以按照例如以下文献在铜盐或钯介导的反应中充当氮杂吡啶系统 1-位的芳基化剂: R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem, 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575。此外,这类芳基化也可以通过多种取代的芳基硼酸的反应来完成,例如如 W. Mederski, M.

Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999), 12757 中所证明。

在合成过程中，使用微波帮助加速反应、促进反应或使反应进行在很多情况下可能是有益的或者甚至是需要的。一些反应例如在 J. L. Krstenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development, 4 (2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57 (2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403 中有描述。

优选的方法包括但不限于实施例中所述的那些。

本发明的化合物是丝氨酸蛋白酶抑制剂，它们抑制凝血酶因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性。特别地，它们是因子 Xa 的高活性抑制剂。它们是特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂，基本上不抑制其它不需要抑制的蛋白酶的活性。式 I 化合物的活性例如可以在下述测定法或者本领域技术人员已知的其它测定法中测定。关于因子 Xa 的抑制作用，本发明的优选实施方式包括这样的化合物，其在下述测定法中测定的对因子 Xa 的抑制作用 $K_i < 1\text{mM}$ ，伴有或不伴有因子 VIIa 抑制作用，并且优选地基本上不抑制不需要抑制的与凝固和纤维蛋白溶解有关的其它蛋白酶的活性(使用相同浓度的抑制剂)。本发明的化合物直接抑制在凝血酶原酶复合物内或作为可溶性亚单位的因子 Xa 的催化活性或通过抑制因子 Xa 装配成凝血酶原酶复合物而间接抑制因子 Xa 的催化活性。

作为因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制剂，式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物一般适合用于治疗和预防因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性在其中发挥作用或具有所不需要的程度或者通过抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或降低它们的活性能够产生有利影响的疾患，或者适合用于预防、减轻或治愈医生希望抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或降低其活性的疾患。由于因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制影响凝血和纤维蛋白溶解，所以式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物一般适合用于减少血液凝结，或者适合用于治疗和预防凝血系

统的活性在其中发挥作用或具有所不需要的程度或者通过减少血液凝结能够产生有利影响的疾患，或者适合用于预防、减轻或治愈医生希望降低凝血系统活性的疾患。因此，本发明的特定主题是通过施用有效量的化合物 I 或其生理学上可耐受的盐或前体药物以及合适的药物制剂而减少或抑制不希望的血液凝结，特别是在个体中。

本发明还涉及用作药物(或药剂)的式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物；式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或者用于影响凝血、炎性反应或纤维蛋白溶解或者用于治疗或预防上文或下文提到的疾病，例如用于制备治疗和预防心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄的药物。本发明还涉及式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物用于抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或者用于影响凝血或纤维蛋白溶解或者用于治疗或预防上文或下文提到的疾病例如用于治疗和预防心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄的用途，并涉及针对这类目的的治疗方法，包括所述治疗和预防的方法。本发明还涉及药物制剂(或药物组合物)，其含有有效量的至少一种式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐和/或其前体药物以及常规的药学上可接受的载体，即一种或多种药学上可接受的载体物质或赋形剂和/或辅助物质或添加剂。

本发明还涉及疾病状态的治疗，所述疾病状态例如异常血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与溶栓治疗或经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)有关的急性血管闭合、短暂性脑缺血发作、中风、间歇性跛行或者冠状动脉或外周动脉的旁路移植、血管腔变窄(vessel luminal narrowing)、冠状动脉或静脉血管成形术后再狭窄、长期血液透析患者中血管通路开放的维持、在腹部、膝部或髌部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、在腹部、膝部和髌部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、肺血栓栓塞的风险或者在败血症性休克、某些病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的播散性全身血管内凝血症

(disseminated systemic intravascular coagulopathy)。本发明的化合物还可以用于减少炎症反应。可以用式 I 化合物治疗或预防的具体病症的实例有冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄例如血管成形术如 PTCA 后的再狭窄、成人型呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和播散性血管内凝血症。与手术有关的相关并发症的实例有血栓形成如深静脉和近端静脉血栓形成，其可以发生在手术后。

式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物可以作为药物施用于动物、优选哺乳动物、特别是人以进行治疗或预防。它们可以单独施用或者彼此混合或以药物制剂形式施用，其可以经肠施用或经胃肠外施用。

药物可以口服施用，例如以丸剂、片剂、漆衣片(licquered tablet)、包衣片、颗粒剂、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂或气雾剂混合物的形式口服施用。然而，也可以直肠施用，例如以栓剂形式直肠施用；或者胃肠外施用，例如以注射溶液或输液、微囊、植入物或药棒(rod)形式静脉内、肌内或皮下施用；或者经皮或局部施用，例如以软膏剂、溶液剂或酊剂形式经皮或局部施用；或者其它方式施用，例如以气雾剂或鼻喷雾剂形式施用。

本发明的药物制剂按照本身已知的和本领域技术人员熟悉的方式制备，除了式 I 化合物和/或它(它们)的生理学上可耐受的盐和/或它(它们)的前体药物以外还可以使用药学上可接受的惰性无机和/或有机载体。就丸剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊剂的制备而言，可能使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊剂和栓剂的载体有例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然油或硬化油等。用于制备溶液剂如注射溶液或制备乳剂或糖浆剂的合适载体有例如水、盐水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等。用于微囊、植入物或药棒的合适载体有例如羟基乙酸与乳酸的共聚物。药物制剂通常含有以重量计约 0.5% 至 90% 的式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物。式 I 的活性成分和/或其生理学

上可耐受的盐和/或其前体药物在药物制剂中的量通常为约 0.5mg 至约 1000mg, 优选约 1mg 至约 500mg。

除了式 I 的活性成分和/或它们生理学上可接受的盐和/或前体药物以及载体物质以外, 药物制剂还可以含有添加剂, 如例如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、湿润剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、达到贮库效果的物质、改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。它们也可以含有两种或多种式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物。在药物制剂含有两种或多种式 I 化合物的情况下, 各个化合物的选择可以以药物制剂的特定总药理学性质为目标。例如, 作用持续时间较短的高效化合物可以与效力较低的长效化合物组合。关于式 I 化合物中取代基选择所允许的灵活性使得可充分控制化合物的生物学与物理化学性质, 从而使得可以对这类所需的化合物进行选择。此外, 除了至少一种式 I 化合物和/或生理学上可耐受的盐和/或其前体药物以外, 药物制剂还可以含有一种或多种其它治疗或预防活性成分。

在使用式 I 化合物时, 剂量可以在宽限度内变化以适应每一个别病例中的个体状况, 这是惯用的和医师所已知的。剂量取决于例如所施用的具体化合物、所要治疗的疾病的性质和严重性、施用的方式和方案、或取决于治疗急性还是慢性疾患或者是否是进行预防。适当的剂量可以利用医药领域熟知的临床方法来确定。一般而言, 在体重约 75kg 的成年人中达到所需结果的日剂量为约 0.01mg/kg 至 100mg/kg, 优选 0.1mg/kg 至 50mg/kg, 特别是 0.1mg/kg 至 10mg/kg (在每种情况下以 mg/kg 体重计)。日剂量可以分为若干份施用, 特别是在施用较大量的情况下, 例如分为 2、3 或 4 份施用。通常, 取决于个体特性, 可能有必要向上或向下偏离所给出的日剂量。

式 I 化合物还可以有利地用作体外抗凝剂。例如, 可以使有效量的本发明的化合物与新抽取的血样接触以防止血样凝固。此外, 式 I 化合物或其盐可以用于诊断目的例如体外诊断, 和用作生化研究中的辅助

物。例如，式 I 化合物可以在测定法中用于鉴别因子 Xa 和/或因子 VIIa 的存在或者用于以基本上纯的形式分离因子 Xa 和/或因子 VIIa。本发明化合物可以例如用放射性同位素标记，然后利用可用于检测特定标记的常规方法检测与因子 Xa 和/或因子 VIIa 结合的标记的化合物。因此，式 I 化合物或其盐可以用作探针在体内、体外或离体检测因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性的位置或量。

此外，式 I 化合物可以用作制备其它化合物的合成中间体，特别是可以从式 I 化合物得到的其它药学活性成分，例如通过引入取代基或者对官能团进行修饰。

在下文给出的实施例中描述了制备可用于本发明的化合物的一般合成顺序。对本发明各方面的解释和实际工艺酌情进行了描述。以下实施例仅供阐述本发明，而不限其范围或精神实质。本领域技术人员可容易地理解，实施例所述的条件和方法的已知变化可以用于合成本发明的化合物。

应当理解，基本上不影响本发明各种实施方式活性的改变均包括在本文所公开的发明内容内。因此，以下实施例旨在举例说明但不限制本发明。

实施例

当在化合物合成的最后一步中使用酸如三氟乙酸或乙酸时，例如当用三氟乙酸除去 tBu 基团时或当在一些情况下使用含这类酸的洗脱剂通过色谱法纯化化合物时(这取决于后处理方法、例如冷冷冻干燥方法的细节)，部分或完全以所用酸的盐形式得到化合物，例如以乙酸盐或三氟乙酸盐或盐酸盐形式得到化合物。

所用缩写：

叔丁基	tBu
2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘	Binap
双-(氧代-3-噁唑烷基)-磷酰氯	BOP-Cl

二亚苄基丙酮	dba
二氯甲烷	DCM
二环己基碳二亚胺	DCC
二乙基磷酰脒	DEPC
4-二甲氨基吡啶	DMAP
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
二甲基亚砷	DMSO
1,1'-双(二苯膦基)二茂铁	DPPF
O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐	HATU
N-溴琥珀酰亚胺	NBS
N-氯琥珀酰亚胺	NCS
N-碘琥珀酰亚胺	NIS
N-乙基吗啉	NEM
甲醇	MeOH
室温 20°C 至 25°C	RT
饱和	sat.
四氢呋喃	THF
三氟乙酸	TFA
O-((乙氧羰基)氟基亚甲氨基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐	TOTU

实施例 1: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

将 0.495g (1.64mmol) 1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸溶于 5ml 甲醇和 3ml 2N 氢氧化钠水溶液。将反应在 40°C 下搅拌 8 小时。在减压下除去溶剂。与甲苯共蒸馏两次除去残余挥发物。将残余物混悬在盐酸的甲醇溶液中, 在 RT 下搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂。将

残余物溶于乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥，过滤，在减压下除去溶剂。收率 0.201g。

MS (CI⁺): m/e = 177 (M+H⁺)。

(ii) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸

将 0.195g (1.1mmol) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯溶于 4ml DMF，加入 48.7mg (1.2mmol) 氯化钠(60%在矿物油中)。将反应在 RT 下搅拌 20 分钟，冷却至 -78°C，然后加入 324mg (1.2mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑(采用 Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT 国际申请(2001) 460 页. WO 0107436 A2 所述的方法制备)。使反应升温至 RT 过夜。加入 0.3ml 2N 氢氧化钠水溶液，将反应在 RT 下搅拌 24 小时。产物经过制备型 RP-HPLC 纯化，用含 0-100% 乙腈的水(+0.01% 三氟乙酸)梯度洗脱。冷冻干燥后，得到产物，为固体。收率 280mg。MS (TOF MS ES⁺): m/e = 359 (M⁺)。

(iii) (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

向 5.0g 哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯在 15ml 甲醇中的溶液中加入 7.34ml 丙酮、3.14g Na(CN)BH₃ 和 0.3ml 乙酸。在 RT 下搅拌 16 小时后，在减压下除去溶剂，使残余物在 30ml 水与 30ml 乙酸乙酯之间分配。将有机层用饱和 Na₂CO₃ 溶液、水洗涤，然后用 Na₂SO₄ 干燥。过滤后，在减压下除去溶剂，得到白色固体。收率 4.8g MS (ES⁺): m/e = 243。

(iv) 1-异丙基-哌啶-4-基胺

向 4.8g (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯在 15ml 甲醇中的溶液中加入 20ml 盐酸的甲醇溶液(8M)，将混合物搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂，得到白色固体，与 20ml 甲苯共蒸发两次。得到产物，为它的盐酸盐。收率 5.42g MS (ES⁺): m/e = 143。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 0.135g (0.4mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸、0.432g (3.8mmol) NEM 和 135mg (0.4mmol) TOTU 溶于 3ml DMF, 在 RT 下搅拌 20 分钟。向反应溶液中加入 89mg (0.4mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐, 在 RT 下搅拌 4 小时。产物经过制备型 RP-HPLC 纯化, 用含 0-100% 乙腈的水(+0.01% 三氟乙酸) 梯度洗脱。冷冻干燥后, 得到产物, 为固体。收率 156mg MS (TOF MS ES⁺): m/e = 484 (M⁺)。

实施例 2: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯

(i) 6-氨基-烟酸甲酯

向 10g 6-氨基-烟酸在 100ml MeOH 中的溶液中加入 0.8ml 浓 H₂SO₄, 将混合物加热至 60°C 达 12 小时。然后在减压下浓缩反应混合物。加入 50ml 冰水后, 通过加入 K₂CO₃ 将混合物调节至 pH 8。用乙酸乙酯萃取水相(3 × 100ml), 将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥。除去溶剂, 得到 5.5g 所需产物, 无需进一步纯化即可进行下面的反应。收率 5.5g。

(ii) 6-氨基-5-碘-烟酸甲酯

在 0°C 下, 向 5g 6-氨基-烟酸甲酯与 16.2g 双(吡啶)碘铀(I)四氟硼酸盐在 250ml DCM 中的溶液中滴加 7.6ml 三氟甲磺酸。将混合物在 RT 下搅拌 24 小时。然后加入另外 3.2g 双(吡啶)碘铀(I)四氟硼酸盐和 1.5ml 三氟甲磺酸。在 RT 下搅拌 2 小时后, 在减压下浓缩反应混合物, 然后用浓 Na₂SO₃ 水溶液吸收, 用浓氨水调节至 pH 8。用乙酸乙酯萃取混合物(2 × 150ml)。将合并的有机层用盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 在减压下除去溶剂, 将残余物与 100ml 甲苯共蒸馏。收率 9.6g。

(iii) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-甲基酯

将 5.6g 6-氨基-5-碘-烟酸甲酯、5.3g 2-氧代-丙酸、11.1g NEt₃、4.2g

三苯膦和 1.1g $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 在 100ml DMF 中的溶液在氩下加热至 100°C 。10 小时后，在减压下浓缩反应混合物，将残余物与 250ml 水一起搅拌 1 小时。过滤收集所沉淀的产物，用水洗涤。粗产物无需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率 10g。

(iv) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在 RT 下，向 9.5g 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-甲基酯在 120ml DMF 与 23.9ml NEt_3 中的溶液中加入 9.2g 1-异丙基-哌啶-4-基胺盐酸盐和 11g BOP-Cl，将混合物搅拌 3 小时。加入 20ml 水后，用乙酸乙酯萃取反应混合物 ($3 \times 150\text{ml}$)。将合并的有机层用盐水洗涤 ($1 \times 50\text{ml}$)，然后用 MgSO_4 干燥。过滤后，在减压下除去溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化，用 $\text{EtOAc/MeOH } 9:7 \rightarrow \text{EtOAc/MeOH/NH}_3 \text{ (aq.) } 6:4:0.04$ 洗脱。蒸发含有产物的级分并与甲苯共蒸馏。收率 7.2g。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在 0°C 下，向 1.2g 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯在 20ml DMF 中的溶液中加入 91mg 氢化钠 (95%)。然后将反应混合物升温至 RT，搅拌 30 分钟。再次冷却至 0°C 后，加入 967mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑(采用 Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT 国际申请(2001), 460 页. WO 0107436 A2 所述的方法制备)，将混合物在 RT 下搅拌 2 小时。然后加入 50ml 水，过滤收集沉淀，得到 630mg 纯产物。在减压下浓缩滤液，残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化，用含 0-100% 乙腈的水(+0.01% 三氟乙酸)梯度洗脱。冷冻干燥后，得到另外 371mg 产物，为固体。收率 1.0g MS (ES⁺): $m/e = 542$ ，氯代模式。

实施例 3: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸

向 630mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸甲酯在 60ml MeOH 中的溶液中加入 8.7ml 1M NaOH 水溶液。将反应混合物加热至 60°C 达 3 小时。冷却至 RT 后, 加入 8.8ml 1M HCl 水溶液, 在减压下除去溶剂。将残余物与水/MeCN 2:1 一起进行搅拌, 过滤收集所沉淀的产物。收率 276mg MS (ES⁺): m/e = 528, 氯代模式。

实施例 4: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-酰胺 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

在 RT 下, 向 100mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸在 1ml DMF 中的溶液中加入 62mg TOTU、0.2ml DIPEA 和 10mg NH₄Cl, 搅拌 16 小时。然后在减压下除去溶剂, 粗产物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% TFA 的 H₂O/MeCN 梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分, 冷冻干燥, 得到白色固体。得到产物, 为它的三氟乙酸盐。收率 16mg MS (ES⁺): m/e = 527, 氯代模式。

实施例 5: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸

将 1.22ml 2-氧代-丙酸、0.26g 乙酸钨和 3.20ml 三乙胺加入到 1.00g 2-溴-吡啶-3-基胺与 1.21g 三苯膦在 10ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中。将反应混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂。收率 260mg MS (ES⁺): m/e = 163。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.30 (s, 1H); 12.00 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.14 (s, 1H)。

(ii) 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯

将 130mg 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸在 5ml 8N 盐酸的甲醇溶液中的溶液在 60°C 下搅拌 6 小时。在减压下除去溶剂，得到白色固体，将其与 5ml 甲苯共蒸发两次。得到产物，为它的盐酸盐。收率 150mg MS (ES⁺): m/e = 177。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.60 (s, 1H); 8.86 (d, 1H); 8.59 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.41 (s, 1H); 3.99. (s, 3H)。

(iii) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯

在 0°C 下，向 150mg 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯在 2ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 20.4mg 氢氧化钠(95%)。在 0°C 下搅拌 10 分钟后，加入 261mg 3-溴乙基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。使反应混合物升温至室温，搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂后，残余物经过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇梯度洗脱。收率 80mg MS (ES⁺): m/e = 374, 氯代模式。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.54 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 3.90 (s, 3H)。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸

将 75mg 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯与 9.6mg 氢氧化锂在 3ml 四氢呋喃与 1ml 水的混合物中的溶液在室温下搅拌 2 小时。用 6N 盐酸酸化至 pH 2 后，在减压下除去混合物中的溶剂。所得残余物经过硅胶色谱纯化，用含有 0.1% 水的乙酸乙酯/甲醇梯度洗脱。收率 50mg MS (ES⁺): m/e = 360, 氯代模式。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.45 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.94 (s, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.14 (s, 2H)。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在室温下，向 50mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-吡

咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸、36mg 1-异丙基-哌啶-4-基胺盐酸盐和 35mg 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯在 1ml 二氯甲烷中的混悬液中加入 77 μ l 三乙胺, 将混合物搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分, 冷冻干燥, 得到白色残余物, 将其在 5ml 0.1N 氢氧化钠水溶液与 5ml 乙酸乙酯之间分配。将有机层用额外的水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤并在减压下除去溶剂后, 得到白色固体。收率 10mg MS (ES⁺): m/e = 484, 氯代模式。 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.53 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 5.93 (s, 2H); 3.75 (m, 1H); 2.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.17 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 0.96 (d, 6H)。

实施例 6: 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

(i) 5-氨基-6-溴-吡啶-2-甲酸甲酯

向 5.00g 5-氨基-吡啶-2-甲酸甲酯在 75ml 48% 氢溴酸水溶液中的溶液中加入 3.39ml 32% 过氧化氢水溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入另外 0.80ml 过氧化氢溶液。搅拌 1 小时后, 将反应混合物冷却下来, 加入浓氨水调节至 pH 8。用 300ml 乙酸乙酯萃取混合物。将水层用额外的乙酸乙酯洗涤, 然后将合并的有机相用硫酸钠干燥。过滤后, 在减压下除去溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。收率 2.83g MS (ES⁺): m/e = 231。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 7.80 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.37 (s, 2H); 3.80 (s, 3H)。

(ii) 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-甲基酯

类似于实施例 5 使用 5-氨基-6-溴-吡啶-2-甲酸甲酯代替 2-溴-吡啶-3-基胺制备该化合物。MS (ES⁺): m/e = 221。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 11.80 (s, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 6.93 (s, 1H);

3.88 (s, 3H).

(iii) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在室温下, 向 140mg 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-甲基酯在 1.4ml N,N-二甲基甲酰胺和 0.35ml 三乙胺中的溶液中加入 164mg 1-异丙基-哌啶-4-基胺盐酸盐和 161mg 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯, 将混合物搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分, 冷冻干燥, 得到白色固体。得到产物, 为它的三氟乙酸盐。收率 112mg MS (ES⁺): m/e = 345。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 12.20 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 7.93 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 4.14 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.47 (m, 3H); 3.15 (m, 2H) 2.15 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.28 (d, 6H)。

(iv) 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在 0°C 下, 向 60mg 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯在 2ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 4mg 氢化钠(95%)。在 0°C 下搅拌 10 分钟后, 加入 53mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分, 冷冻干燥, 得到白色固体。得到产物, 为它的三氟乙酸盐。收率 50mg MS (ES⁺): m/e = 542, 氯代模式。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.93 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 5.97 (s, 2H); 4.07 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 3.45 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (d, 6H)。

(v) 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

向 50mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯的 2ml THF 与 1ml 水中的溶液中加入 3.6mg 氢氧化锂，将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物用 6N 盐酸酸化至 pH 3，在减压下除去溶剂。所得残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分，冷冻干燥，得到白色固体。得到产物，为它的三氟乙酸盐。收率 25mg MS (ES+): $m/e = 528$ ，氯代模式。1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): $\delta = 13.00$ (s, 1H); 8.90 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 4.07 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (d, 6H)。

实施例 7: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-4-氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯

在 0°C 下，向 80mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯在 1ml 二氯甲烷中的溶液中加入 52.8mg 3-氯过苯甲酸(70%，用水湿润)在 1ml 二氯甲烷中的溶液。在 0°C 下搅拌 1 小时后，使反应混合物升温至室温，搅拌 16 小时。将溶液用 0.1N 氢氧化钠水溶液洗涤。将有机层用另外的水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩后，残余物无需进一步纯化即可直接进行随后的反应。收率 100mg MS (ES+): $m/e = 390$ ，氯代模式。

(ii) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯

将 100mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-4-氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯在 5ml 乙酸酐中的溶液在 100°C 下加热 4 小时。冷却至室温后，在减压下除去混合物的溶剂。与 5ml 甲苯共蒸发两

次，将残余物溶于 5ml 甲醇，加入 17.6mg 碳酸钾。将混悬液在室温下搅拌 16 小时。在减压下浓缩后，残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。得到产物，为它的三氟乙酸盐。收率 20mg MS (ES+): $m/e = 390$ ，氯代模式。¹H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): $\delta = 11.65$ (s, 1H), 7.90 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.67 (s, 1H); 6.35 (d, 1H); 5.87 (s, 2H); 3.81 (s, 3H)。

(iii) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸

将 20mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯与 1.9mg 氢氧化锂在 2ml 四氢呋喃与 1ml 水的混合物中的溶液在室温下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂，将残余物与甲苯共蒸发两次。残余物无需进一步纯化即可直接进行随后的反应。收率 20mg MS (ES+): $m/e = 376$ ，氯代模式。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在室温下，向 19.9mg 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-5-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸与 13.5mg 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯在 1ml 二氯甲烷中的溶液中加入 7.4 μ l 三乙胺，将混合物搅拌 2 小时。将反应混合物用 5ml 0.1N 氢氧化钠水溶液处理，用乙酸乙酯洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并在减压下除去溶剂后，将残余物溶于 2ml 乙腈与 1ml 水的混合物。将溶液冷冻干燥，得到白色固体。收率 8mg MS (ES+): $m/e = 500$ ，氯代模式。¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): $\delta = 11.70$ (s, 1H); 8.36 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.22 (d, 1H); 5.85 (s, 2H); 3.68 (s, 1H); 2.78 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.14 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.51 (m, 2H); 0.98 (d, 6H)。

实施例 8: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢

-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯
(i) 2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在室温下，向 450mg 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2,5-二甲酸 5-甲基酯在 9ml 二氯甲烷与 1.13ml 三乙胺中的溶液中加入 614mg 3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基胺二盐酸盐和 520mg 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯，将混合物搅拌 2 小时。用 5ml 饱和碳酸钾水溶液处理反应混合物后，过滤收集沉淀，与甲苯共蒸发两次。残余物无需进一步纯化即可直接进行随后的反应。收率 300mg MS (ES⁺): m/e = 380。1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.30 (m, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.68 (m, 2H); 7.04 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 3.84 (s, 3H), 3.00 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.53 (m, 2H)。

(ii) 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

在 0°C 下，向 150mg 2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯在 2ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 9.5mg 氢化钠(96%)。在 0°C 下搅拌 10 分钟后，加入 121mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑，将混合物在室温下搅拌 50 小时。向反应混合物中加入 2ml 水，过滤收集所得沉淀。将残余物溶于 2ml N,N-二甲基甲酰胺，经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分，冷冻干燥，得到白色固体。得到产物，为它的三氟乙酸盐。收率 27mg MS (ES⁺): m/e = 577, 氯代模式。

实施例 9: 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

向 35mg 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯在 0.5ml 四氢呋喃

与 0.25ml 水中的溶液中加入 2.4mg 氢氧化锂，将混合物在室温下搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂后，所得残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)。蒸发含有产物的级分，冷冻干燥，得到白色固体。得到产物，为它的三氟乙酸盐。收率 14.3mg MS (ES+): m/e = 563, 氯代模式。¹H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.25 (s, 1H); 13.00 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.24 (m, 3H); 8.03 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.26 (m, 3H); 6.69 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 4.25 (m, 3H); 2.00 (m, 2H); 1.59 (m, 2H)。

实施例 10: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 2-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-5-硝基-吡啶

向 20ml 2-甲氧基-乙醇中加入 243mg NaH (6.09mmol, 60%在油中的混悬液)，将混合物在氩气氛中搅拌 15 分钟。加入 1g (5.8mmol) 2-氯-4-甲基-5-硝基-吡啶，将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 40ml 水和甲基叔丁基醚后，分离各相，将有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥。过滤后，在真空中除去溶剂，残余物经过硅胶快速色谱纯化，用庚烷/乙酸乙酯 = 8/2 洗脱。分离到 2-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-5-硝基-吡啶，为无色的油状物。收率 0.73g。

(ii) 3-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-5-硝基-吡啶-4-基]-2-氧代-丙酸乙酯钾盐

向在 20ml 无水乙醚中的 265mg (6.78mmol) 钾中缓慢加入 2.5ml 乙醇。将混合物冷却至 0°C，加入 720mg (3.39mmol) 2-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-5-硝基-吡啶在 2.5ml 无水乙醚与 0.5ml 乙醇中的溶液。历经 45 分钟滴加在 15ml 甲苯中的 3.966g (27.14mmol) 草酸二乙酯。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤沉淀，用乙醚/正庚烷 1/1 洗涤，在真空中干燥。分离到 1.4g 3-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-5-硝基-吡啶-4-基]-2-氧代-丙酸乙酯钾盐，为红色固体，其无需进一步纯化即可用于下一步。

(iii) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

将 0.8ml 乙酸加入到干燥的 3-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-5-硝基-吡啶-4-基]-2-氧代-丙酸乙酯钾盐在 20ml 甲醇中的溶液中，将溶液用 199mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%在炭上)进行氢化。3 小时后，浓缩混合物，使残余物在饱和 NaHCO_3 溶液与乙酸乙酯之间分配。分离各相，将有机相用 MgSO_4 干燥。过滤后，在真空中除去溶剂，得到所需产物，为淡黄色固体。收率 660mg。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

将 105mg (4.16mmol) NaH (96%)加入到 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯在 50ml 无水 DMF 中的溶液中，将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 1.05g (3.78mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑，将混合物继续搅拌 3 小时。加入 21mg (0.832mmol) NaH (96%)和 210mg (0.756mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑并放置过夜后，在真空中浓缩混合物。将残余物溶于 CH_2Cl_2 ，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤该溶液。在真空中除去溶剂，残余物经过硅胶快速色谱纯化，使用正庚烷/乙酸乙酯 = 3/2 作为溶剂。浓缩含有产物的级分。收率 1.3g。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

向 1.3g (2.814mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯在 30ml THF 与 15ml MeOH 中的溶液中加入 11.26ml 1M LiOH 溶液，将混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。在真空中除去有机溶剂，加入 50ml 水，用 1N HCl 溶液将 pH 调节至 pH 2。所需产物沉淀出来，将其过滤，用水洗涤并用 P_2O_5 干燥。收率 1.11g。

(vi) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺盐酸盐

向 1.11g (2.55mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸与 0.55g (2.55mmol) 1-异

丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐在 20ml 无水 DMF 中的溶液中加入 837mg (2.55mmol) TOTU 和 1.34ml (7.67mmol) DIPEA, 将混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 CH_2Cl_2 相。浓缩有机相, 残余物经过硅胶色谱纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} = 90/10/1/1$ 作为洗脱剂。合并含有产物的级分并将其浓缩。使用 2.5 当量 1N HCl 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ 中的溶液冷冻干燥, 分离到产物, 为它的盐酸盐。收率 1.2g MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 558, 氯代模式。

实施例 11: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

向 600mg (1.01mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺盐酸盐(实施例 10(vi))在 50ml CH_2Cl_2 中的溶液中加入 2ml (2.02mmol) 1M BBR_3 的 CH_2Cl_2 溶液。将混合物在室温下搅拌 6 小时。放置过夜后, 在真空中除去溶剂, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{CF}_3\text{COOH}$)。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用 0.1N NaOH 溶液洗涤。在真空中除去溶剂, 残余物用 2.5 当量 1N HCl 冷冻干燥, 得到 464mg (79%)所需产物的盐酸盐。MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 544, 氯代模式。

实施例 12: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

向 1g (3.784mmol) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(实施例 10 (iii))在 50ml THF 与 25ml MeOH 中的溶液中加入 15.14ml 1M LiOH 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去有机溶剂, 将溶液酸化并在真空中浓缩。残余物经过硅胶快速色谱纯化,

使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} = 90/10/1/1$ 作为洗脱剂。合并产物级分，在真空中浓缩并冷冻干燥。收率 820mg。

(ii) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

向 820mg (3.47mmol) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸与 745mg (3.47mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐在 30ml 无水 DMF 中的溶液中加入 1.13g (3.47mmol) TOTU 和 1.81ml (10.41mmol) DIPEA，将混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂，将残余物溶于 CH_2Cl_2 ，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 CH_2Cl_2 相。浓缩有机相，残余物经过硅胶色谱纯化，使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} = 90/10/1/1$ 作为洗脱剂。合并含有产物的级分并将其浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 ，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 CH_2Cl_2 相。分离各相，将有机相用 Na_2SO_4 干燥。过滤后，在真空中除去溶剂。收率 461mg。

(iii) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺

在冰冷却下，向 5g 5-氯-吡啶-2-基胺与 1.5ml 吡啶在 30ml 甲苯中的溶液中滴加溶于 10ml 甲苯的 8g 溴乙酰溴。2 小时后，过滤分离沉淀，从甲苯中重结晶，得到白色固体。收率 12g。

(iv) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在氩气氛中，向 461mg (1.27mmol) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺在 20ml 无水 DMF 的溶液中加入 46mg (1.91mmol) NaH (96%)。将混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 479mg (1.91mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺，将混合物在室温下搅拌 3 小时。在真空中除去溶剂，将残余物溶于 CH_2Cl_2 ，将 CH_2Cl_2 相用 H_2O 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。过滤后，浓缩有机相，残余物经过硅胶色谱纯化，使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} = 90/10/1/1$ 作为洗脱剂，然后用制备型 HPLC 纯化(洗脱剂： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{CF}_3\text{COOH}$)。合并含有产物的级分并将其在真空中浓缩。残余物用 2 当

量的 1N HCl 在 H₂O/CH₃CN 混合物中的溶液冷冻干燥，得到所需产物的盐酸盐。收率 545mg MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 529, 氯代模式。

实施例 13: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

如实施例 11 所述制备该化合物。从 446mg (0.789mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺盐酸盐得到 286mg 所需产物。MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 515, 氯代模式。

实施例 14: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在氩气氛中，向 660mg (2.497mmol) 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯在 15ml 无水 DMF 中的溶液中加入 24mg (2.497mmol) NaH (96%)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 623mg (2.497mmol) 2-溴甲基-6-氯-苯并[b]噻吩(采用 Ewing, William R.等在 PCT 国际申请(1999), 300 页. WO 9937304 A1 中和 Ewing, William R.等. PCT 国际申请(2001), 460 页. WO 0107436 A2 中所述的方法制备)，将混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂，残余物经过制备型 HPLC 纯化(洗脱剂: CH₃CN/H₂O/0.1% CF₃COOH)。合并含有产物的级分，在真空中浓缩并冷冻干燥。收率 900mg。

(ii) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

将 8ml 1M LiOH 水溶液加入到 890mg (2mmol) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯在 30ml THF 与 15ml MeOH 中的溶液中，将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。

加入 16ml 1N HCl, 在真空中除去有机溶剂, 将残余物用乙酸乙酯萃取。用 MgSO_4 干燥有机相。过滤后, 蒸发溶剂, 得到所需产物。收率 810mg。
(iii) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

向 800mg (1.92mmol) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸与 413mg (1.92mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐在 20ml 无水 DMF 中的溶液中加入 628mg (1.92mmol) TOTU 和 1.0ml (5.757mmol) DIPEA, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物用制备型 HPLC 纯化(洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{CF}_3\text{COOH}$), 并用硅胶色谱纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} = 85/15/1.5/1.5$ 作为洗脱剂。合并含有产物的级分并将其浓缩。收率 870mg (69%), 为相应的三氟乙酸盐。将 60mg 三氟乙酸盐用 2.5 当量的 1N HCl 的 H_2O 溶液冷冻干燥, 分离到它的盐酸盐。MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 541, 氯代模式。

实施例 15: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-羟基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

向 810mg (1.236mmol) 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺盐酸盐在 80ml CH_2Cl_2 中的溶液中加入 2.472ml 1M BBr_3 在 CH_2Cl_2 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中除去溶剂, 冷冻干燥。残余物经过制备型 HPLC 纯化(洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{CF}_3\text{COOH}$)。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 用 2.5 当量的 1N HCl 冷冻干燥, 得到所需产物的盐酸盐。收率 594mg MS (LC-MS-ES⁺): m/e = 527, 氯代模式。

药理学试验

式 I 化合物抑制因子 Xa 或因子 VIIa 或者其它酶如凝血酶、纤溶酶

或胰蛋白酶的能力可以通过测定式 I 化合物抑制 50%酶活性的浓度、即 IC₅₀ 值来评价,所述的 IC₅₀ 值与抑制常数 K_i 相关。在生色测定法中使用经过纯化的酶。导致底物水解速率降低 50%的抑制剂浓度通过将相对水解速率(与未受抑制的对照相比)~式 I 化合物浓度的 log 作图之后进行线性回归来测定。就计算抑制常数 K_i 而言,用下式校正与底物竞争的 IC₅₀ 值:

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{底物浓度}/K_m)\},$$

其中 K_m 是 Michaelis-Menten 常数(Chen 和 Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, 纽约, 100-125; 将其引入本文作为参考)。

a) 因子 Xa 测定法

在测定因子 Xa 活性抑制作用的测定法中,使用 TBS-PEG 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v) NaN₃)。IC₅₀ 如下测定: 在 Costar 半区微量滴定板的适当孔中合并 25μl 含人因子 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana)的 TBS-PEG; 40μl 含 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG(未受抑制的对照)或稀释在含 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG 中的不同浓度的供试化合物; 和含底物 S-2765 (N(α)-苄氧羰基-D-Arg-Gly-L-Arg-对-硝基 N-酰苯胺; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio)的 TBS-PEG。

该测定如下进行: 将式 I 化合物加酶预孵育 10 分钟。然后通过加入底物至获得最终体积 100μl 引发测定。通过在时间过程的线性部分期间(通常在加入底物后 1.5 分钟)于 25°C 下用 Bio-tek Instruments 动力学读板器(Ceres UV900HDi)在 405nm 下的吸光度变化来测定生色底物水解的最初速度。酶浓度为 0.5nM, 底物浓度为 140μM。

b) 因子 VIIa 测定法

使用基本上如前人所述的生色测定法(J. A. Ostrem 等, *Biochemistry* 37 (1998) 1053-1059, 将其引入本文作为参考)测定对因子 VIIa/组织因子活性的抑制活性。动力学测定于 25°C 下在半区微量滴定

板(Costar Corp., Cambridge, Massachusetts)中利用动力学读板器(Molecular Devices Spectramax 250)进行。典型的测定法组成为 25 μ l 人因子 VIIa 和 TF (最终浓度分别为 5nM 和 10nM), 混合有 40 μ l 在 10% DMSO/TBS-PEG 缓冲液(50mM Tris, 15mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.05% PEG 8000, pH 8.15)中的抑制剂稀释液。在 15 分钟预孵育期后, 通过加入 35 μ l 生色底物 S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-对-硝基 N-酰苯胺, Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M 最终浓度)引发测定。结果(因子 Xa 抑制的抑制常数 Ki (FXa))如表 1 所示。

表 1

实施例	Ki (FXa) [μ M]	实施例	Ki (FXa) [μ M]
1	0.006	6	0.010
2	0.055	7	0.023
3	0.067	9	0.085
4	0.070	11	0.047
5	0.004	13	0.044