



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073738 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480007842. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 01. 29

C07D 403/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 215/54(2006. 01)

61/759, 300 2013. 01. 31 US

C07D 401/12(2006. 01)*C07D 413/12*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 241/44(2006. 01)

2015. 08. 07

C07D 417/12(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/498(2006. 01)

PCT/US2014/013662 2014. 01. 29

A61K 31/465(2006. 01)*A61K 31/4709*(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 25/00(2006. 01)

W02014/120815 EN 2014. 08. 07

A61P 29/00(2006. 01)

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S·S·阿迪达-鲁阿 C·安德森

V·阿鲁姆加姆 I·L·阿斯基安

B·R·拜尔 A·P·特敏

J·P·约翰逊

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

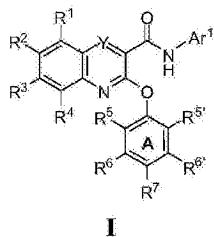
权利要求书7页 说明书161页

(54) 发明名称

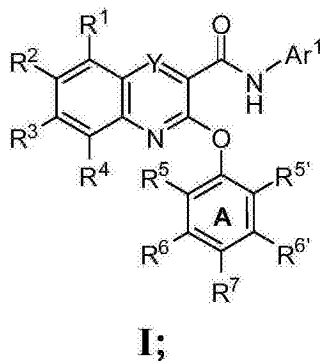
作为钠通道调节剂的喹啉及喹啉酰胺类

(57) 摘要

本发明涉及可用作钠通道抑制剂的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:式(I)。本发明亦提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物及使用该组合物治疗不同病症(包括疼痛)的方法。



1. 式 I 的化合物,



或其药学上可接受的盐,

其中,每次出现时独立地:

Y 是 C 或 N;

Ar¹是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香族单环,其中所述的环任选稠合至具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元单环芳香族环,其中 Ar¹具有 m 个各自独立地选自 -WR^w的取代基;

m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

R^w不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR', NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

R' 是 C₁-C₆烷基;

R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

R⁵是 H、卤素、CN 或 -X-R^x;

R^{5'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^x;

R⁶是 H、卤素、CN 或 -X-R^x;

R^{6'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^x;

R⁷是 H、卤素、CN 或 -X-R^x;

X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;以及

R^x不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 H 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是 CF_3 。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 是 F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R^3 是叔丁基、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。

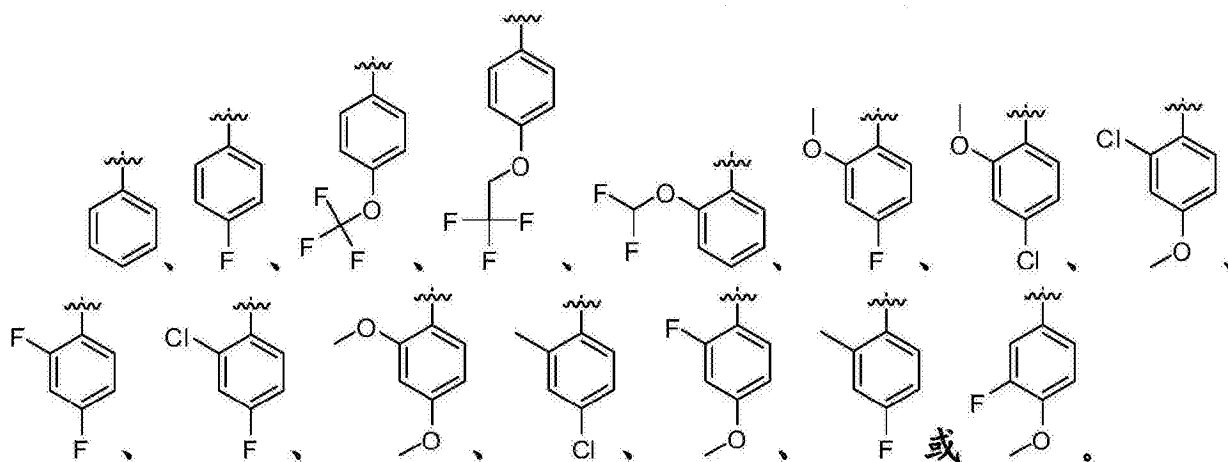
9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R^4 是 CF_3 。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

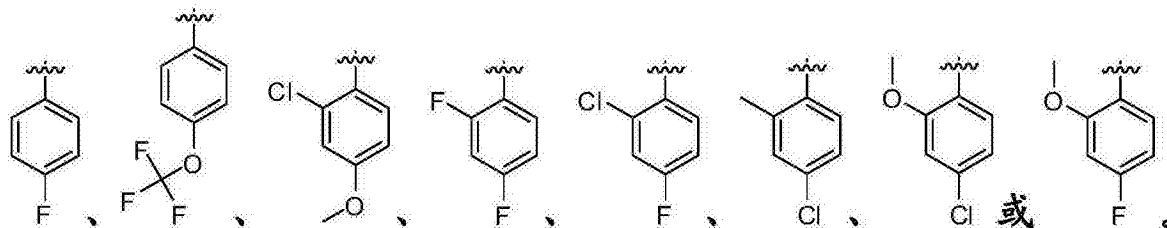
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的化合物, 其中 R^5 及 R^7 各自独立地为卤素或 $-X-R^X$, 且 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 及 $R^{6''}$ 各自为氢。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R^5 及 R^7 各自独立地为 F、Cl、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中环 A 选自:



14. 根据权利要求 13 的化合物, 其中环 A 选自:



15. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar^1 是 $\text{---} \text{A}_1 \text{---} (WR^W)_m$, A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元芳香族环, m 为 1, W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 选自 H、OH、 NH_2 或 CN。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中 A_1 是苯基或吡啶基, m 为 1, 且 WR^W 选自 H、 SO_2NH_2 、

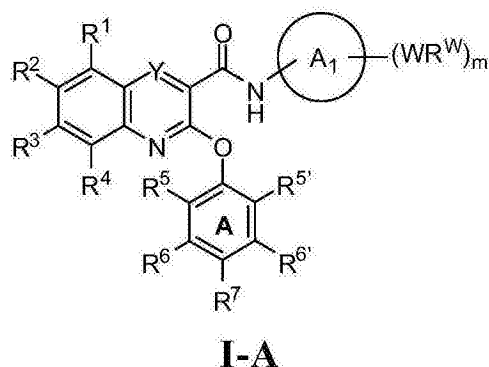
CO_2H 、 SO_2CH_3 、 CONH_2 或 CN 。

17. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar^1 是 , A_1 是苯基, A_2 是具有

0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环, m 为 1, W 是键或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^W 选自 H 、 OH 、 NH_2 或 CN 。

18. 根据权利要求 17 的化合物, 其中 A_1 是苯基, A_2 是吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基或三唑基, m 为 1, 且 WR^W 选自 H 或 CO_2H 。

19. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物具有式 I-A:



或其药学上可接受的盐,

其中, 每次出现时独立地:

Y 是 C 或 N ;

A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香族环;

m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

W 是键或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换;

R^W 不存在, 或为 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

R' 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^1 是 H 、卤素、 CN 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 置换;

R^2 是 H 、卤素、 CN 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 置换;

R^3 是 H 、卤素、 CN 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 置换;

R^4 是 H 、卤素、 CN 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 置换;

R^5 是 H 、卤素、 CN 或 $-\text{X}-\text{R}^X$;

$\text{R}^{5'}$ 是 H 、卤素、 CN 或 $-\text{X}-\text{R}^X$;

R^6 是 H 、卤素、 CN 或 $-\text{X}-\text{R}^X$;

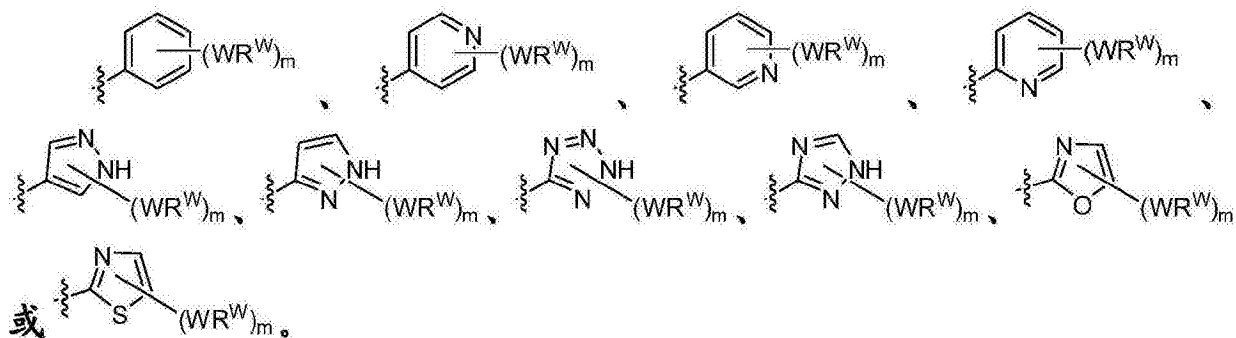
$R^{6'}$ 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^x$;

R^7 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^x$;

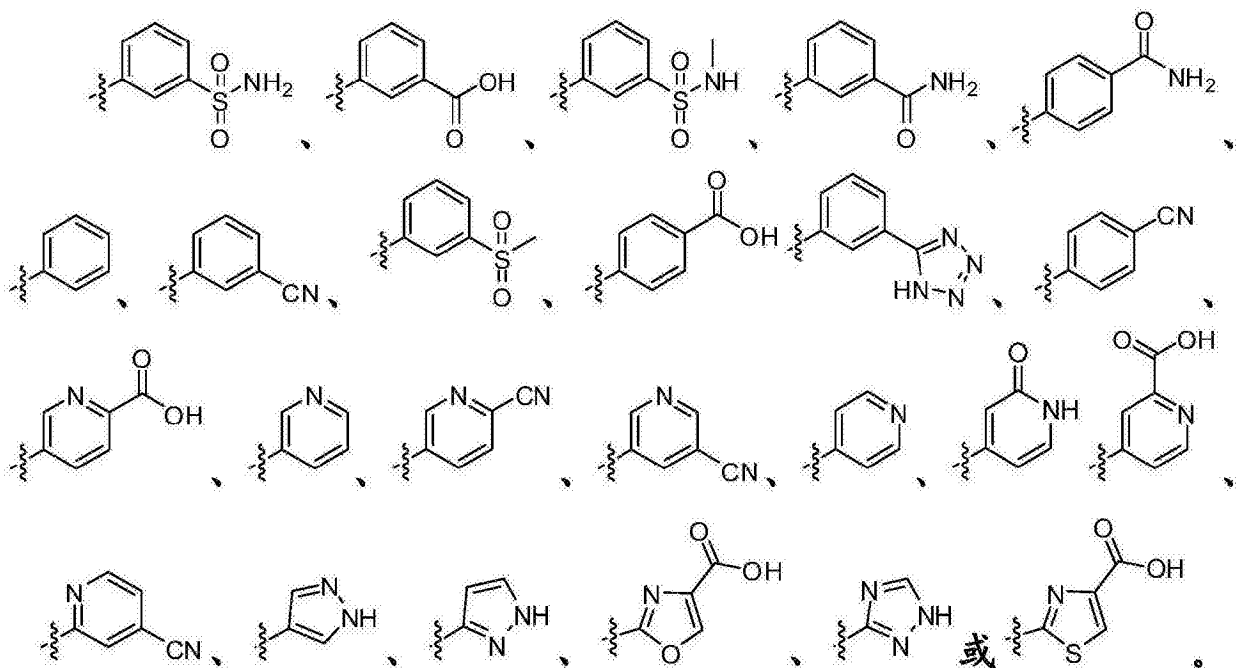
X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

R^x 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

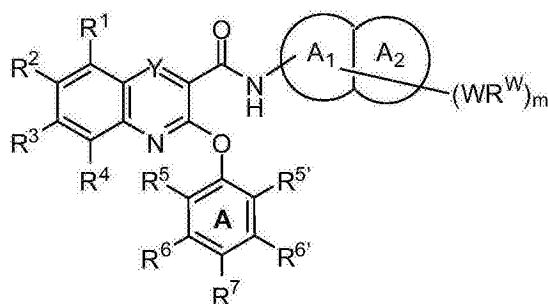
20. 根据权利要求 19 的化合物, 其中环 A_1 选自:



21. 根据权利要求 20 的化合物, 其中环 A_1 选自:



22. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物具有式 I-E:

**I-E**

或其药学上可接受的盐，

其中，每次出现时独立地：

Y 是 C 或 N；

A₁及 A₂一起形成 8 元至 9 元芳香族双环，其中每个环含有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子；

m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；

R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

R' 是 C₁-C₆烷基；

R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

R⁵是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

R^{5'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

R⁶是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

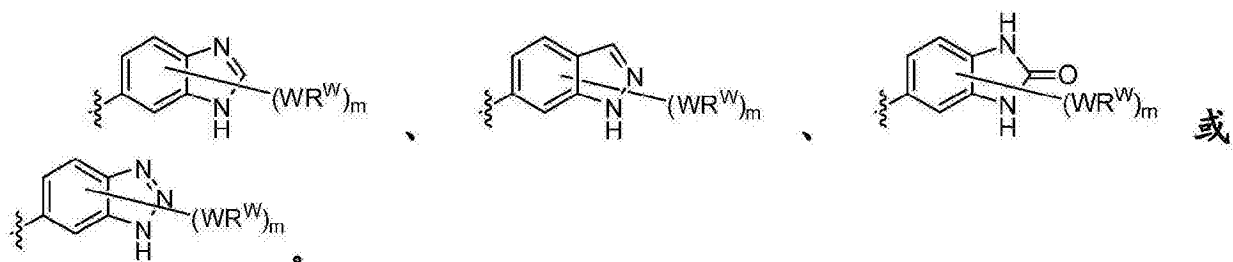
R^{6'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

R⁷是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

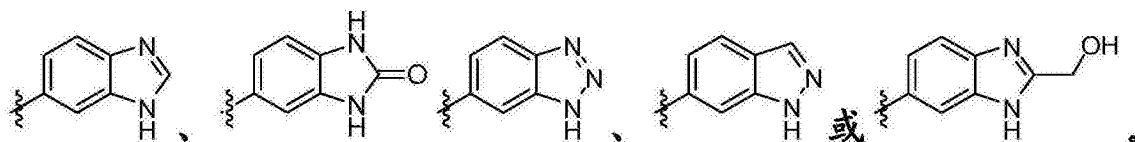
X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

23. 根据权利要求 22 的化合物，其中 A₁及 A₂一起选自：



24. 根据权利要求 23 的化合物, 其中 A_1 及 A_2 连同 WR^W 一起选自:

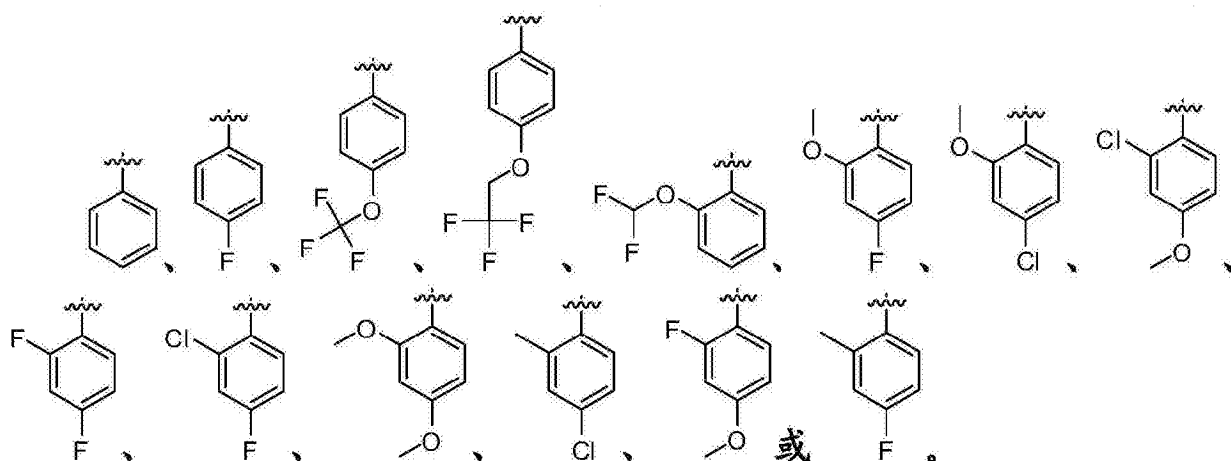


25. 根据权利要求 19 至 24 中任一项的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

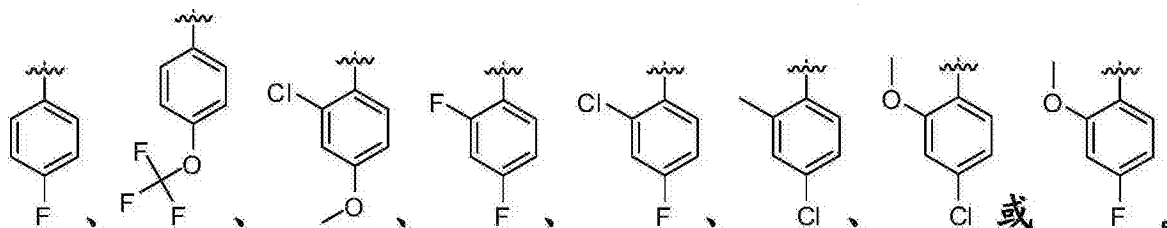
26. 根据权利要求 19 至 25 中任一项的化合物, 其中 R^5 及 R^7 各自独立地为卤素或 $-X-R^X$, 且 $R^{5'}$ 、 R^6 及 $R^{6'}$ 各自为氢。

27. 根据权利要求 26 的化合物, 其中 R^5 及 R^7 各自独立地为 F、Cl、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 。

28. 根据权利要求 19 至 25 中任一项的化合物, 其中环 A 选自:



29. 根据权利要求 28 的化合物, 其中环 A 选自:



30. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物或其药学上可接受的盐选自表 1。

31. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求 1 至 30 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

32. 一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法, 其包括向该受试者给予根据权利要求 1 至 30 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 31 的药物组合物。

33. 权利要求 32 的方法, 其中所述电压门控钠通道是 Nav1.8。

34. 一种治疗受试者的以下病症或减轻其严重性的方法: 慢性疼痛、肠痛、神经病性疼

痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐,其包括给予有效量的根据权利要求 1 至 30 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 31 的药物组合物。

35. 权利要求 34 的方法,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

36. 权利要求 34 的方法,其中神经病性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤;外伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤;神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合征、神经根痛、坐骨神经痛;神经撕脱伤、臂神经丛撕脱伤;复杂性区域疼痛综合征、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛;脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛。

37. 权利要求 34 的方法,其中肌肉骨骼疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛或牙痛。

38. 权利要求 34 的方法,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴痛。

39. 权利要求 34 的方法,其中自发性疼痛包含纤维肌痛。

40. 根据权利要求 32 至 39 中任一项的方法,其中利用一种或多种另外的治疗剂治疗所述受试者,所述另外的治疗剂在利用所述化合物或药物组合物治疗的同时、之前或之后给予。

作为钠通道调节剂的喹啉及喹唑啉酰胺类

[0001] 本申请要求享有 2013 年 1 月 31 日提交的美国临时专利申请号 61/759,300 的权益,通过引用将其全部内容并入本申请。

[0002] 本发明的技术领域

[0003] 本发明涉及可用作钠通道抑制剂的化合物。本发明亦提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物及使用该组合物治疗包括疼痛的不同病症的方法。

[0004] 本发明的背景

[0005] 疼痛是允许健康动物避免组织损害及防止对受伤组织进一步损害的保护机制。然而,存在许多持续疼痛而超出其有用性的状况或患者将自抑制疼痛获得益处的状况。神经病性疼痛是一种由对感觉神经的损伤引起的慢性疼痛形式 (Dieleman, J. P. 等人, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): 第 681 页至第 688 页)。神经病性疼痛可分为两类,即由对神经的广泛性代谢损害引起的疼痛及由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病变包括疱疹后神经病变、糖尿病神经病变及药物引起的神经病变。离散神经损伤适应症包括截断术后疼痛、外科手术后神经损伤疼痛及神经挤压损伤(如神经病性背痛)。

[0006] 电压门控钠通道 (Na_v) 在疼痛信号传导中起关键作用。 Na_v 是电信号传导的关键生物介质,因其是许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升的主要介质。这些通道在正常生理学中的作用的证据、由钠通道基因的突变造成的病理状态、动物模型中的临床前研究及已知钠通道调节剂的临床药理学均表明 Na_v 在痛觉中起中枢作用 (Rush, A. M. 及 T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Na}_v1.8$ Sodium Channels. Mol Interv, 2007. 7(4): 第 192 页至第 195 页); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17(12), 第 1849 页至第 1864 页 (2008); Kraft, D. S. 及 Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8(1), 第 50 页至第 56 页 (2008))。 Na_v 是许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升的主要介质,因此对于那些细胞中信号传导的起始是关键 (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, 第三版 (Sinauer Associates 公司, Sunderland, MA, 2001))。由于 Na_v 在神经元信号的起始及传播中所起的作用,减少 Na_v 电流的拮抗剂可防止或减少神经信号传导,且 Na_v 通道长久以来一直被视为在观测到过度兴奋的情况中减少疼痛的可能靶 (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O. 及 Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7(2), 第 144 页至第 158 页 (2008))。几种临床上有用的止痛剂已鉴别为 Na_v 通道的抑制剂。局部麻醉药(例如利多卡因)通过抑制 Na_v 通道来止痛,且亦已提出其他化合物(例如卡巴马平、拉莫三嗪及已证明可有效减少疼痛的三环抗抑郁剂)通过钠通道抑制起作用 (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 Suppl A, 第 3 页至第 9 页 (2002); Wang, G. K.,

Mitchell, J. 及 Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222(2), 第 79 页至第 90 页 (2008))。

[0007] Na_v 形成电压门控型离子通道超家族的亚家族, 并包含 9 种同种型, 其分别被指定为 $\text{Nav}1.1$ 至 $\text{Nav}1.9$ 。九种同种型的组织定位极为不同。 $\text{Nav}1.4$ 是骨骼肌的主要钠通道, 且 $\text{Nav}1.5$ 是心肌细胞的主要钠通道。 $\text{Na}_v 1.7, 1.8$ 及 1.9 主要定位至外周神经系统, 而 $\text{Na}_v 1.1, 1.2, 1.3$ 及 1.6 为在中央神经系统及外周神经系统二者中发现的神经元通道。九种同种型的功能性质类似, 但其电压依赖性质及动力学性质的细节不同 (Catterall, W. A.、Goldin, A. L. 及 Waxman, S. G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev* 57(4), 第 397 页 (2005))。

[0008] 发现它们之后, 立即鉴别 $\text{Na}_v1.8$ 通道为止痛的可能靶 (Akopian, A. N.、L. Sivilotti 及 J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): 第 257 页 至 第 262 页)。从那以后, 显示 $\text{Na}_v1.8$ 为维持小 DRG 神经元中的动作电位激发的钠电流的最有意义载体 (Blair, N. T. 及 B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): 第 10277 页至第 10290 页)。 $\text{Na}_v1.8$ 是受损神经元 (如驱动神经病性疼痛的那些) 中自发性激发所必要的 (Roza, C. 等人, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3): 第 921 页 至 第 926 页; Jarvis, M. F. 等人, A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. 104(20): 第 8520 页至第 8525 页; Joshi, S. K. 等人, Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Nav}1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): 第 75 页 至第 82 页; Lai, J. 等人, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$. *Pain*, 2002. 95(1-2): 第 143 页 至第 152 页; Dong, X. W. 等人, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): 第 812 页至第 821 页; Huang, H. L. 等人, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: 第 33 页; Black, J. A. 等人, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64(6): 第 644 页 至第 653 页; Coward, K. 等人, Immunolocalization of SNS/PN3 and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): 第 41 页 至第 50 页; Yiangou, Y. 等人, SNS/PN3 and SNS2/ $\text{Na}_v1.8$ sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): 第 249 页 至 第 252 页; Ruangsri, S. 等人, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel

1.8(Na_v1.8)mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J Biol Chem. 286(46): 第 39836 页至第 39847 页)。表达 Na_v1.8 的小 DRG 神经元包括对于疼痛信号传导关键的伤害性感受器。Na_v1.8 是调介背根节的小神经元中大振幅动作电位的主要通道 (Blair, N. T. 及 B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive Na⁺current, TTX-resistant Na⁺current, and Ca²⁺current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J Neurosci., 2002. 22(23): 第 10277 页至第 10290 页)。Na_v1.8 对于伤害性感受器中的快速重复动作电位及受损神经元的自发性活动是必要的。(Choi, J. S. 及 S. G. Waxman, Physiological interactions between Na_v1.7 and Na_v1.8 sodium channels: a computer simulation study. J Neurophysiol. 106(6): 第 3173 页至第 3184 页; Renganathan, M.、T. R. Cummins 及 S. G. Waxman, Contribution of Na_v1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J Neurophysiol., 2001. 86(2): 第 629 页至第 640 页; Roza, C. 等人, The tetrodotoxin-resistant Na⁺channel Na_v1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol., 2003. 550(Pt 3): 第 921 页至第 926 页)。在去极化或受损 DRG 神经元中, Na_v1.8 似乎为过度兴奋的主要驱动物 (Rush, A. M. 等人, A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 103(21): 第 8245 页至第 8250 页)。在一些动物疼痛模型中, 已显示 Na_v1.8 mRNA 表达水平在 DRG 中有所增加 (Sun, W. 等人, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain. 135(Pt 2): 第 359 页至第 375 页; Strickland, I. T. 等人, Changes in the expression of Na_v1.7, Na_v1.8 and Na_v1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur J Pain, 2008. 12(5): 第 564 页至第 572 页; Qiu, F. 等人, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Na_v1.8 and Na_v1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett. 512(2): 第 61 页至第 66 页)。

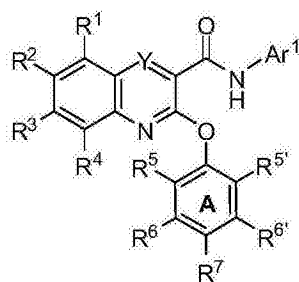
[0009] 已知 Na_v抑制剂的主要缺点是其治疗窗口不良, 这可能是其缺乏同种型选择性的结果。由于 Na_v1.8 主要局限于感受疼痛的神经元, 故选择性 Na_v1.8 阻断剂不太可能诱导非选择性 Na_v阻断剂常见的不良事件。因此, 仍需要开发另外的 Na_v通道拮抗剂, 优选更具 Na_v1.8 选择性、更强效、代谢稳定性增加且副作用更少的 Na_v通道拮抗剂。

[0010] 发明概述

[0011] 现已发现本发明的化合物及其药学上可接受的盐及组合物可用作电压门控钠通道的抑制剂。

[0012] 这些化合物具有通式 I:

[0013]



I;

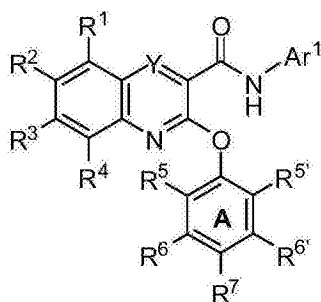
[0014] 或其药学上可接受的盐。

[0015] 这些化合物及药学上可接受的盐及组合物可用于治疗包括（但不限于）以下的各种疾病、病症或病状或减轻其严重性：慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏（Charcot-Marie-Tooth）综合征、失禁或心律不齐。

[0016] 本发明的详细说明

[0017] 一方面，本发明提供式 I 化合物：

[0018]



I;

[0019] 或其药学上可接受的盐，

[0020] 其中，每次出现时独立地：

[0021] Y 是 C 或 N；

[0022] Ar¹是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香族单环，其中所述的环任选稠合至具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元单环芳香族环，其中 Ar¹具有 m 个各自独立地选自 -WR^W的取代基；

[0023] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0024] W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂- 置换；

[0025] R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环，R' 是 C₁-C₆烷基；

[0026] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0027] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0028] R^3 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0029] R^4 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0030] R^5 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0031] $R^{5'}$ 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0032] R^6 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0033] $R^{6'}$ 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0034] R^7 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0035] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换; 且

[0036] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0037] 出于本发明的目的, 根据元素周期表, CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版来鉴别化学元素。另外, 有机化学的一般原则阐述于“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999 及“March’s Advanced Organic Chemistry,” 第 5 版: Smith, M. B. 及 March, J., John Wiley&Sons, New York:2001 中, 其全部内容均以引用方式并入本申请中。

[0038] 如本申请中所阐述, 本发明的化合物可任选被一个或多个取代基取代, 如本申请中所概述, 或如由本发明的特定类别、亚类及种类所例示。如本申请中所阐述, 式 I 中的变量涵盖具体基团, 例如烷基及环烷基。如本领域普通技术人员将认识到, 本发明所预期的取代基的组合可形成稳定或化学上可行的化合物的那些组合。本文所使用的术语“稳定”是指如下化合物: 在出于本文所揭示的一个或多个目的而经受允许其产生、检测、且优选其回收、纯化及使用的条件时, 其并不发生实质性变化。在一些实施方案中, 稳定化合物或化学上可行的化合物是如下化合物: 其在 40°C 或更低的温度下、在不存在水分或其他化学反应条件下保持至少一周时并不发生实质性变化。

[0039] 短语“任选被取代”可与短语“被取代或未被取代”互换使用。一般而言, 术语“被取代”(不论前面是否存在术语“任选”)是指用指定取代基基团置换给定结构中的氢基团。具体取代基阐述于上文定义中及下文对化合物及其实例的说明中。除非另有所指, 否则任选被取代的基团可在该基团的每一可取代位置处具有取代基, 且在任一给定结构中的一个以上的位置可经一个以上选自指定基团的取代基取代时, 在每一位置处的取代基可相同或不同。环取代基(例如杂环烷基)可结合至另一环(例如环烷基), 以形成螺-双环系统, 例如两个环共享一个共同原子。如本领域普通技术人员将认识到, 本发明所预期的取代基的组合可形成稳定或化学上可行的化合物的那些组合。

[0040] 本文所使用的短语“最多”是指 0 或等于或小于在短语后面的数的任一整数。例如, “最多 4”意指 0、1、2、3 及 4 中的任一者。

[0041] 本文所使用的术语“脂族”或“脂族基团”或“烷基”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即, 无支链)或具支链、被取代或未被取代的烃链。除非另有说明,

否则脂族基团含有 1 个至 20 个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有 1 个至 10 个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有 1 个至 8 个脂族碳原子。在再其他实施方案中,脂族基团含有 1 个至 6 个脂族碳原子,且在又其他实施方案中,脂族基团含有 1 个至 4 个脂族碳原子。适宜脂族基团包括(但不限于)直链或具支链、被取代或未被取代的烷基、烯基、炔基。

[0042] 术语“脂环族”或“环烷基”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但并非芳香族的且与分子的其余部分具有单一附接点的单环烃环或多环烃环系统。本文所使用的术语“多环系统”包括形成至少两个环的双环及三环 4 元至 12 元结构,其中两个环共享至少一个原子(例如共享 2 个原子),包括稠合、桥接或螺环系统。

[0043] 本文所使用的术语“卤素”或“卤基”意指 F、Cl、Br 或 I。除非另有说明,否则本文所使用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”、“杂环烷基”或“杂环的”意指其中一个或多个环成员中的一个或多个环原子是独立选择的杂原子的非芳香族、单环、双环或三环系统。杂环的环可为饱和的,或可含有一个或多个不饱和键。在一些实施方案中,“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”、“杂环烷基”或“杂环的”基团具有 3 个至 14 个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子,且环系统中的每个环含有 3 个至 7 个环成员。

[0044] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅(包括:氮、硫、磷或硅的任一氧化形式;任一碱性氮的季铵化形式或;杂环的可取代氮,例如 N(如 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或 NR⁺(如 N-取代的吡咯烷基中))。

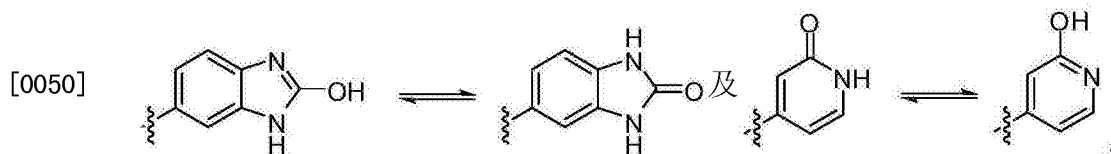
[0045] 本文所使用的术语“不饱和”意指部分具有一个或多个不饱和单元但并非芳香族的。

[0046] 本文所使用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”是指通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子附接至主碳链的如先前所定义的烷基。

[0047] 单独使用或作为较大部分(如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”中)的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共 5 个至 14 个环碳原子的单环、双环及三环系统,其中该系统中的至少一个环系芳香族的,且其中该系统中的每个环含有 3 个至 7 个环碳原子。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。

[0048] 单独使用或作为较大部分(如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中)的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有总共 5 个至 14 个环成员的单环、双环及三环系统,其中该系统中的至少一个环系芳香族的,该系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,且其中该系统中的每个环含有 3 个至 7 个环成员。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”互换使用。

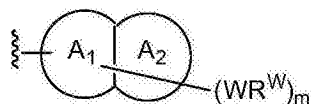
[0049] 除非另有说明,否则本文所绘示的结构亦意欲包括该结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体及几何(或构象))形式;例如,每一不对称中心的 R 及 S 构形,(Z) 及 (E) 双键异构体,及 (Z) 及 (E) 构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体及几何(构象)混合物均属于本发明范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构体形式均属于本发明范围内。因此,式 I 化合物的互变异构体包括于本发明范围内。若适当,该结构亦包括式 I 化合物或盐的两性离子形式。互变异构体形式的实例包括下文所绘示的那些:



[0051] 另外,除非另有说明,否则本文所绘示的结构亦意欲包括仅在存在一个或多个同位素富集或同位素标记的原子时不同的化合物。同位素标记的化合物可具有一个或多个经具有自然界中常见的原子质量或质量数的原子置换的原子。式 I 化合物中所存在的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,例如(但不限于) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。某些同位素标记的式 I 化合物除用作治疗剂以外亦可在药物及 / 或基质组织分布分析中用作分析工具或在其他生物分析中用作探针。在本发明的一方面中,考虑到其易于检测可使用氘化(例如 ^3H) 及碳-14(例如 ^{14}C) 同位素。在本发明的另一方面中,用诸如氙(例如 ^2H) 等较重同位素置换一个或多个氢原子可提供某些治疗优势。

[0052] 在各式及各图中,诸如下式中横断环并键结至 R 基团的直线:

[0053]



[0054] 意指 R 基团(即 WR^W)可附接至该双环系统的任一环上的任一可取代环原子。

[0055] 在如(例如) X 、 R^X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 W 的术语的定义中,当 CH_2 单元(或可互换地,亚甲基单元)可被(例如)-O- 置换时,其意欲包括任何 CH_2 单元,包括末端甲基内的 CH_2 。例如, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 属于 C_1 - C_6 烷基定义内,其中最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换,因为末端甲基的 CH_2 单元已经 -O- 置换。

[0056] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中,Y 是 N。

[0057] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 Ar^1 选自:

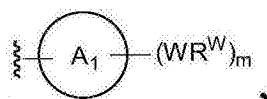
[0058]



[0059] 其中环 A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香族单环;或

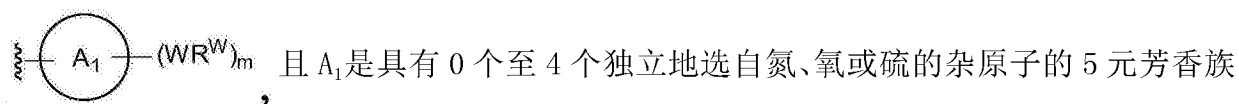
[0060] A_1 及 A_2 一起形成 8 元至 9 元芳香族双环,其中每个环含有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0061] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 Ar^1 是



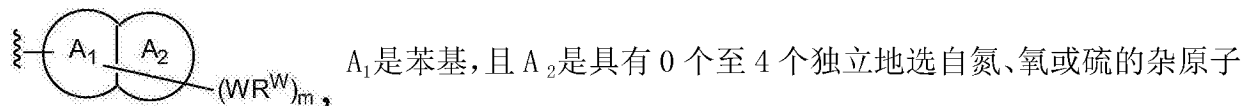
且 A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是苯基。在另一个实施方案中, A_1 是具有 1 个或 2 个独立地选自氮的杂原子的 6 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基。

[0062] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 Ar^1 是



环。在另一个实施方案中, A_1 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0063] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 Ar^1 是



的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_2 是具有 1 个至 3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_2 是吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基或三唑基。

[0064] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0065] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0066] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 O - 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0067] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中,

W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0068] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0069] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0070] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0071] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0072] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0073] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是

C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁴是CF₃。

[0074] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I化合物及伴随的定义,其中R¹、R²、R³及R⁴是H。

[0075] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I化合物及伴随的定义,其中R⁵是H。在另一个实施方案中,R⁵是卤素。在另一个实施方案中,R⁵是Cl。在另一个实施方案中,R⁵是F。在另一个实施方案中,R⁵是CN。在另一个实施方案中,R⁵是-X-R^X。在另一个实施方案中,R⁵是-X-R^X,其中R^X不存在。在另一个实施方案中,R⁵是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁵是CH₃。在另一个实施方案中,R⁵是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的一个CH₂单元被-O-置换。在另一个实施方案中,R⁵是OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一个实施方案中,R⁵是OCH₃。在另一个实施方案中,R⁵是CH₂OH。在另一个实施方案中,R⁵是OCF₃。在另一个实施方案中,R⁵是OCHF₂。

[0076] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I化合物及伴随的定义,其中R^{5'}是H。在另一个实施方案中,R^{5'}是卤素。在另一个实施方案中,R^{5'}是Cl。在另一个实施方案中,R^{5'}是F。在另一个实施方案中,R^{5'}是CN。在另一个实施方案中,R^{5'}是-X-R^X。在另一个实施方案中,R^{5'}是-X-R^X,其中R^X不存在。在另一个实施方案中,R^{5'}是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R^{5'}是CH₃。在另一个实施方案中,R^{5'}是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的一个CH₂单元被-O-置换。在另一个实施方案中,R^{5'}是OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一个实施方案中,R^{5'}是OCH₃。在另一个实施方案中,R^{5'}是CH₂OH。在另一个实施方案中,R^{5'}是OCF₃。在另一个实施方案中,R^{5'}是OCHF₂。

[0077] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I化合物及伴随的定义,R⁶是H。在另一个实施方案中,R⁶是卤素。在另一个实施方案中,R⁶是Cl。在另一个实施方案中,R⁶是F。在另一个实施方案中,R⁶是CN。在另一个实施方案中,R⁶是-X-R^X。在另一个实施方案中,R⁶是-X-R^X,其中R^X不存在。在另一个实施方案中,R⁶是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁶是CH₃。在另一个实施方案中,R⁶是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的一个CH₂单元被-O-置换。在另一个实施方案中,R⁶是OCH₃。

[0078] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I化合物及伴随的定义,其中R^{6'}是H。在另一个实施方案中,R^{6'}是卤素。在另一个实施方案中,R^{6'}是Cl。在另一个实施方案中,R^{6'}是F。在另一个实施方案中,R^{6'}是CN。在另一个实施方案中,R^{6'}是-X-R^X。在另一个实施方案中,R^{6'}是-X-R^X,其中R^X不存在。在另一个实施方案中,R^{6'}是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R^{6'}是CH₃。在另一个实施方案中,R^{6'}是-X-R^X,其中R^X不存在,且X是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的一个CH₂单元被-O-置换。在另一个实施方案中,R^{6'}是OCH₃。

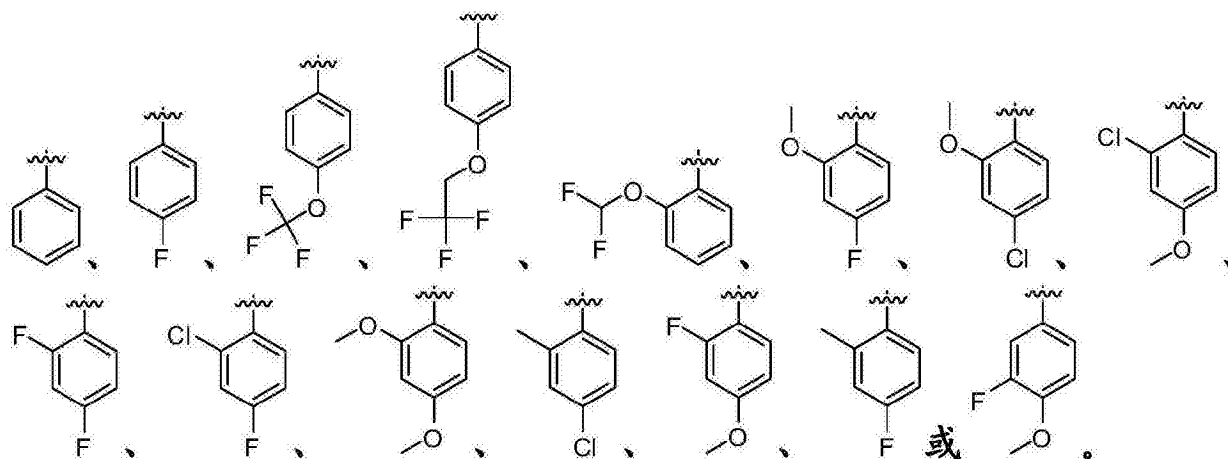
[0079] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0080] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物,其中 R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是键,且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是键,且 R^X 是环丙基。

[0081] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换,且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是 OCH_2 ,且 R^X 是环丙基。

[0082] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0083]



[0084] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0085] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。

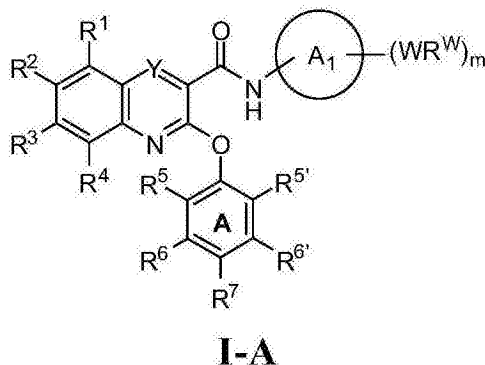
[0086] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔

可被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 选自 H 、 OH 、 NH_2 或 CN 。

[0097] 在另一个实施方案中, A_1 是苯基, A_2 是吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、呋唑基或三唑基, m 为 1, 且 WR^W 选自 H 或 CO_2H 。

[0098] 另一方面, 本发明提供式 I-A 化合物:

[0099]



[0100] 或其药学上可接受的盐,

[0101] 其中, 每次出现时独立地:

[0102] Y 是 C 或 N ;

[0103] A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香族环;

[0104] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0105] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0106] R^W 不存在, 或为 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0107] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0108] R^1 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0109] R^2 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0110] R^3 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0111] R^4 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0112] R^5 是 H 、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0113] $R^{5'}$ 是 H 、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0114] R^6 是 H 、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0115] $R^{6'}$ 是 H 、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0116] R^7 是 H 、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0117] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

[0118] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相

邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

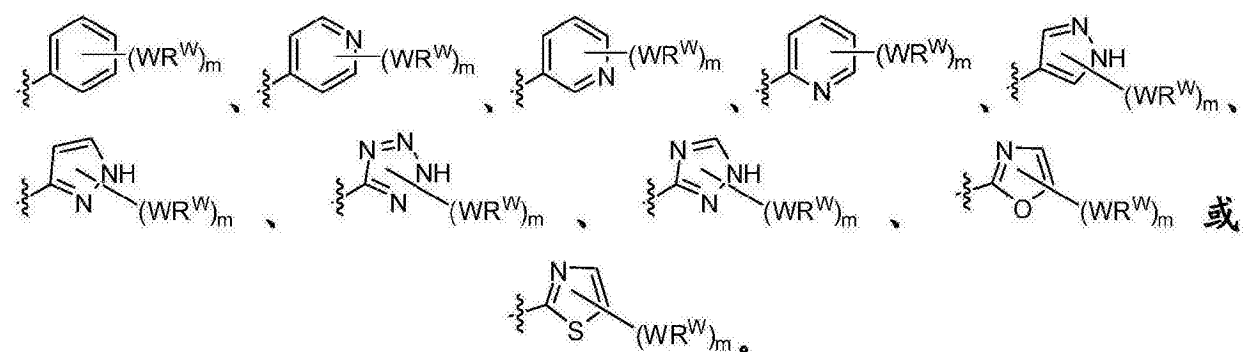
[0119] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0120] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是苯基。在另一个实施方案中, A_1 是具有 1 个或 2 个独立地选自氮的杂原子的 6 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基。

[0121] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、噁唑基、三唑基或四唑基。

[0122] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0123]



[0124] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0125] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^{W} 是卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 CN 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^{W} 是 OCF_3 。

[0126] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换; 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换; 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{O}-$ 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。在另一个实施方案中, W 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CH_2OH 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

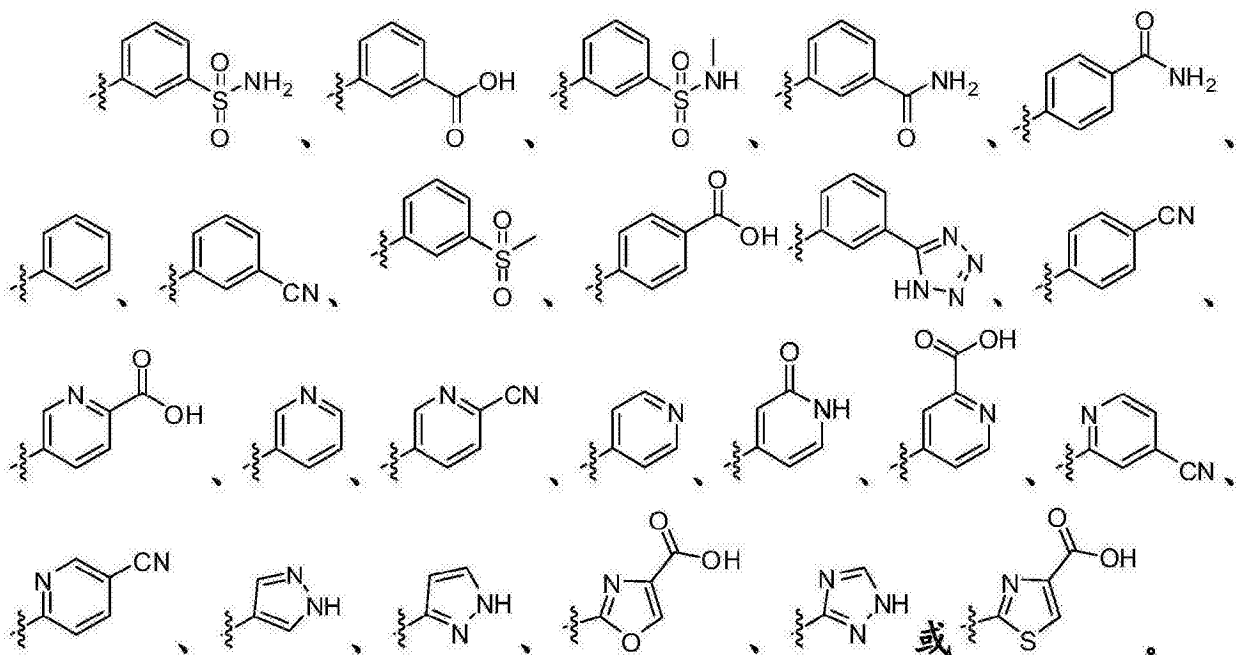
[0127] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂- 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换,且 R^W 是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W 是 NHR'。

[0128] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₂ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。

[0129] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、三唑基或四唑基。

[0130] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中环 A₁ 选自:

[0131]



[0132] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R¹是 H。在另一个实施方案中,R¹是卤素。在另一个实施方案中,R¹是 CN。在另一个实施方案中,R¹是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中,R¹是 CF₃。

[0133] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0134] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R³是 H。在另一个实施方案中,R³是卤素。在另一个实施方案中,R³是 Cl。在另一个实施方案中,R³是 F。在另一个实施方案中,R³是 CN。在另一个实施方案中,R³是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中,R³是叔丁基。在另一个实施方案中,R³是 CF₃。在另一个实施方案中,R³是 CF₂CF₃。

[0135] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R⁴是 H。在另一个实施方案中,R⁴是卤素。在另一个实施方案中,R⁴是 CN。在另一个实施方案中,R⁴是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁴是 CF₃。

[0136] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R⁵是 H。在另一个实施方案中,R⁵是卤素。在另一个实施方案中,R⁵是 Cl。在另一个实施方案中,R⁵是 F。在另一个实施方案中,R⁵是 CN。在另一个实施方案中,R⁵是 -X-R^X。在另一个实施方案中,R⁵是 -X-R^X,其中 R^X不存在。在另一个实施方案中,R⁵是 -X-R^X,其中 R^X不存在,且 X 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁵是 CH₃。

在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0138] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $OCHF_2$ 。

[0139] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, R^6 是 H。在另一个实施方案中, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0140] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{6'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 OCH_3 。

[0141] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一

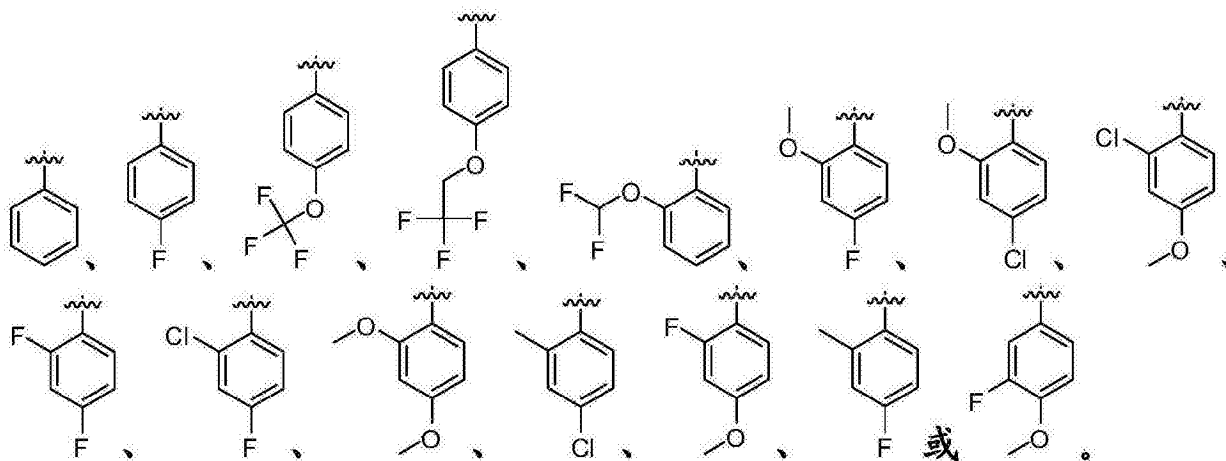
个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $0CH_3$ 、 $0CH_2CH_3$ 、 $0CH_2CH_2CH_3$ 、 $0C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_20CH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $0CF_3$ 、 $0CH_2CF_3$ 、 $0CH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $0CHF_2$ 。

[0142] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物,其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是环丙基。

[0143] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换,且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^X 是环丙基。

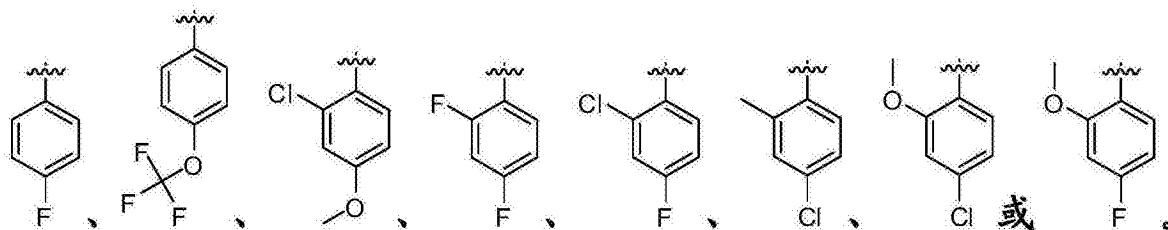
[0144] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0145]



[0146] 在另一个实施方案中,环 A 选自:

[0147]

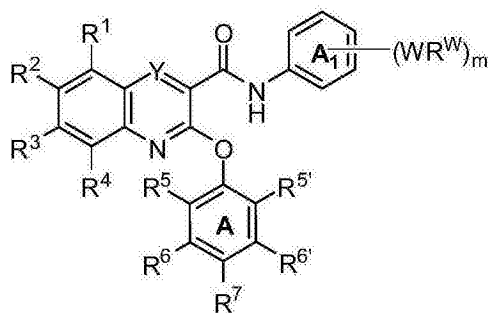


[0148] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

[0149] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-A 化合物及伴随的定义,其中 R^5 及 R^7 各自独立地为卤素或 $-X-R^X$, 且 $R^{5'}$ 、 R^6 及 $R^{6'}$ 各自为氢。在另一个实施方案中, R^5 及 R^7 各自独立地为 F、Cl、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 。

[0150] 另一方面,本发明提供式 I-B 化合物:

[0151]

**I-B**

[0152] 或其药学上可接受的盐，

[0153] 其中，每次出现时独立地：

[0154] Y 是 C 或 N；

[0155] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0156] W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；

[0157] R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

[0158] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0159] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0160] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0161] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0162] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0163] R⁵是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0164] R^{5'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0165] R⁶是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0166] R^{6'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0167] R⁷是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0168] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0169] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0170] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0171] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案

中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0172] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0173] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

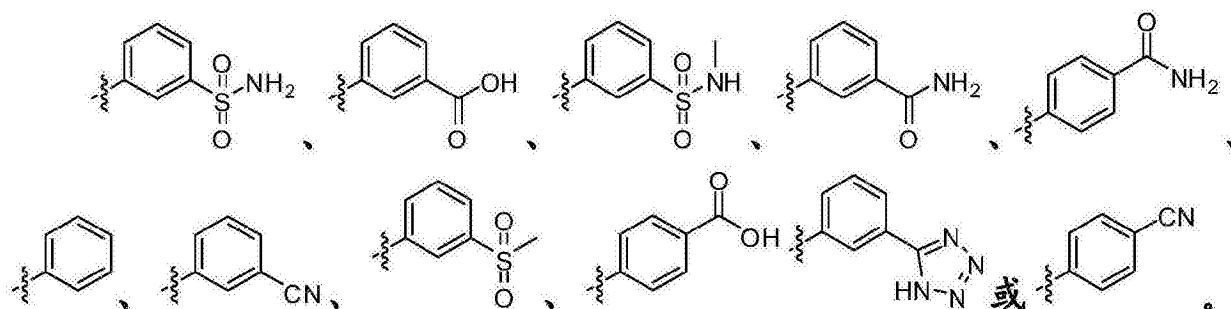
[0174] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 - SO_2 - 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0175] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 - SO_2 - 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 - SO_2 - 置

换,且 R^W 不存在。

[0176] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中环 A₁选自:
[0178]



[0179] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0180] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0181] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0182] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0183] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0184] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是 H。在另一个实施方案中, R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案

中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0185] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $OCHF_2$ 。

[0186] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, R^6 是 H。在另一个实施方案中, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0187] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{6'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 OCH_3 。

[0188] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其

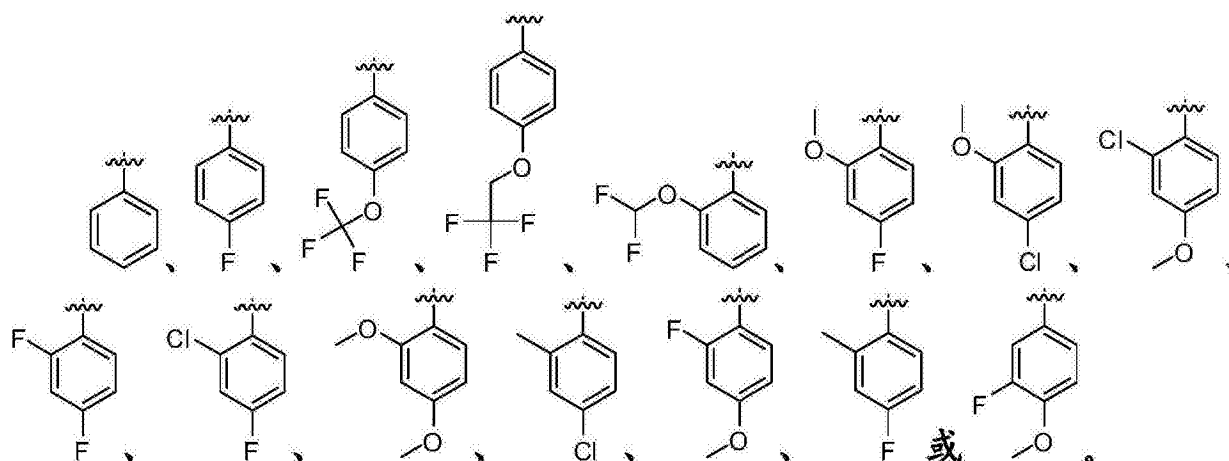
中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0189] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0190] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

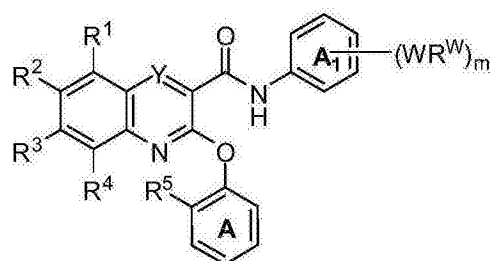
[0191] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0192]



[0193] 另一方面, 本发明提供式 I-B-1 化合物:

[0194]



I-B-1

[0195] 或其药学上可接受的盐,

[0196] 其中, 每次出现时独立地:

[0197] Y 是 C 或 N ;

[0198] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0199] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0200] R^W 不存在, 或为 H、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0201] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0202] R^1 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0203] R^2 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0204] R^3 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0205] R^4 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0206] R^5 是卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0207] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

[0208] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0209] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0210] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0211] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0212] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $O-$ 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0213] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是

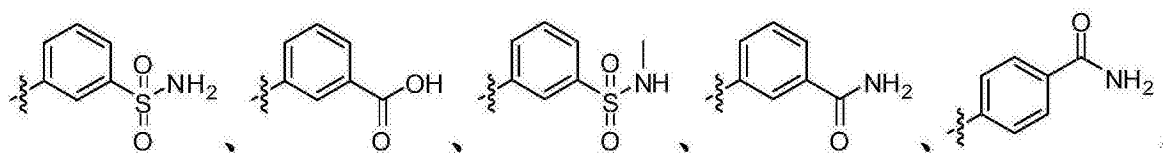
C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W是H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或OCF₃。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W是H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或OCF₃。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-或-SO₂-置换,且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换,且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是H。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换,且R^W是OH。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换,且R^W是NH₂。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换,且R^W是NHR'。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是H。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是OH。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是NH₂。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是NHR'。

[0214] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-B-1化合物及伴随的定义,其中W是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。在另一个实施方案中,W是C₂烷基,其中所述C₂烷基的一个CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。在另一个实施方案中,W是C₂烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。

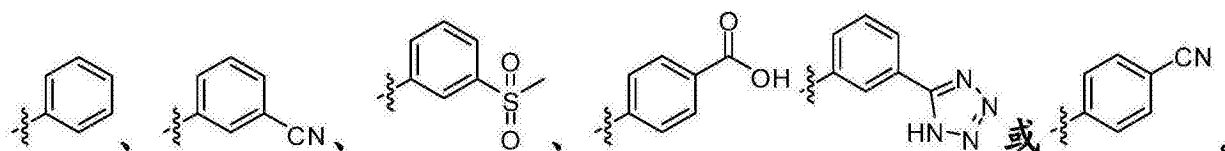
[0215] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-B-1化合物及伴随的定义,其中W是键,且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至6元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是具有1个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、唑基、三唑基或四唑基。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-B-1化合物及伴随的定义,其中环A₁选自:

[0217]



[0218]



[0219] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0220] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0221] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

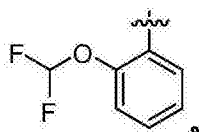
[0222] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0223] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0224] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

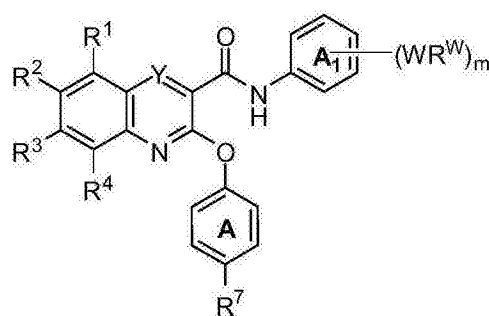
[0225] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-1 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0226]



[0227] 另一方面,本发明提供式 I-B-2 化合物:

[0228]



I-B-2

[0229] 或其药学上可接受的盐,

[0230] 其中,每次出现时独立地:

[0231] Y 是 C 或 N;

[0232] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0233] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0234] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0235] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0236] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0237] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0238] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0239] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0240] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0241] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0242] R^X不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0243] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中,Y 是 N。

[0244] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中,m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中,m 为 1。在另一个实施方案中,m 为 2。在另一个实施方案中,m 为 3。在另一个实施方案中,m 为 4。在另一个实施方案中,m 为 5。

[0245] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是卤素。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CN。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OCF₃。

[0246] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 0- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中, W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

[0247] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NHR'。

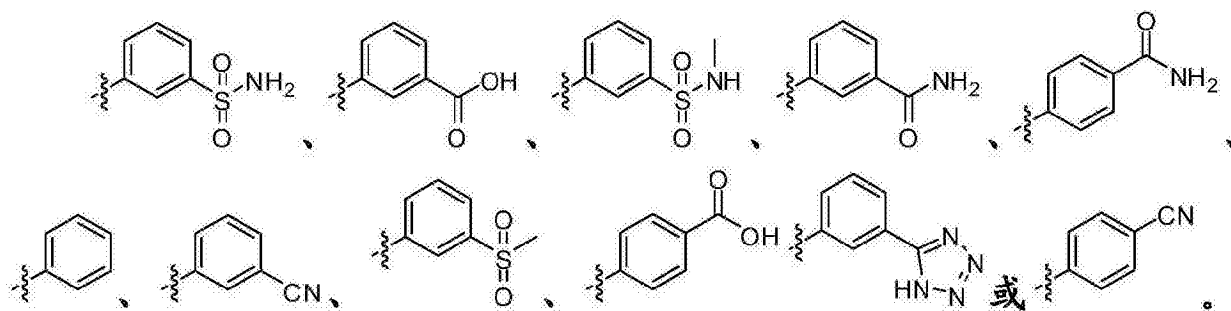
[0248] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂烷基,其中所述 C₂烷基的一个 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。

[0249] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,

且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0250] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0251]



[0252] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0253] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0254] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0255] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0256] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0257] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6

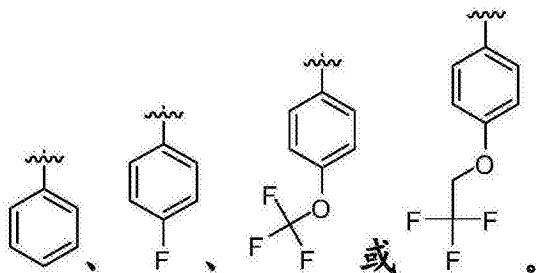
烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

[0258] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0259] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换, 且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

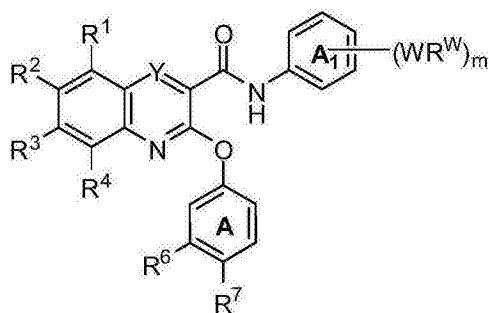
[0260] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0261]



[0262] 另一方面, 本发明提供式 I-B-3 化合物:

[0263]



I-B-3

[0264] 或其药学上可接受的盐,

[0265] 其中, 每次出现时独立地:

[0266] Y 是 C 或 N ;

[0267] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0268] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0269] R^W 不存在, 或为 H、卤素、 OH 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0270] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0271] R^1 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0272] R^2 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0273] R^3 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0274] R^4 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0275] R^6 是卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0276] R^7 是卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0277] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

[0278] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0279] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0280] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0281] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、 OH 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0282] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

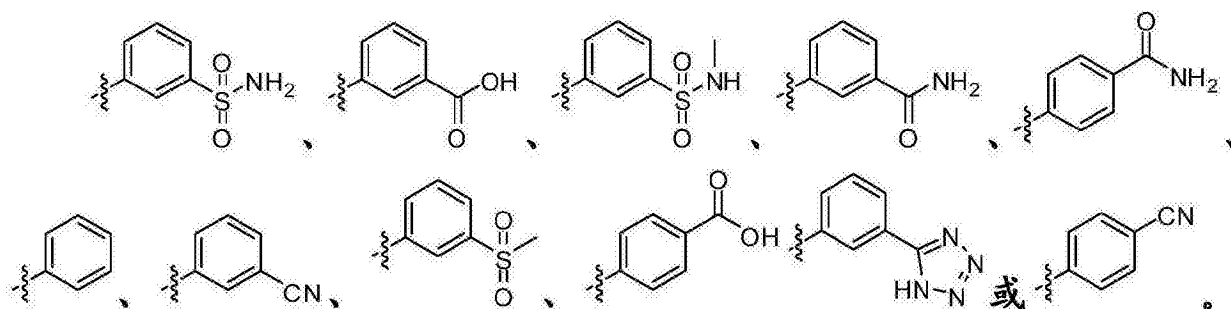
[0283] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NHR'。

[0284] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基,其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W不存在。

[0285] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、三唑基或四唑基。

[0286] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中环 A₁选自:

[0287]



[0288] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0289] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0290] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0291] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0292] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0293] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0294] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。

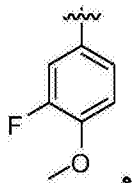
在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0295] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0296] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

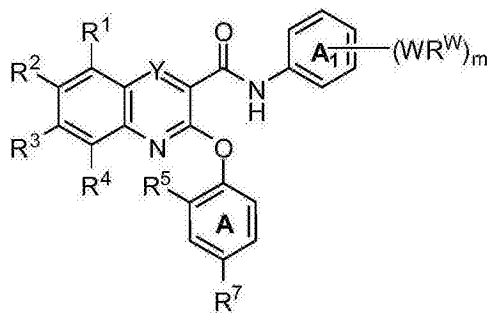
[0297] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-3 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0298]



[0299] 另一方面, 本发明提供式 I-B-4 化合物:

[0300]



I-B-4

[0301] 或其药学上可接受的盐,

[0302] 其中, 每次出现时独立地:

[0303] Y 是 C 或 N ;

[0304] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0305] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0306] R^w 不存在, 或为 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地

选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

[0307] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0308] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0309] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0310] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0311] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0312] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0313] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0314] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0315] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0316] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0317] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0318] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OCF₃。

[0319] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 O- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

[0320] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、

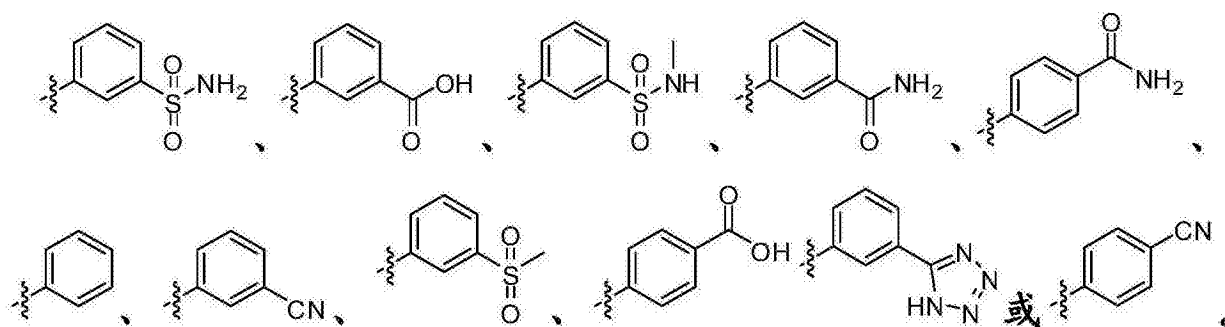
CN、CF₃或OCF₃。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换，且R^W是H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或OCF₃。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-或-SO₂-置换，且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是H。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是OH。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是NH₂。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-置换，且R^W是NHR'。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换，且R^W是H、OH、NH₂或NHR'。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换，且R^W是H。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换，且R^W是OH。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换，且R^W是NH₂。在另一个实施方案中，W是C₁烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换，且R^W是NHR'。

[0321] 在另一个实施方案中，本发明特征为式I-B-4化合物及伴随的定义，其中W是C₁-C₆烷基，其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代，其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换，且R^W不存在。在另一个实施方案中，W是C₂烷基，其中所述C₂烷基的一个CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换，且R^W不存在。在另一个实施方案中，W是C₂烷基，其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-或-SO₂-置换，且R^W不存在。

[0322] 在另一个实施方案中，本发明特征为式I-B-4化合物及伴随的定义，其中W是键，且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至6元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中，W是键，且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中，W是键，且R^W是具有1个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中，W是键，且R^W是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0323] 在另一个实施方案中，本发明特征为式I-B-4化合物及伴随的定义，其中环A₁选自：

[0324]



[0325] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0326] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0327] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0328] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0329] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0330] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0331] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、

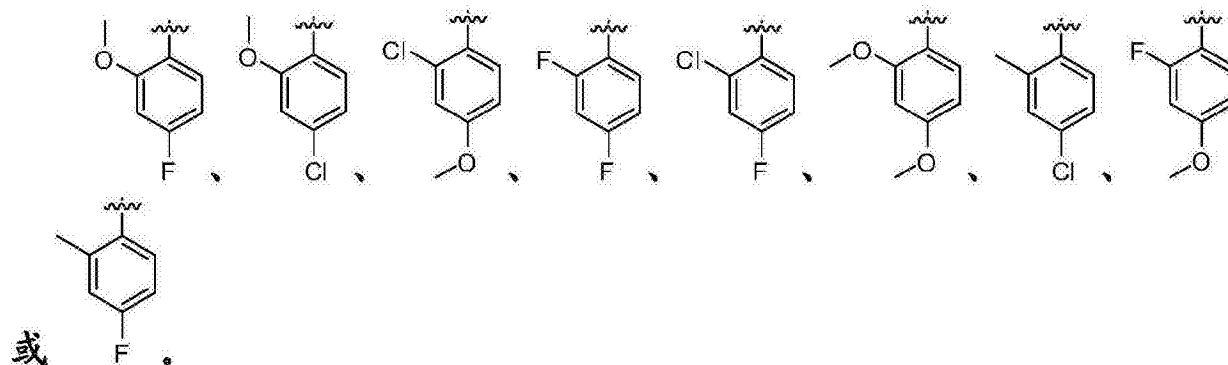
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

[0332] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-4 化合物, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0333] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换, 且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

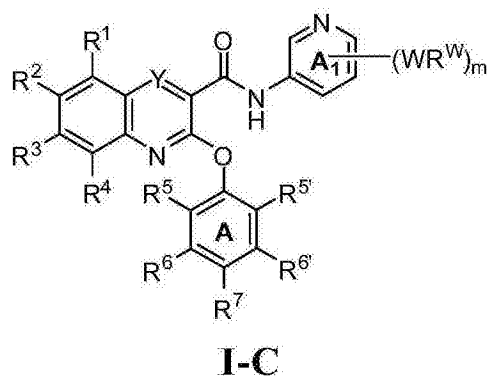
[0334] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-B-4 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0335]



[0336] 另一方面, 本发明提供式 I-C 化合物:

[0337]



[0338] 或其药学上可接受的盐,

[0339] 其中, 每次出现时独立地:

[0340] Y 是 C 或 N;

[0341] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0342] W 是键或 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换;

[0343] R^w 不存在, 或为 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0344] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0345] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0346] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0347] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0348] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0349] R⁵是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0350] R^{5'} 是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0351] R⁶是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0352] R^{6'} 是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0353] R⁷是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0354] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0355] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0356] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0357] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0358] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OCF₃。

[0359] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 O- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

[0360] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆

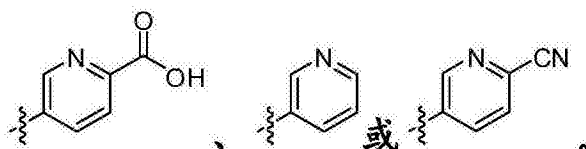
烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 NHR' 。

[0361] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基,其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 不存在。

[0362] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0363] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中环 A_1 选自:

[0364]



[0365] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0366] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0367] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0368] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0369] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0370] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是 H。在另一个实施方案中, R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0371] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义,其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $OCHF_2$ 。

[0372] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义, R^6 是 H。在另一个实施方案中, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。

在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0373] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{6'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 OCH_3 。

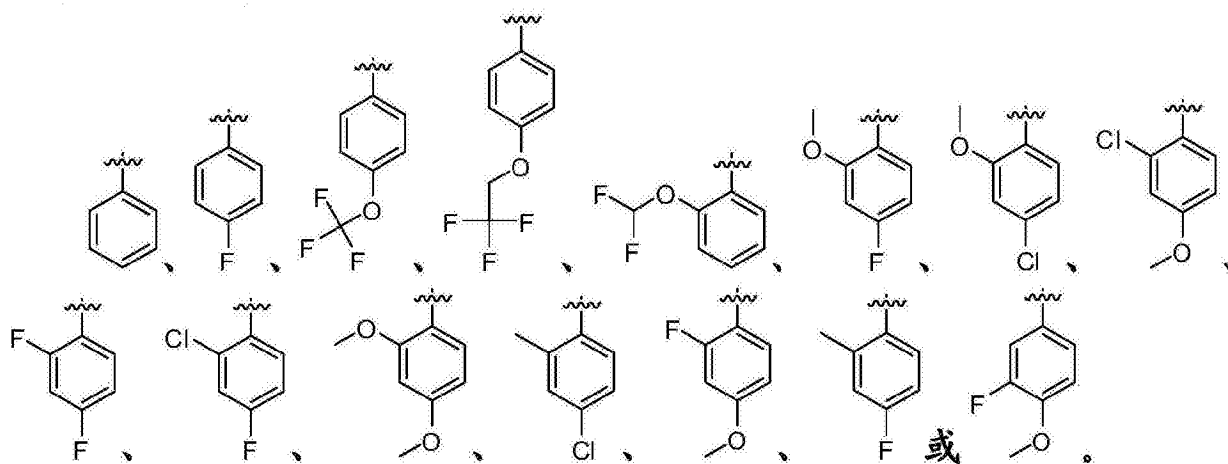
[0374] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0375] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是环丙基。

[0376] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^X 是环丙基。

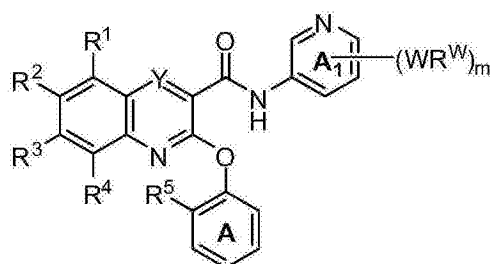
[0377] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0378]



[0379] 另一方面,本发明提供式 I-C-1 化合物:

[0380]



I-C-1

[0381] 或其药学上可接受的盐,

[0382] 其中,每次出现时独立地:

[0383] Y 是 C 或 N;

[0384] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0385] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0386] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR', NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0387] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0388] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0389] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0390] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0391] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0392] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0393] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0394] R^X 不存在,或为H或 C_3-C_8 脂环族基团,其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被0个至3个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0395] 在一个实施方案中,本发明特征为式I-C-1化合物及伴随的定义,其中Y是C。在另一个实施方案中,Y是N。

[0396] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-C-1化合物及伴随的定义,其中m为0。在另一个实施方案中,m为1至5的整数。在另一个实施方案中,m为1。在另一个实施方案中,m为2。在另一个实施方案中,m为3。在另一个实施方案中,m为4。在另一个实施方案中,m为5。

[0397] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-C-1化合物及伴随的定义,其中W是键,且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是OH。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是CN。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中,W是键,且 R^W 是 OCF_3 。

[0398] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-C-1化合物及伴随的定义,其中W是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被0个至6个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;且 R^W 不存在。在另一个实施方案中,W是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中,W是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被0个至6个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;且 R^W 不存在。在另一个实施方案中,W是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或O-异丙基。在另一个实施方案中,W是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中,W是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0399] 在另一个实施方案中,本发明特征为式I-C-1化合物及伴随的定义,其中W是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被0个至6个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是H。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是OH。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是H。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是OH。在另一个实施方案中,W是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个

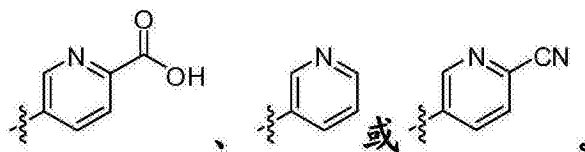
CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是NH₂。在另一个实施方案中,W是C₁烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-SO₂-置换,且R^W是NHR'。

[0400] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中W是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。在另一个实施方案中,W是C₂烷基,其中所述C₂烷基的一个CH₂单元可被-O-、-CO-、-S-、-SO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。在另一个实施方案中,W是C₂烷基,其中所述C₁烷基的一个CH₂单元被-CO-或-SO₂-置换,且R^W不存在。

[0401] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中W是键,且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至6元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是具有0个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是具有1个至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元芳香族环。在另一个实施方案中,W是键,且R^W是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0402] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中环A₁选自:

[0403]



[0404] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中R¹是H。在另一个实施方案中,R¹是卤素。在另一个实施方案中,R¹是CN。在另一个实施方案中,R¹是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R¹是CF₃。

[0405] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中R²是H。在另一个实施方案中,R²是卤素。在另一个实施方案中,R²是Cl。在另一个实施方案中,R²是F。在另一个实施方案中,R²是CN。在另一个实施方案中,R²是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R²是CF₃。在另一个实施方案中,R²是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的一个CH₂单元被-O-置换。在另一个实施方案中,R²是OCF₃。在另一个实施方案中,R²是F、Cl、CN、CF₃或OCF₃。

[0406] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中R³是H。在另一个实施方案中,R³是卤素。在另一个实施方案中,R³是Cl。在另一个实施方案中,R³是F。在另一个实施方案中,R³是CN。在另一个实施方案中,R³是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R³是叔丁基。在另一个实施方案中,R³是CF₃。在另一个实施方案中,R³是CF₂CF₃。

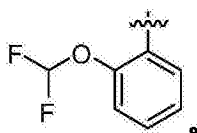
[0407] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中R⁴是H。在另一个实施方案中,R⁴是卤素。在另一个实施方案中,R⁴是CN。在另一个实施方案中,R⁴是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代。在另一个实施方案中,R⁴是CF₃。

[0408] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0409] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

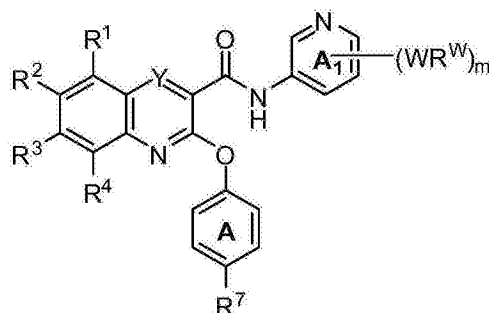
[0410] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-1 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0411]



[0412] 另一方面,本发明提供式 I-C-2 化合物:

[0413]



I-C-2

[0414] 或其药学上可接受的盐,

[0415] 其中,每次出现时独立地:

[0416] Y 是 C 或 N;

[0417] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0418] W 是键或 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0419] R^w 不存在,或为 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0420] R' 是 C_1 - C_6 烷基;

[0421] R^1 是 H、卤素、CN 或 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0422] R^2 是 H、卤素、CN 或 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中

所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；

[0423] R^3 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；

[0424] R^4 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；

[0425] R^7 是卤素、CN 或 $-X-R^X$ ；

[0426] X 是键或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；且

[0427] R^X 不存在，或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团，其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换，且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0428] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0429] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0430] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OCF_3 。

[0431] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中，W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0432] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，

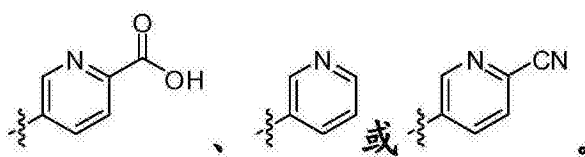
W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0433] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0434] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0435] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0436]



[0437] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0438] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0439] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0440] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0441] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

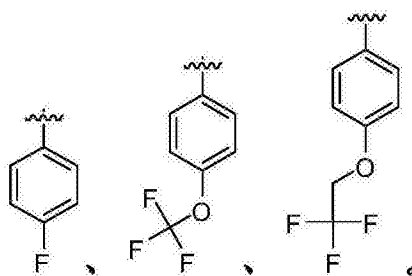
[0442] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0443] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物,其中 R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是键,且 R^X 是 C_3 - C_8 脂环族基团,且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是键,且 R^X 是环丙基。

[0444] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换,且 R^X 是 C_3 - C_8 脂环族基团,且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 X 是 OCH_2 ,且 R^X 是环丙基。

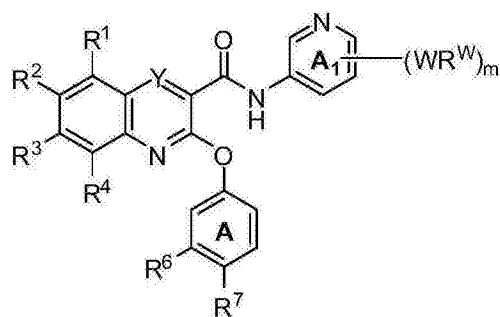
[0445] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-2 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0446]



[0447] 另一方面,本发明提供式 I-C-3 化合物:

[0448]



I-C-3

[0449] 或其药学上可接受的盐,

[0450] 其中,每次出现时独立地:

[0451] Y 是 C 或 N;

[0452] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0453] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0454] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR', NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0455] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0456] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0457] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0458] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0459] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0460] R⁶是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0461] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0462] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0463] R^X不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0464] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0465] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施

方案中, m 为 5。

[0466] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0467] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

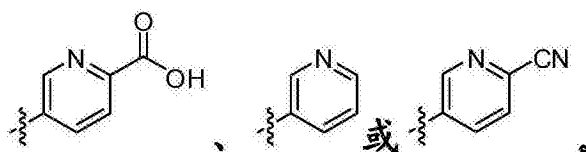
[0468] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0469] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 $-SO_2$ - 置换, 且 R^W 不存在。

[0470] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0471] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中环 A₁选自:

[0472]



[0473] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹是 H。在另一个实施方案中, R¹是卤素。在另一个实施方案中, R¹是 CN。在另一个实施方案中, R¹是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R¹是 CF₃。

[0474] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 R²是 H。在另一个实施方案中, R²是卤素。在另一个实施方案中, R²是 Cl。在另一个实施方案中, R²是 F。在另一个实施方案中, R²是 CN。在另一个实施方案中, R²是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R²是 CF₃。在另一个实施方案中, R²是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R²是 OCF₃。在另一个实施方案中, R²是 F、Cl、CN、CF₃或 OCF₃。

[0475] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 R³是 H。在另一个实施方案中, R³是卤素。在另一个实施方案中, R³是 Cl。在另一个实施方案中, R³是 F。在另一个实施方案中, R³是 CN。在另一个实施方案中, R³是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³是叔丁基。在另一个实施方案中, R³是 CF₃。在另一个实施方案中, R³是 CF₂CF₃。

[0476] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 R⁴是 H。在另一个实施方案中, R⁴是卤素。在另一个实施方案中, R⁴是 CN。在另一个实施方案中, R⁴是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴是 CF₃。

[0477] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

[0478] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, R⁶是卤素。在另一个实施方案中, R⁶是 Cl。在另一个实施方案中, R⁶是 F。在另一个实施方案中, R⁶是 CN。在另一个实施方案中, R⁶是 -X-R^X。在另一个实施方案中, R⁶是 -X-R^X, 其中 R^X不存在。在另一个实施方案中, R⁶是 -X-R^X, 其中 R^X不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁶是 CH₃。在另一个实施方案中, R⁶是 -X-R^X, 其中 R^X不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷

基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

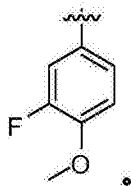
[0479] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl 。在另一个实施方案中, R^7 是 F 。在另一个实施方案中, R^7 是 CN 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

[0480] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0481] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{O}-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-\text{X}-\text{R}^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

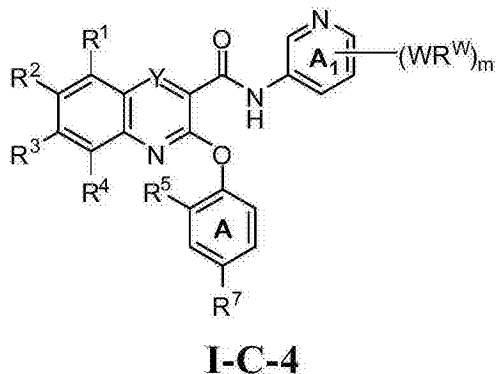
[0482] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-3 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0483]



[0484] 另一方面, 本发明提供式 I-C-4 化合物:

[0485]



[0486] 或其药学上可接受的盐,

[0487] 其中,每次出现时独立地:

[0488] Y 是 C 或 N;

[0489] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0490] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0491] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR', NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0492] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0493] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0494] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0495] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0496] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0497] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0498] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0499] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0500] R^X不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0501] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0502] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0503] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR', NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是卤素。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CN。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OCF₃。

[0504] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可

被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中， W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $O-$ 异丙基。在另一个实施方案中， W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中， W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

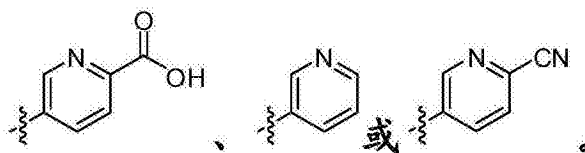
[0505] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中， W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 NHR' 。

[0506] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中， W 是 C_2 烷基，其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中， W 是 C_2 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 不存在。

[0507] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中， W 是键，且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中， W 是键，且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中， W 是键，且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0508] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义，其中环 A_1 选自：

[0509]



[0510] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0511] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0512] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0513] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0514] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0515] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0516] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7

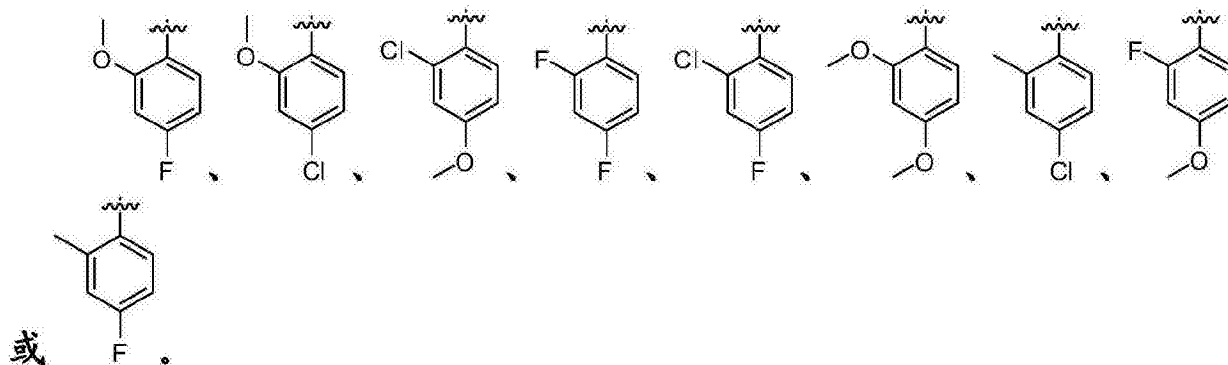
是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0517] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-4 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0518] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

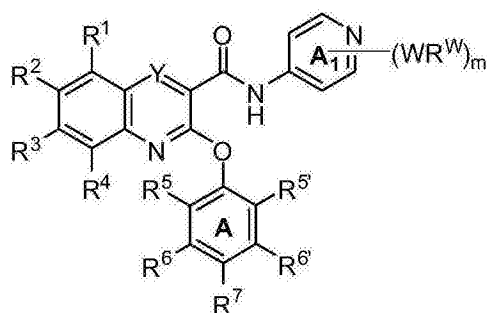
[0519] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-C-4 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0520]



[0521] 另一方面, 本发明提供式 I-D 化合物:

[0522]



I-D

[0523] 或其药学上可接受的盐,

[0524] 其中, 每次出现时独立地:

[0525] Y 是 C 或 N ;

[0526] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0527] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0528] R^W 不存在, 或为 H、卤素、 OH 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0529] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0530] R^1 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0531] R^2 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0532] R^3 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0533] R^4 是 H、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0534] R^5 是 H、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0535] $R^{5'}$ 是 H、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0536] R^6 是 H、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0537] $R^{6'}$ 是 H、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0538] R^7 是 H、卤素、 CN 或 $-X-R^X$;

[0539] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

[0540] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0541] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0542] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0543] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0544] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可

被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃ 或 O- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃ 或 OCHF₂。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃ 或 CH₂CH₂OCH₃。

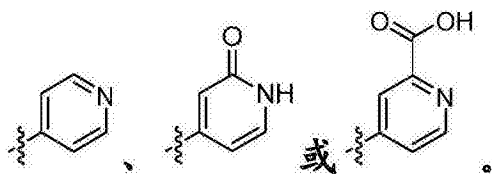
[0545] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆ 烷基，其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 NHR'。

[0546] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆ 烷基，其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C₂ 烷基，其中所述 C₂ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C₂ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。

[0547] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0548] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义，其中环 A₁ 选自：

[0549]



[0550] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0551] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0552] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0553] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0554] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0555] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是 H。在另一个实施方案中, R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0556] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义,其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是

CH₃。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃ 或 OCH(CH₃)₂。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 OCH₃。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 CH₂OH。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 OCF₃。在另一个实施方案中, R^{5'} 是 OCHF₂。

[0557] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, R⁶ 是 H。在另一个实施方案中, R⁶ 是卤素。在另一个实施方案中, R⁶ 是 Cl。在另一个实施方案中, R⁶ 是 F。在另一个实施方案中, R⁶ 是 CN。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁶ 是 CH₃。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁶ 是 OCH₃。

[0558] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 R^{6'} 是 H。在另一个实施方案中, R^{6'} 是卤素。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 Cl。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 F。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 CN。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 CH₃。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^{6'} 是 OCH₃。

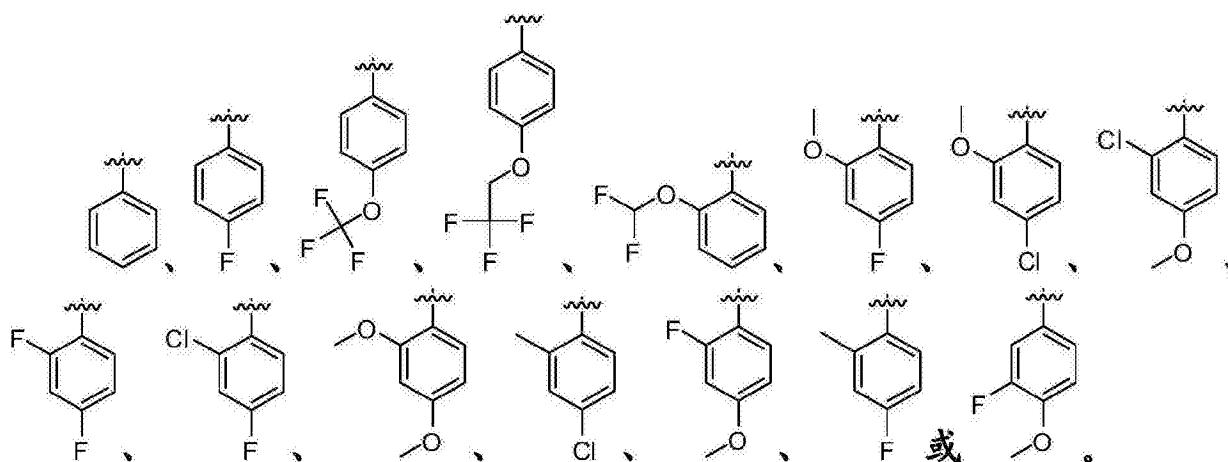
[0559] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷ 是 H。在另一个实施方案中, R⁷ 是卤素。在另一个实施方案中, R⁷ 是 Cl。在另一个实施方案中, R⁷ 是 F。在另一个实施方案中, R⁷ 是 CN。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁷ 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃ 或异丙基。在另一个实施方案中, R⁷ 是 CF₃。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的两个不相邻 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷ 是 OCH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷ 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、CH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷ 是 OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃ 或 OCHF₂。

[0560] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物, 其中 R⁷ 是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C₃-C₈ 脂环族基团, 且所述 C₃-C₈ 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄ 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R⁷ 是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

[0561] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷ 是 -X-R^x, 其中 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换, 且 R^x 是 C₃-C₈ 脂环族基团, 且所述 C₃-C₈ 脂环族基团被最多 0 个至 3

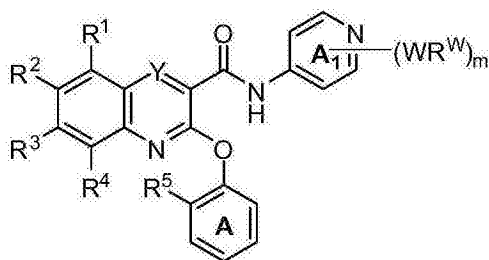
个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

[0562] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:



[0564] 另一方面, 本发明提供式 I-D-1 化合物:

[0565]



I-D-1

[0566] 或其药学上可接受的盐,

[0567] 其中, 每次出现时独立地:

[0568] Y 是 C 或 N ;

[0569] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0570] W 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0571] R^w 不存在, 或为 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0572] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0573] R^1 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0574] R^2 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0575] R^3 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换;

[0576] R^4 是 H 、卤素、 CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中

所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；

[0577] R^5 是卤素、CN 或 $-X-R^X$ ；

[0578] X 是键或 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换；且

[0579] R^X 不存在，或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团，其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换，且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0580] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0581] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0582] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OCF_3 。

[0583] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中，W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0584] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换，且 R^W 是 NHR' 。

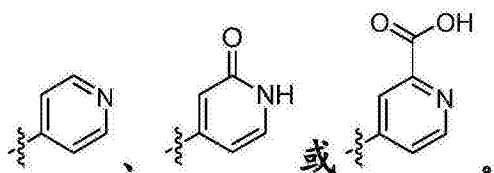
在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0585] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0586] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、三唑基或四唑基。

[0587] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0588]



[0589] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0590] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0591] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案

中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

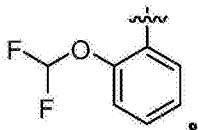
[0592] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0593] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0594] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

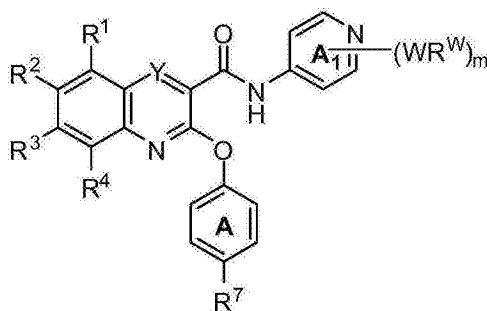
[0595] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-1 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0596]



[0597] 另一方面, 本发明提供式 I-D-2 化合物:

[0598]



I-D-2

[0599] 或其药学上可接受的盐,

[0600] 其中, 每次出现时独立地:

[0601] Y 是 C 或 N;

[0602] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0603] W 是键或 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;

[0604] R^W 不存在, 或为 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0605] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0606] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0607] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0608] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0609] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0610] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^x；

[0611] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0612] R^x不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0613] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0614] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0615] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^w是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 CF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^w是 OCF₃。

[0616] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^w不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^w不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 O- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

[0617] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^w是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是 C₁烷基，其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^w是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。

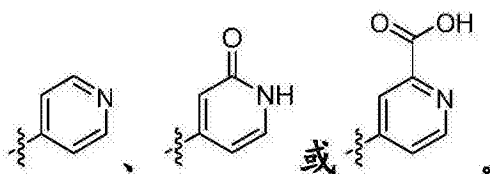
在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0618] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0619] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0620] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0621]



[0622] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0623] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述

C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R²是 CF₃。在另一个实施方案中, R²是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R²是 OCF₃。在另一个实施方案中, R²是 F、Cl、CN、CF₃或 OCF₃。

[0624] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R³是 H。在另一个实施方案中, R³是卤素。在另一个实施方案中, R³是 Cl。在另一个实施方案中, R³是 F。在另一个实施方案中, R³是 CN。在另一个实施方案中, R³是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³是叔丁基。在另一个实施方案中, R³是 CF₃。在另一个实施方案中, R³是 CF₂CF₃。

[0625] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R⁴是 H。在另一个实施方案中, R⁴是卤素。在另一个实施方案中, R⁴是 CN。在另一个实施方案中, R⁴是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴是 CF₃。

[0626] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

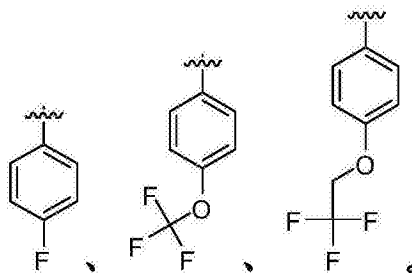
[0627] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷是卤素。在另一个实施方案中, R⁷是 Cl。在另一个实施方案中, R⁷是 F。在另一个实施方案中, R⁷是 CN。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁷是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, R⁷是 CF₃。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的两个不相邻 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷是 OCH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、CH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷是 OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。

[0628] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物, 其中 R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x是 C₃-C₈脂环族基团, 且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x是环丙基。

[0629] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换, 且 R^x是 C₃-C₈脂环族基团, 且所述 C₃-C₈脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是 OCH₂, 且 R^x是环丙基。

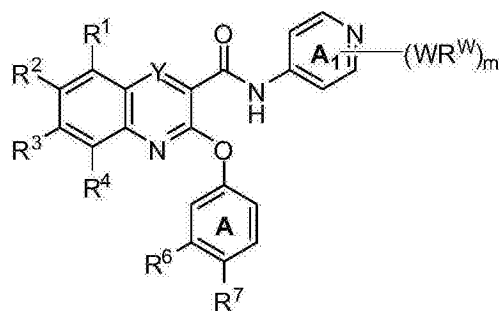
[0630] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0631]



[0632] 另一方面,本发明提供式 I-D-3 化合物:

[0633]



I-D-3

[0634] 或其药学上可接受的盐,

[0635] 其中,每次出现时独立地:

[0636] Y 是 C 或 N;

[0637] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0638] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0639] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0640] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0641] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0642] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0643] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0644] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0645] R⁶是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0646] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0647] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0648] R^X不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的

取代基取代。

[0649] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0650] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0651] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是卤素。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CN。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OCF₃。

[0652] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 O- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中, W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

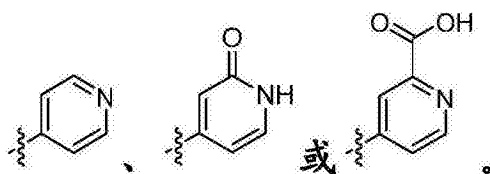
[0653] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NHR'。

[0654] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₂ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。

[0655] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0656] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中环 A₁ 选自:

[0657]



[0658] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹ 是 H。在另一个实施方案中, R¹ 是卤素。在另一个实施方案中, R¹ 是 CN。在另一个实施方案中, R¹ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R¹ 是 CF₃。

[0659] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R² 是 H。在另一个实施方案中, R² 是卤素。在另一个实施方案中, R² 是 Cl。在另一个实施方案中, R² 是 F。在另一个实施方案中, R² 是 CN。在另一个实施方案中, R² 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R² 是 CF₃。在另一个实施方案中, R² 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R² 是 OCF₃。在另一个实施方案中, R² 是 F、Cl、CN、CF₃ 或 OCF₃。

[0660] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R³ 是 H。在另一个实施方案中, R³ 是卤素。在另一个实施方案中, R³ 是 Cl。在另一个实施方案中, R³ 是 F。在另一个实施方案中, R³ 是 CN。在另一个实施方案中, R³ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³ 是叔丁基。在另一个实施方案中, R³ 是 CF₃。在另一个实施方案中, R³ 是 CF₂CF₃。

[0661] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R⁴ 是 H。在另一个实施方案中, R⁴ 是卤素。在另一个实施方案中, R⁴ 是 CN。在另一个实施方案中, R⁴ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴ 是 CF₃。

[0662] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 是 H。

[0663] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

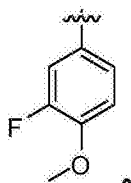
[0664] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0665] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物,其中 R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是键,且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是键,且 R^x 是环丙基。

[0666] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换,且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是 OCH_2 ,且 R^x 是环丙基。

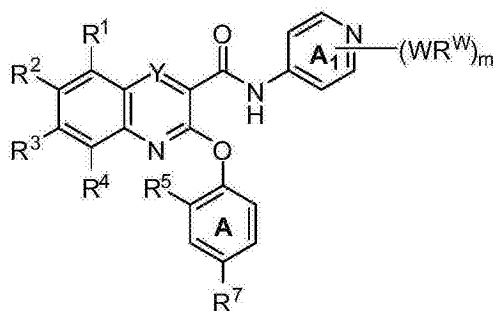
[0667] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-D-3 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0668]



[0669] 另一方面,本发明提供式 I-D-4 化合物:

[0670]

**I-D-4**

[0671] 或其药学上可接受的盐，

[0672] 其中，每次出现时独立地：

[0673] Y 是 C 或 N；

[0674] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0675] W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；

[0676] R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

[0677] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0678] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0679] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0680] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0681] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0682] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0683] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0684] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0685] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0686] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0687] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。

[0688] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，

且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W 是 OCF_3 。

[0689] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中，W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0690] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中，W 是 C_1 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 是 NHR' 。

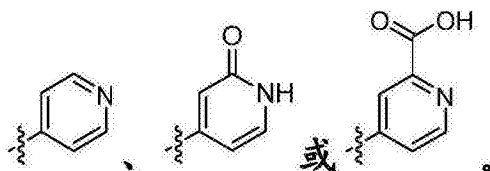
[0691] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C_1 - C_6 烷基，其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C_2 烷基，其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C_2 烷基，其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 -CO- 或 $-SO_2$ - 置换，且 R^W 不存在。

[0692] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或

完全不饱和单环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是具有 1 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、三唑基或四唑基。

[0693] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中环 A_1 选自:

[0694]



[0695] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0696] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0697] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0698] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0699] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0700] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个

实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

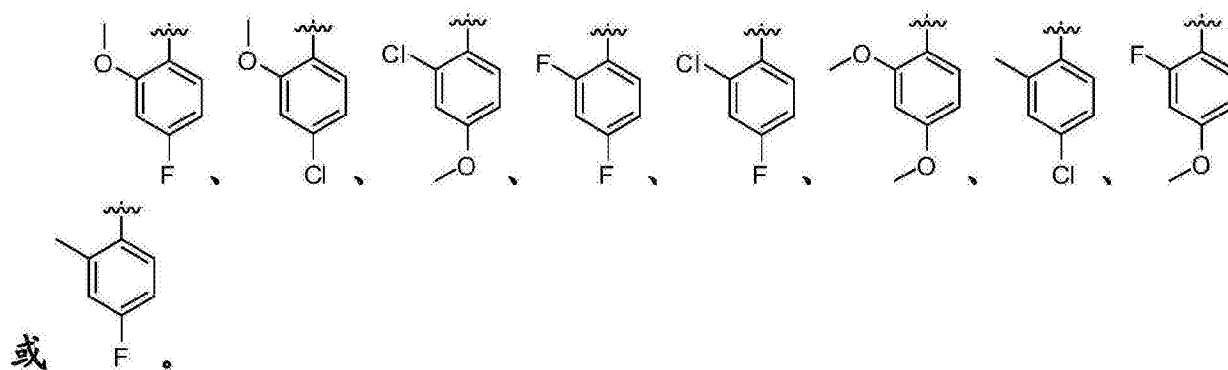
[0701] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0702] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是环丙基。

[0703] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^X 是环丙基。

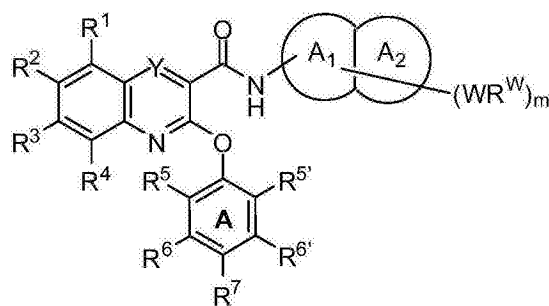
[0704] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-D-4 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0705]



[0706] 另一方面, 本发明提供式 I-E 化合物:

[0707]



I-E

[0708] 或其药学上可接受的盐，

[0709] 其中，每次出现时独立地：

[0710] Y 是 C 或 N；

[0711] A₁及 A₂一起形成 8 元至 9 元芳香族双环，其中每个环含有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子；

[0712] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0713] W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；

[0714] R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

[0715] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0716] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0717] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0718] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0719] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0720] R⁵是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0721] R^{5'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0722] R⁶是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0723] R^{6'}是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0724] R⁷是 H、卤素、CN 或 -X-R^X；

[0725] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

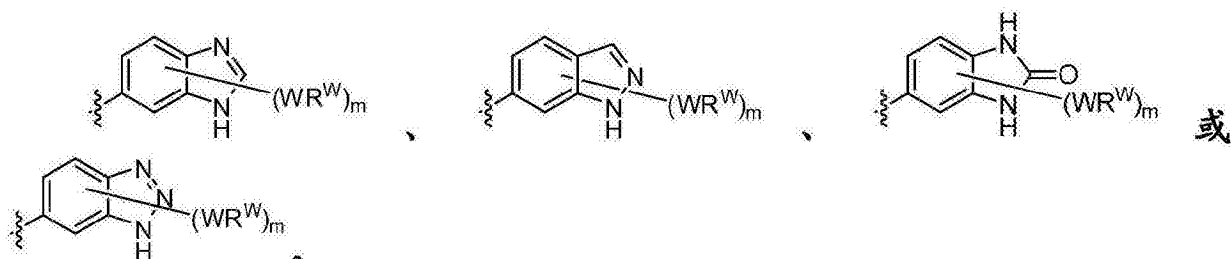
[0726] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0727] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。

[0728] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 A_1 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元芳香族环,且 A_2 是具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是苯基,且 A_2 是具有 1 个至 3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香族环。在另一个实施方案中, A_1 是苯基,且 A_2 是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、嘧啶基或三唑基。

[0729] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 A_1 及 A_2 一起选自:

[0730]



[0731] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0732] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W 是 OCF_3 。

[0733] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 O -异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

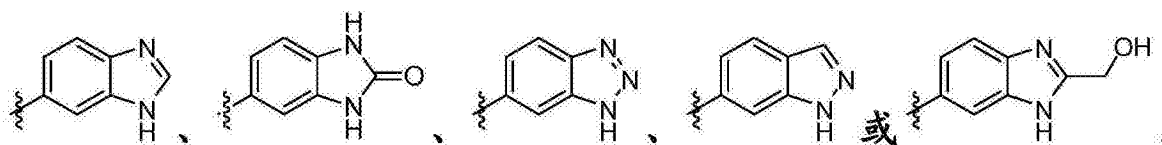
[0734] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换,且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换,且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基,其中所

述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0735] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0736] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, A_1 及 A_2 连同 WR^W 一起选自:

[0737]



[0738] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H 。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN 。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0739] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H 。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl 。在另一个实施方案中, R^2 是 F 。在另一个实施方案中, R^2 是 CN 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F 、 Cl 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。

[0740] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H 。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl 。在另一个实施方案中, R^3 是 F 。在另一个实施方案中, R^3 是 CN 。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0741] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H 。在

另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0742] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0743] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^5 是 H。在另一个实施方案中, R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0744] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $OCHF_2$ 。

[0745] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, R^6 是 H。在另一个实施方案中, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0746] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 $R^{6'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实

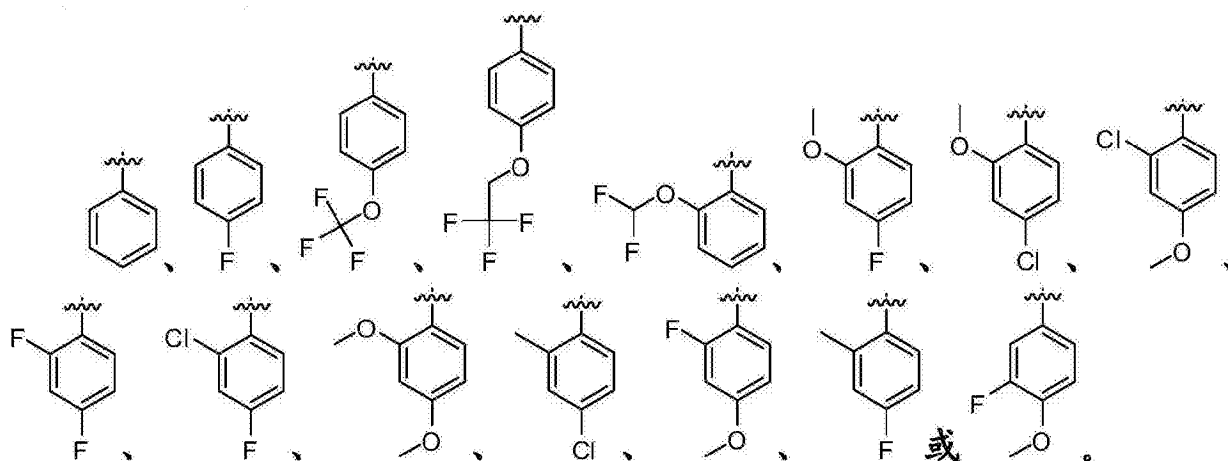
施方案中, $R^{6'}$ 是 OCH_3 。

[0747] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0748] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是环丙基。

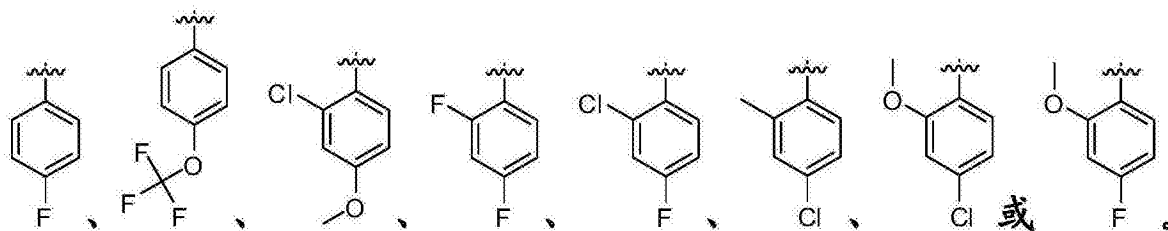
[0749] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^X 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^X 是环丙基。

[0750] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自 :



[0752] 在另一个实施方案中, 环 A 选自 :

[0753]

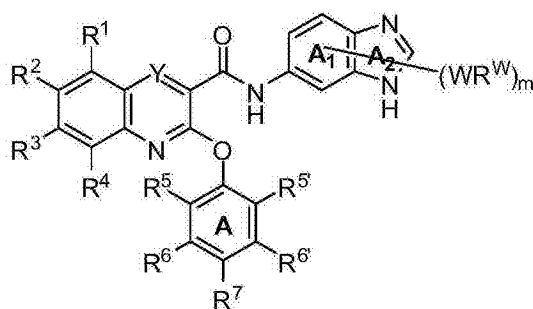


[0754] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

[0755] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-E 化合物及伴随的定义,其中 R^5 及 R^7 各自独立地为卤素或 $-X-R^X$, 且 $R^{5'}$ 、 R^6 及 $R^{6'}$ 各自为氢。在另一个实施方案中, R^5 及 R^7 各自独立地为 F、Cl、 CH_3 、 OCF_3 或 OCH_3 。

[0756] 另一方面,本发明提供式 I-F 化合物:

[0757]



I-F

[0758] 或其药学上可接受的盐,

[0759] 其中,每次出现时独立地:

[0760] Y 是 C 或 N；

[0761] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0762] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0763] R^w不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0764] R' 是 C₁-C₆ 烷基；

[0765] R¹是H、卤素、CN或C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,且其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-置换;

[0766] R^2 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0767] R³是H、卤素、CN或C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基被0个至6个卤素取代,其中所述C₁-C₆烷基的最多两个不相邻CH₂单元可被-O-置换;

[0768] R^4 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O- 置换;

[0769] R^5 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0770] $R^{5'}$ 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0771] R^6 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0772] $R^{6'}$ 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0773] R^7 是 H、卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0774] X 是键或 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换; 且

[0775] R^X 不存在, 或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团, 其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 置换, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

[0776] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0777] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0778] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W 是卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CN。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 CF_3 。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W 是 OCF_3 。

[0779] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换; 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $O-$ 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。在另一个实施方案中, W 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $OC(CH_3)_3$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

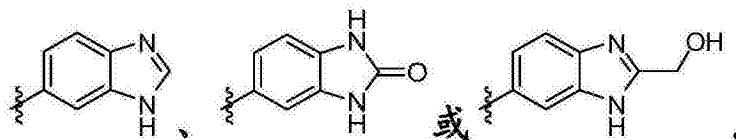
[0780] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一

个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H、OH、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 H。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 是 NHR' 。

[0781] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-CO-$ 或 $-SO_2-$ 置换, 且 R^W 不存在。

[0782] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 A_1 及 A_2 连同 WR^W 一起选自:

[0783]



[0784] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN。在另一个实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0785] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl。在另一个实施方案中, R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0786] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0787] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0788] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

[0789] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义,其中 R^5 是 H。在另一个实施方案中, R^5 是卤素。在另一个实施方案中, R^5 是 Cl。在另一个实施方案中, R^5 是 F。在另一个实施方案中, R^5 是 CN。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, R^5 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^5 是 $OCHF_2$ 。

[0790] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义,其中 $R^{5'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCH_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 CH_2OH 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, $R^{5'}$ 是 $OCHF_2$ 。

[0791] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, R^6 是 H。在另一个实施方案中, R^6 是卤素。在另一个实施方案中, R^6 是 Cl。在另一个实施方案中, R^6 是 F。在另一个实施方案中, R^6 是 CN。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^6 是 CH_3 。在另一个实施方案中, R^6 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^6 是 OCH_3 。

[0792] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义,其中 $R^{6'}$ 是 H。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是卤素。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 Cl。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 F。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CN。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 CH_3 。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 $-X-R^X$,其中 R^X 不存在,且 X 是 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, $R^{6'}$ 是 OCH_3 。

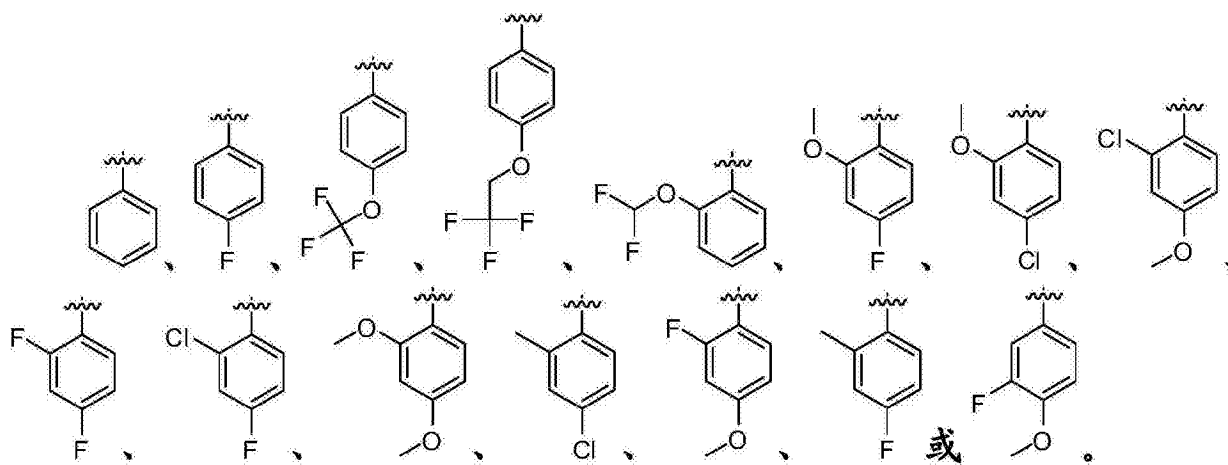
[0793] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 H。在另一个实施方案中, R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中,

R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 R^x 不存在, 且 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0794] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是键, 且 R^x 是环丙基。

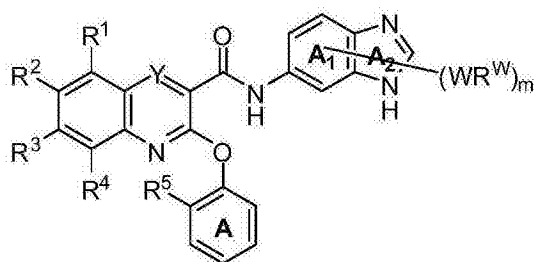
[0795] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

[0796] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:



[0798] 另一方面, 本发明提供式 I-F-1 化合物:

[0799]



I-F-1

[0800] 或其药学上可接受的盐,

[0801] 其中,每次出现时独立地;

[0802] Y 是 C 或 N;

[0803] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0804] W 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;

[0805] R^W不存在,或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0806] R' 是 C₁-C₆烷基;

[0807] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0808] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0809] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0810] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;

[0811] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X;

[0812] X 是键或 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换;且

[0813] R^X不存在,或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团,其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换,且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0814] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0815] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0816] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是卤素。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CN。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中, W 是键,且 R^W是 OCF₃。

[0817] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、

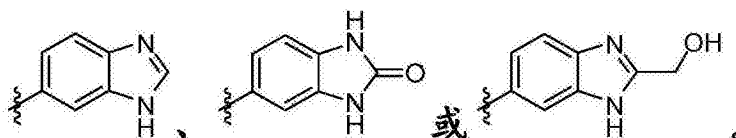
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{O}-$ 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。在另一个实施方案中, W 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CH_2OH 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0818] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 NHR' 。

[0819] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。

[0820] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 A_1 及 A_2 连同 WR^{W} 一起选自:

[0821]



[0822] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H 。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN 。在另一个实施方案中, R^1 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0823] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H 。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl 。在另一个实施方案中, R^2 是 F 。在另一个实施方案中, R^2 是 CN 。在另一个实施方案中, R^2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述

C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R²是 CF₃。在另一个实施方案中, R²是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R²是 OCF₃。在另一个实施方案中, R²是 F、Cl、CN、CF₃或 OCF₃。

[0824] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R³是 H。在另一个实施方案中, R³是卤素。在另一个实施方案中, R³是 Cl。在另一个实施方案中, R³是 F。在另一个实施方案中, R³是 CN。在另一个实施方案中, R³是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³是叔丁基。在另一个实施方案中, R³是 CF₃。在另一个实施方案中, R³是 CF₂CF₃。

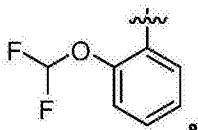
[0825] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R⁴是 H。在另一个实施方案中, R⁴是卤素。在另一个实施方案中, R⁴是 CN。在另一个实施方案中, R⁴是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴是 CF₃。

[0826] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

[0827] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中 R⁵是卤素。在另一个实施方案中, R⁵是 Cl。在另一个实施方案中, R⁵是 F。在另一个实施方案中, R⁵是 CN。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁵是 CH₃。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁵是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 OCH(CH₃)₂。在另一个实施方案中, R⁵是 OCH₃。在另一个实施方案中, R⁵是 CH₂OH。在另一个实施方案中, R⁵是 OCF₃。在另一个实施方案中, R⁵是 OCHF₂。

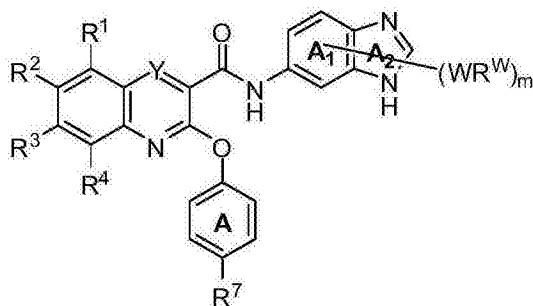
[0828] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-1 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0829]



[0830] 另一方面, 本发明提供式 I-F-2 化合物:

[0831]



I-F-2

- [0832] 或其药学上可接受的盐，
- [0833] 其中，每次出现时独立地：
- [0834] Y 是 C 或 N；
- [0835] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；
- [0836] W 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；
- [0837] R^W不存在，或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；
- [0838] R' 是 C₁-C₆烷基；
- [0839] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；
- [0840] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；
- [0841] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；
- [0842] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；
- [0843] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X；
- [0844] X 是键或 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且
- [0845] R^X不存在，或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团，其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换，且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。
- [0846] 在一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 Y 是 C。在另一个实施方案中，Y 是 N。
- [0847] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 m 为 0。在另一个实施方案中，m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中，m 为 1。在另一个实施方案中，m 为 2。在另一个实施方案中，m 为 3。在另一个实施方案中，m 为 4。在另一个实施方案中，m 为 5。
- [0848] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是键，且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是卤素。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OH。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CN。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中，W 是键，且 R^W是 OCF₃。
- [0849] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中，W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中，W 是 C₁-C₆烷基，其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可

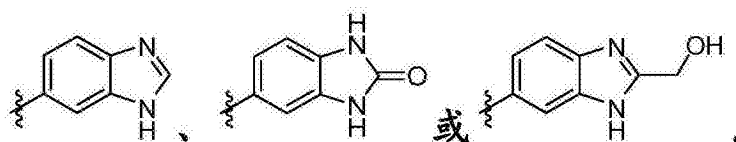
被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃ 或 0- 异丙基。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃ 或 OCHF₂。在另一个实施方案中，W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃ 或 CH₂CH₂OCH₃。

[0850] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆ 烷基，其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 置换，且 R^W 是 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H、OH、NH₂ 或 NHR'。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 H。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 OH。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 NH₂。在另一个实施方案中，W 是 C₁ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -SO₂- 置换，且 R^W 是 NHR'。

[0851] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 W 是 C₁-C₆ 烷基，其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代，其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C₂ 烷基，其中所述 C₂ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。在另一个实施方案中，W 是 C₂ 烷基，其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换，且 R^W 不存在。

[0852] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 A₁ 及 A₂ 连同 WR^W 一起选自：

[0853]



[0854] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 R¹ 是 H。在另一个实施方案中，R¹ 是卤素。在另一个实施方案中，R¹ 是 CN。在另一个实施方案中，R¹ 是 C₁-C₆ 烷基，其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中，R¹ 是 CF₃。

[0855] 在另一个实施方案中，本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义，其中 R² 是 H。在另一个实施方案中，R² 是卤素。在另一个实施方案中，R² 是 Cl。在另一个实施方案中，

R^2 是 F。在另一个实施方案中, R^2 是 CN。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^2 是 OCF_3 。在另一个实施方案中, R^2 是 F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

[0856] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中, R^3 是卤素。在另一个实施方案中, R^3 是 Cl。在另一个实施方案中, R^3 是 F。在另一个实施方案中, R^3 是 CN。在另一个实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^3 是叔丁基。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^3 是 CF_2CF_3 。

[0857] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^4 是 H。在另一个实施方案中, R^4 是卤素。在另一个实施方案中, R^4 是 CN。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^4 是 CF_3 。

[0858] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是 H。

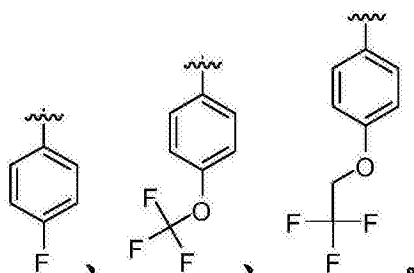
[0859] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0860] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是键, 且 R^X 是环丙基。

[0861] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中 R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 C_1 - C_6 烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 -O- 置换, 且 R^X 是 C_3 - C_8 脂环族基团, 且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^X$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^X 是环丙基。

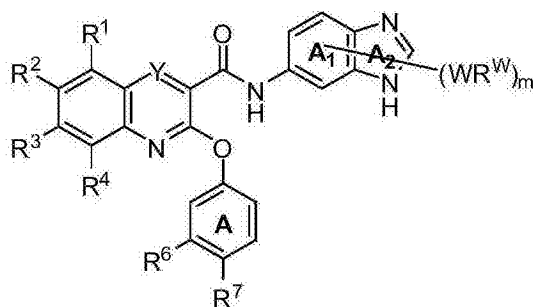
[0862] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-2 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

[0863]



[0864] 另一方面,本发明提供式 I-F-3 化合物:

[0865]



I-F-3

[0866] 或其药学上可接受的盐,

[0867] 其中,每次出现时独立地:

[0868] Y 是 C 或 N;

[0869] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数;

[0870] W 是键或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 $-SO_2-$ 置换;

[0871] R^W 不存在,或为 H、卤素、OH、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环;

[0872] R' 是 C_1-C_6 烷基;

[0873] R^1 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,且其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0874] R^2 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0875] R^3 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0876] R^4 是 H、卤素、CN 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;

[0877] R^6 是卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0878] R^7 是卤素、CN 或 $-X-R^X$;

[0879] X 是键或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1-C_6 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换;且

[0880] R^X 不存在,或为 H 或 C_3-C_8 脂环族基团,其中所述 C_3-C_8 脂环族基团的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 -O- 置换,且所述 C_3-C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的

取代基取代。

[0881] 在一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 Y 是 C。在另一个实施方案中,Y 是 N。

[0882] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 m 为 0。在另一个实施方案中,m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中,m 为 1。在另一个实施方案中,m 为 2。在另一个实施方案中,m 为 3。在另一个实施方案中,m 为 4。在另一个实施方案中,m 为 5。

[0883] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是键,且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是卤素。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 CN。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中,W 是键,且 R^W是 OCF₃。

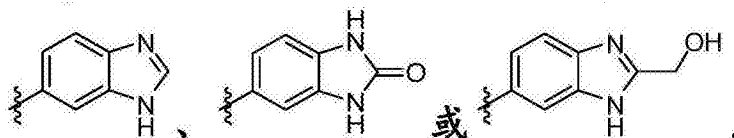
[0884] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中,W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中,W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换;且 R^W不存在。在另一个实施方案中,W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 O- 异丙基。在另一个实施方案中,W 是 OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。在另一个实施方案中,W 是 OCH₂CH₂OCH₃、CH₂OH、OC(CH₃)₃或 CH₂CH₂OCH₃。

[0885] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆烷基,其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -CO- 置换,且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H、OH、NH₂或 NHR'。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 H。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 OH。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中,W 是 C₁烷基,其中所述 C₁烷基的一个 CH₂单元被 -SO₂- 置换,且 R^W是 NHR'。

[0886] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 W 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的最多两个不相邻 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₂ 烷基的一个 CH₂ 单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C₂ 烷基,其中所述 C₁ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -CO- 或 -SO₂- 置换,且 R^W 不存在。

[0887] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 A₁ 及 A₂ 连同 WR^W 一起选自:

[0888]



[0889] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹ 是 H。在另一个实施方案中, R¹ 是卤素。在另一个实施方案中, R¹ 是 CN。在另一个实施方案中, R¹ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R¹ 是 CF₃。

[0890] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R² 是 H。在另一个实施方案中, R² 是卤素。在另一个实施方案中, R² 是 Cl。在另一个实施方案中, R² 是 F。在另一个实施方案中, R² 是 CN。在另一个实施方案中, R² 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R² 是 CF₃。在另一个实施方案中, R² 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R² 是 OCF₃。在另一个实施方案中, R² 是 F、Cl、CN、CF₃ 或 OCF₃。

[0891] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R³ 是 H。在另一个实施方案中, R³ 是卤素。在另一个实施方案中, R³ 是 Cl。在另一个实施方案中, R³ 是 F。在另一个实施方案中, R³ 是 CN。在另一个实施方案中, R³ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³ 是叔丁基。在另一个实施方案中, R³ 是 CF₃。在另一个实施方案中, R³ 是 CF₂CF₃。

[0892] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R⁴ 是 H。在另一个实施方案中, R⁴ 是卤素。在另一个实施方案中, R⁴ 是 CN。在另一个实施方案中, R⁴ 是 C₁-C₆ 烷基,其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴ 是 CF₃。

[0893] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 是 H。

[0894] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义, R⁶ 是卤素。在另一个实施方案中, R⁶ 是 Cl。在另一个实施方案中, R⁶ 是 F。在另一个实施方案中, R⁶ 是 CN。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^X。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^X, 其中 R^X 不存在。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^X, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁶ 是 CH₃。在另一个实施方案中, R⁶ 是 -X-R^X, 其中 R^X 不存在, 且 X 是 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的一个 CH₂ 单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁶ 是 OCH₃。

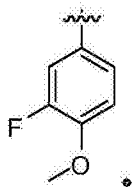
[0895] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是卤素。在另一个实施方案中, R^7 是 Cl。在另一个实施方案中, R^7 是 F。在另一个实施方案中, R^7 是 CN。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^7 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或异丙基。在另一个实施方案中, R^7 是 CF_3 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的两个不相邻 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 R^x 不存在,且 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换。在另一个实施方案中, R^7 是 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一个实施方案中, R^7 是 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

[0896] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物,其中 R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是键,且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团,且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是键,且 R^x 是环丙基。

[0897] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中 R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代,其中所述 C_1 - C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换,且 R^x 是 C_3 - C_8 脂环族基团,且所述 C_3 - C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$,其中 X 是 OCH_2 ,且 R^x 是环丙基。

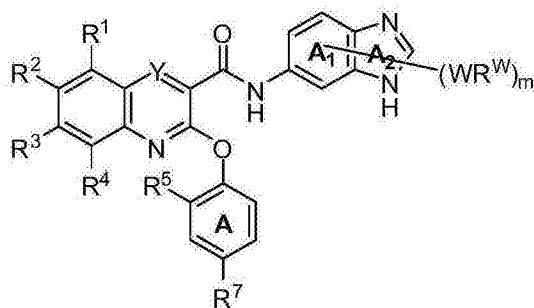
[0898] 在另一个实施方案中,本发明特征为式 I-F-3 化合物及伴随的定义,其中环 A 选自:

[0899]



[0900] 另一方面,本发明提供式 I-F-4 化合物:

[0901]



I-F-4

[0902] 或其药学上可接受的盐,

[0903] 其中,每次出现时独立地:

[0904] Y 是 C 或 N；

[0905] m 是包括 0 和 5 在内的 0 至 5 的整数；

[0906] W 是键或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；

[0907] R^W不存在, 或为 H、卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃或具有 0 个至 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元至 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环；

[0908] R' 是 C₁-C₆烷基；

[0909] R¹是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 且其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0910] R²是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0911] R³是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0912] R⁴是 H、卤素、CN 或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；

[0913] R⁵是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0914] R⁷是卤素、CN 或 -X-R^X；

[0915] X 是键或 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换；且

[0916] R^X不存在, 或为 H 或 C₃-C₈脂环族基团, 其中所述 C₃-C₈脂环族基团的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O- 置换, 且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。

[0917] 在一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 Y 是 C。在另一个实施方案中, Y 是 N。

[0918] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 m 为 0。在另一个实施方案中, m 为 1 至 5 的整数。在另一个实施方案中, m 为 1。在另一个实施方案中, m 为 2。在另一个实施方案中, m 为 3。在另一个实施方案中, m 为 4。在另一个实施方案中, m 为 5。

[0919] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 W 是键, 且 R^W是卤素、OH、NH₂、NHR'、NO₂、CN、CF₃或 OCF₃。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是卤素。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 OH。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 NH₂。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 NHR'。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 CN。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 CF₃。在另一个实施方案中, W 是键, 且 R^W是 OCF₃。

[0920] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, W 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的最多两个不相邻 CH₂单元可被 -O-、-CO-、-S-、-SO- 或 -SO₂- 置换；且 R^W不存在。在另一个实施方案中, W 是 OCH₃、OCH₂CH₃、

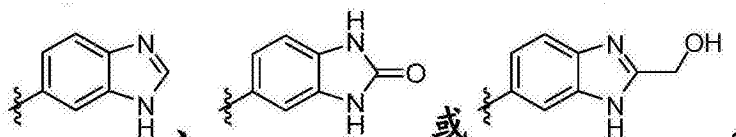
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 O- 异丙基。在另一个实施方案中, W 是 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。在另一个实施方案中, W 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CH_2OH 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0921] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 NHR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 或 OCF_3 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 置换, 且 R^{W} 是 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 、 OH 、 NH_2 或 NHR' 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 H 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 OH 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 NH_2 。在另一个实施方案中, W 是 C_1 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 是 NHR' 。

[0922] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 W 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的最多两个不相邻 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_2 烷基的一个 CH_2 单元可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。在另一个实施方案中, W 是 C_2 烷基, 其中所述 C_1 烷基的一个 CH_2 单元被 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换, 且 R^{W} 不存在。

[0923] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 A_1 及 A_2 连同 WR^{W} 一起选自:

[0924]



[0925] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^1 是 H 。在另一个实施方案中, R^1 是卤素。在另一个实施方案中, R^1 是 CN 。在另一个实施方案中, R^1 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R^1 是 CF_3 。

[0926] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R^2 是 H 。在另一个实施方案中, R^2 是卤素。在另一个实施方案中, R^2 是 Cl 。在另一个实施方案中, R^2 是 F 。在另一个实施方案中, R^2 是 CN 。在另一个实施方案中, R^2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述

C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R²是 CF₃。在另一个实施方案中, R²是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R²是 OCF₃。在另一个实施方案中, R²是 F、Cl、CN、CF₃或 OCF₃。

[0927] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R³是 H。在另一个实施方案中, R³是卤素。在另一个实施方案中, R³是 Cl。在另一个实施方案中, R³是 F。在另一个实施方案中, R³是 CN。在另一个实施方案中, R³是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R³是叔丁基。在另一个实施方案中, R³是 CF₃。在另一个实施方案中, R³是 CF₂CF₃。

[0928] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R⁴是 H。在另一个实施方案中, R⁴是卤素。在另一个实施方案中, R⁴是 CN。在另一个实施方案中, R⁴是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁴是 CF₃。

[0929] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R¹、R²、R³及 R⁴是 H。

[0930] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R⁵是卤素。在另一个实施方案中, R⁵是 Cl。在另一个实施方案中, R⁵是 F。在另一个实施方案中, R⁵是 CN。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁵是 CH₃。在另一个实施方案中, R⁵是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁵是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或 OCH(CH₃)₂。在另一个实施方案中, R⁵是 OCH₃。在另一个实施方案中, R⁵是 CH₂OH。在另一个实施方案中, R⁵是 OCF₃。在另一个实施方案中, R⁵是 OCHF₂。

[0931] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷是 H。在另一个实施方案中, R⁷是卤素。在另一个实施方案中, R⁷是 Cl。在另一个实施方案中, R⁷是 F。在另一个实施方案中, R⁷是 CN。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代。在另一个实施方案中, R⁷是 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或异丙基。在另一个实施方案中, R⁷是 CF₃。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的两个不相邻 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷是 OCH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 R^x不存在, 且 X 是 C₁-C₆烷基, 其中所述 C₁-C₆烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C₁-C₆烷基的一个 CH₂单元被 -O- 置换。在另一个实施方案中, R⁷是 OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、CH₂CH₂OCH₃。在另一个实施方案中, R⁷是 OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或 OCHF₂。

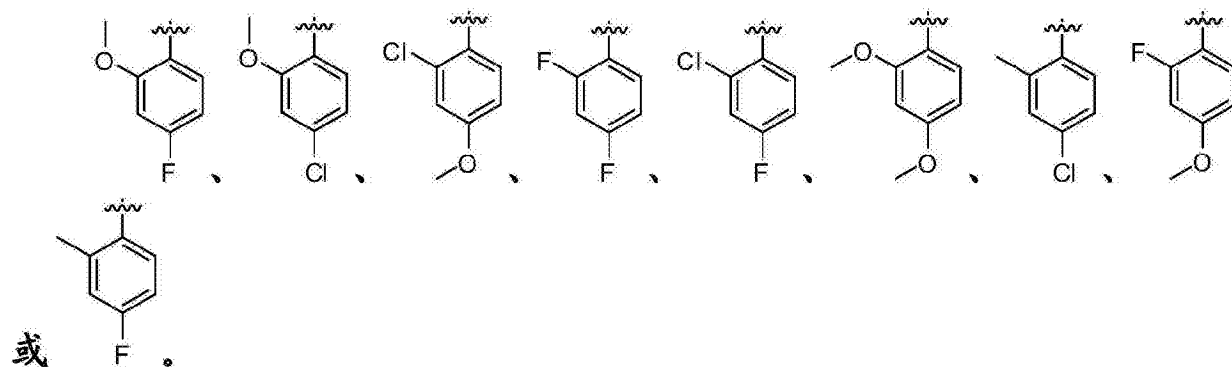
[0932] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物, 其中 R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x是 C₃-C₈脂环族基团, 且所述 C₃-C₈脂环族基团被 0 个至 3 个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R⁷是 -X-R^x, 其中 X 是键, 且 R^x是环丙基。

[0933] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中 R⁷

是 $-X-R^x$, 其中 X 是 C_1-C_6 烷基, 其中所述 C_1-C_6 烷基被 0 个至 6 个卤素取代, 其中所述 C_1-C_6 烷基的一个 CH_2 单元被 $-O-$ 置换, 且 R^x 是 C_3-C_8 脂环族基团, 且所述 C_3-C_8 脂环族基团被最多 0 个至 3 个选自卤素及 C_1-C_4 烷基的取代基取代。在另一个实施方案中, R^7 是 $-X-R^x$, 其中 X 是 OCH_2 , 且 R^x 是环丙基。

[0934] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I-F-4 化合物及伴随的定义, 其中环 A 选自:

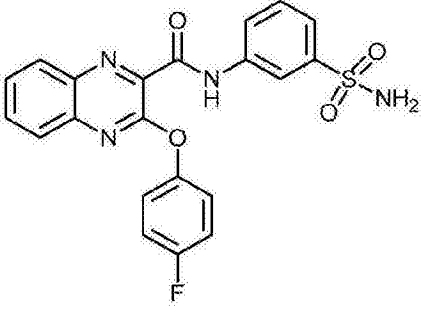
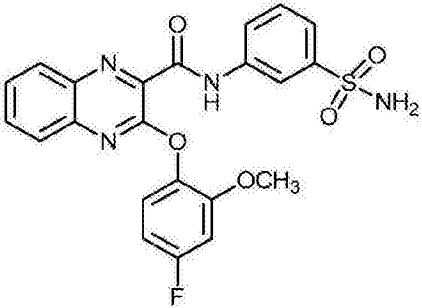
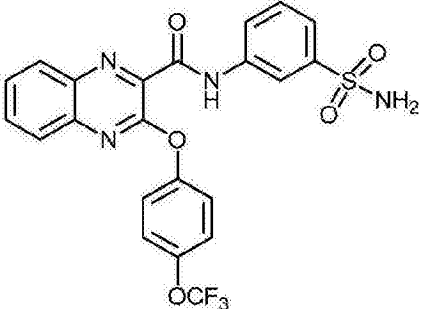
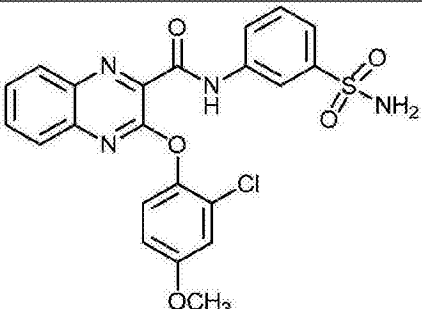
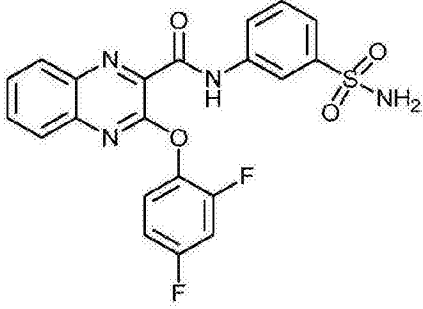
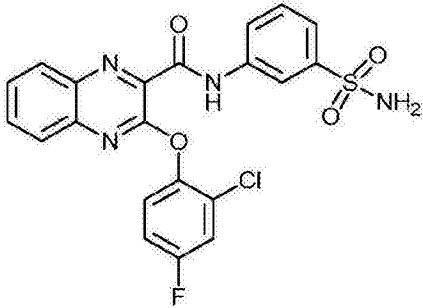
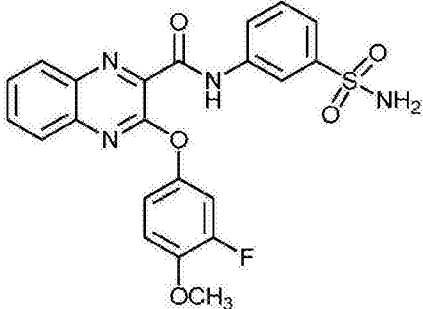
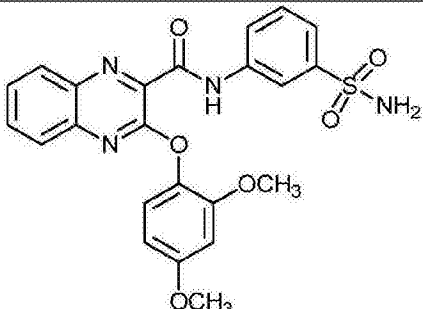
[0935]



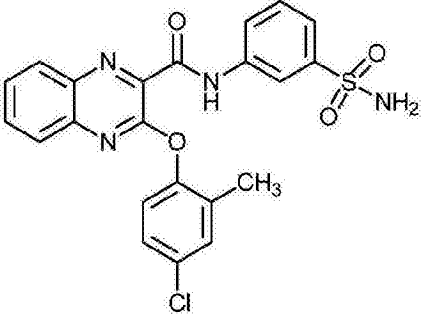
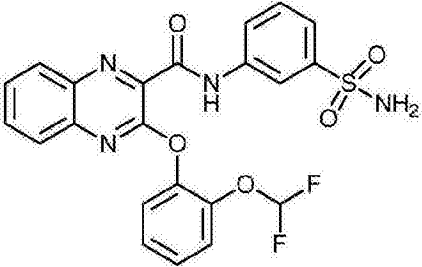
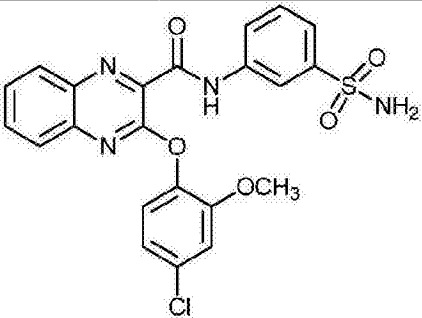
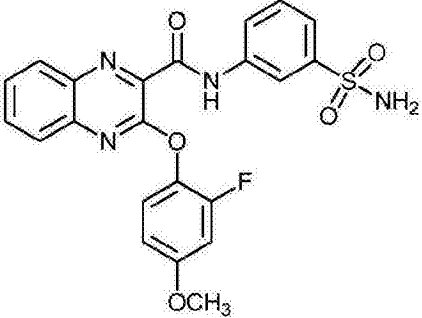
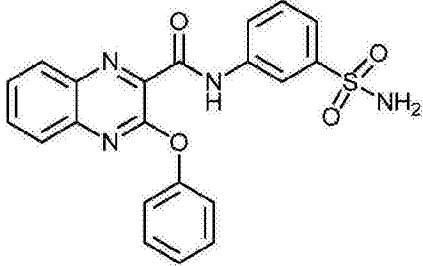
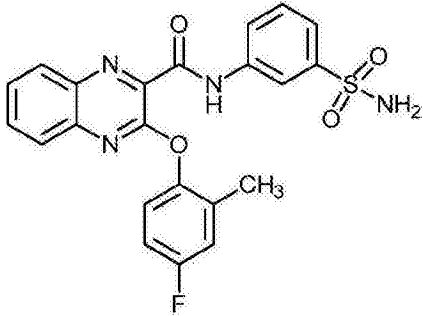
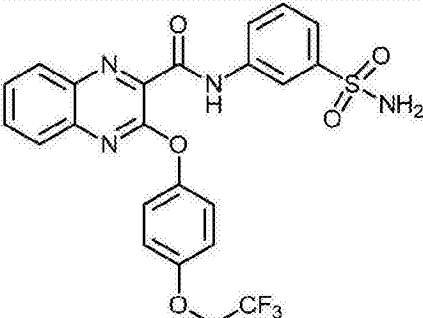
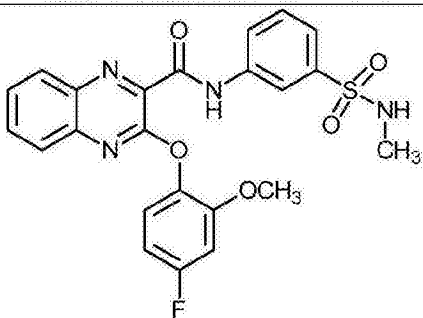
[0936] 在另一个实施方案中, 本发明特征为式 I 或 I' 的化合物, 其中该化合物或其药学上可接受的盐选自表 1。使用 Cambridge Soft/Chem Office 2010 的 12.0 版 ChemBioDrawUltra 生成表 1 中的化合物名称。

[0937] 表 1 化合物编号、结构及化学名称

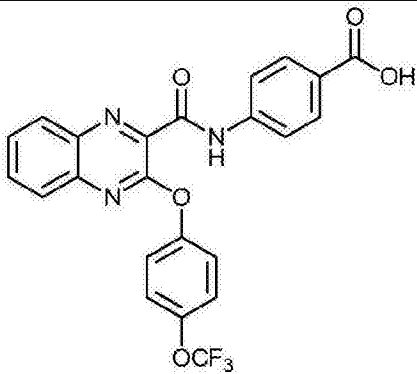
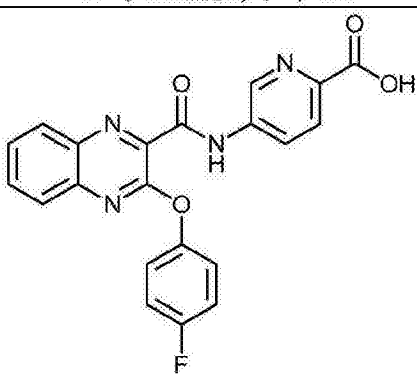
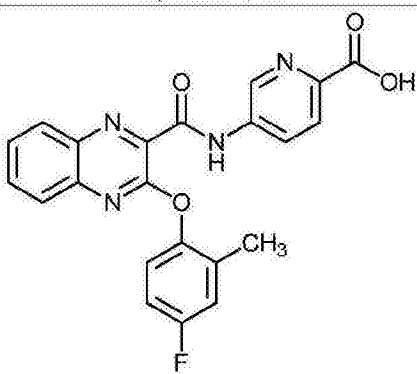
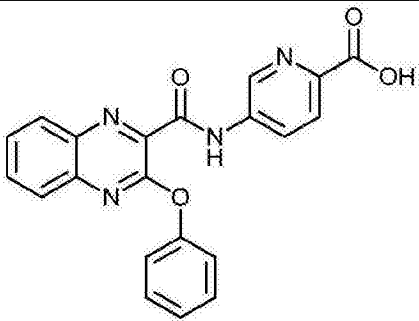
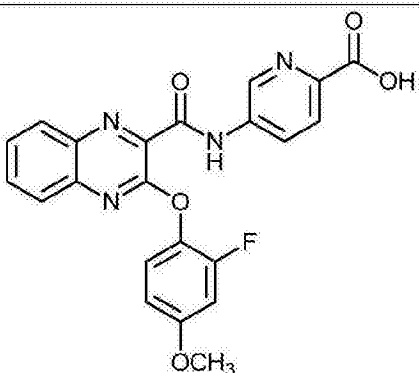
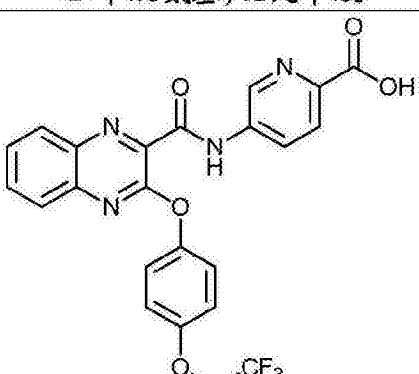
[0938]

1	 3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺
2	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
3	 N-(3-氨基磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
4	 3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
5	 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
6	 3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
7	 3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
8	 3-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

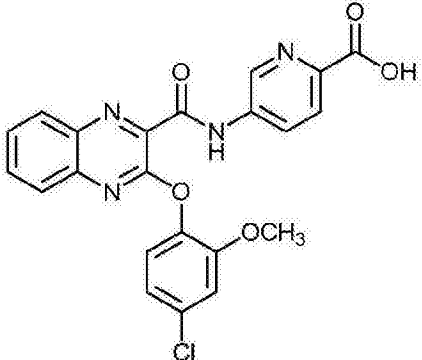
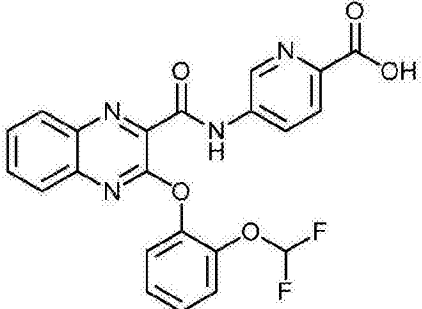
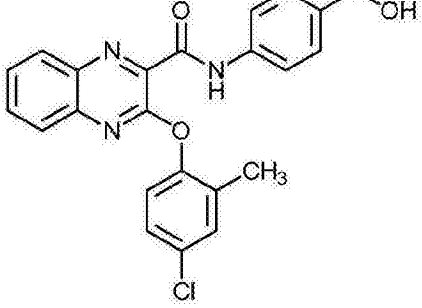
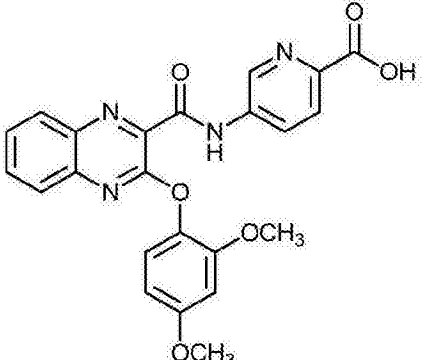
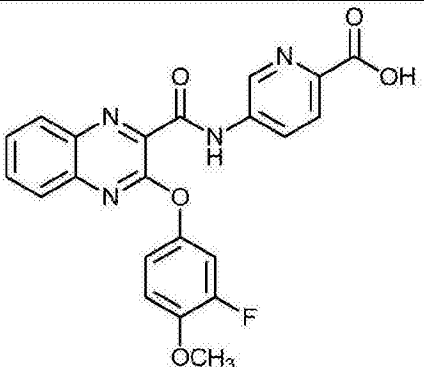
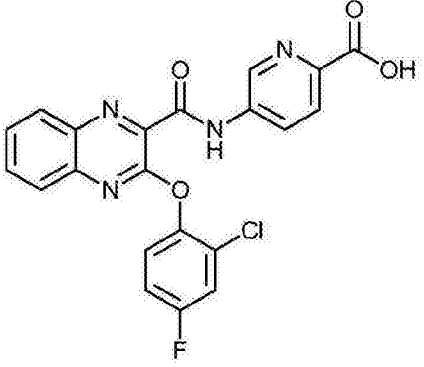
[0939]

9	 3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
10	 3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
11	 3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
12	 3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
13	 3-苯氧基-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
14	 3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
15	 N-(3-氨基磺酰基苯基)-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
16	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

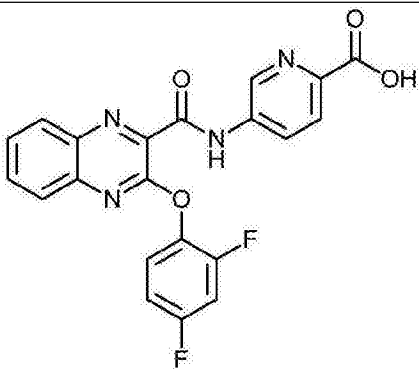
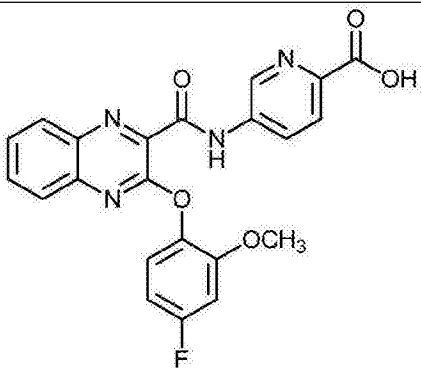
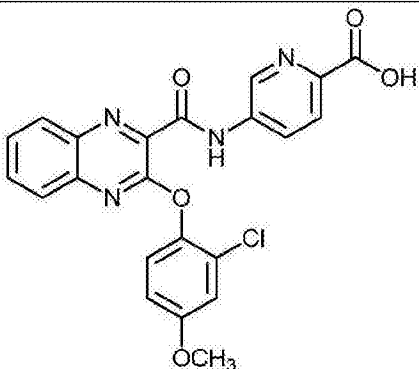
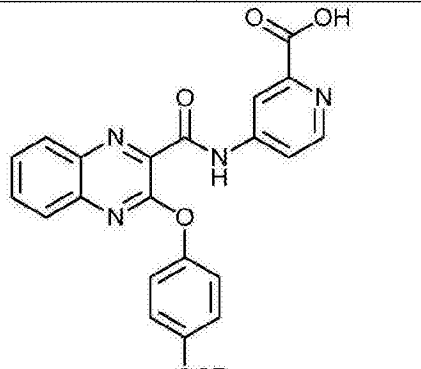
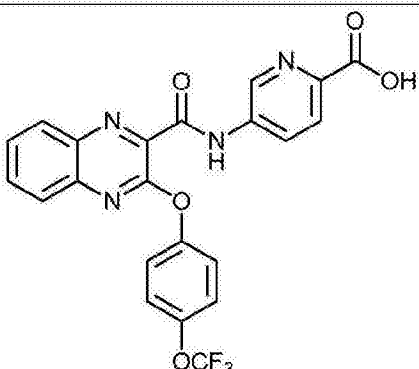
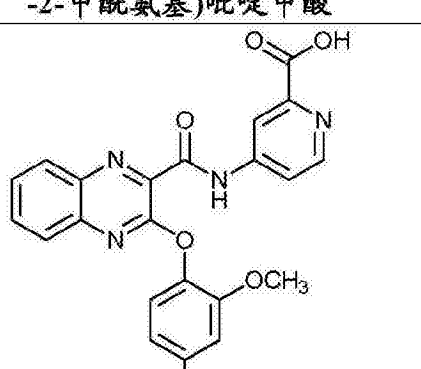
[0940]

17	 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)苯甲酸
18	 5-(3-(4-氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
19	 5-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
20	 5-(3-苯氧基喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
21	 5-(3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
22	 5-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸

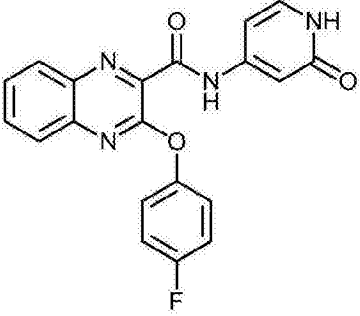
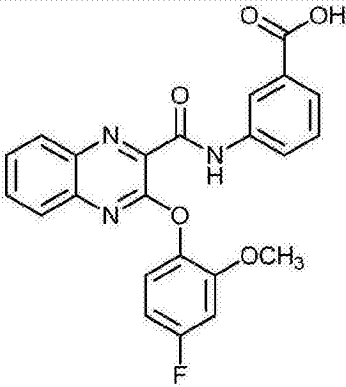
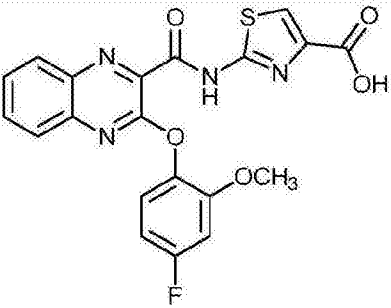
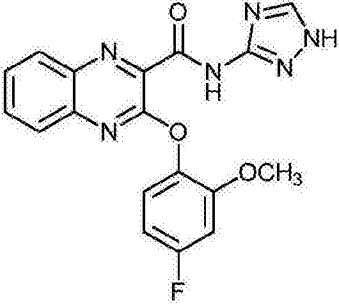
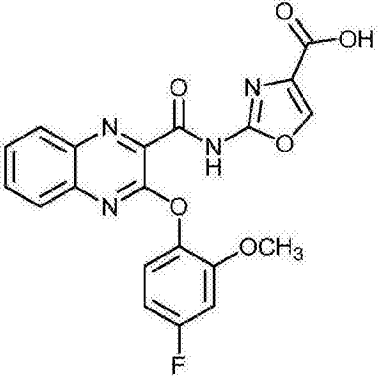
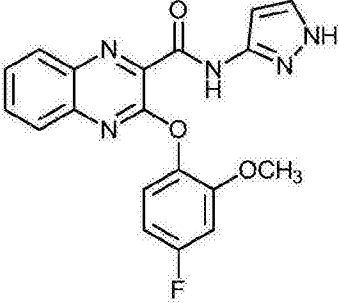
[0941]

23	 5-(3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
24	 5-(3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
25	 5-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
26	 5-(3-(2,4-二甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
27	 5-(3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸
28	 5-(3-(2-氯-4-氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸

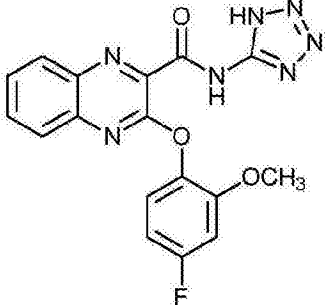
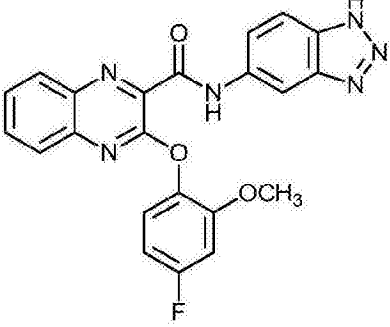
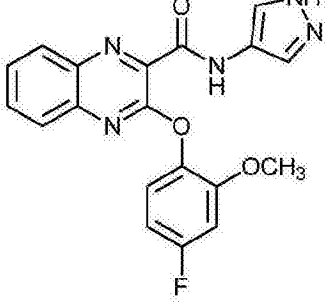
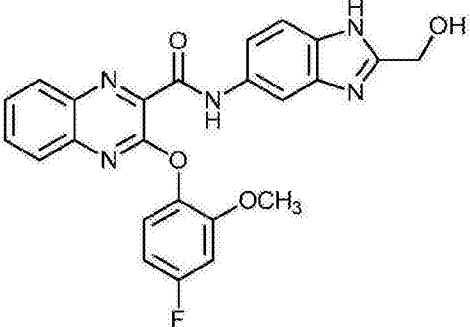
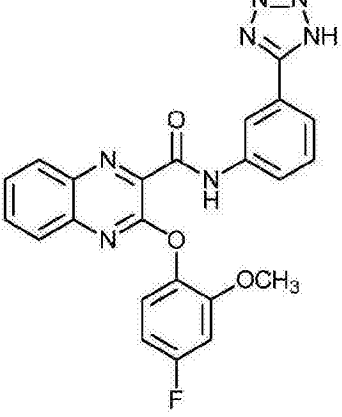
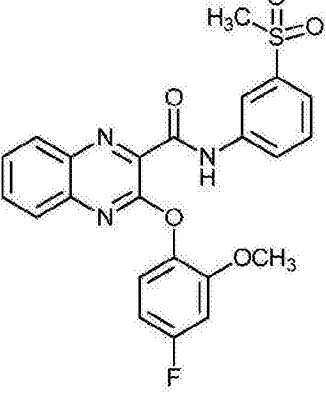
[0942]

29	 5-(3-(2,4-二氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰 氨基)吡啶甲酸	32	 5-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉 -2-甲酰氨基)吡啶甲酸
30	 5-(3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉 -2-甲酰氨基)吡啶甲酸	33	 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉 -2-甲酰氨基)吡啶甲酸
31	 5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉 -2-甲酰氨基)吡啶甲酸	34	 4-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉 -2-甲酰氨基)吡啶甲酸

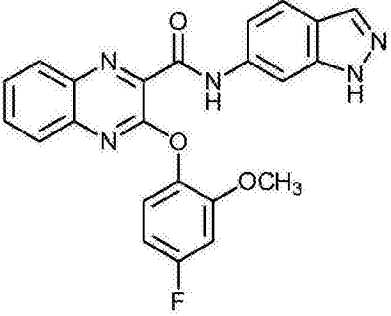
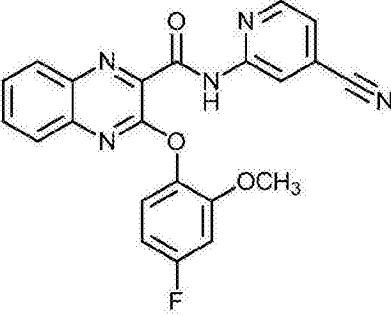
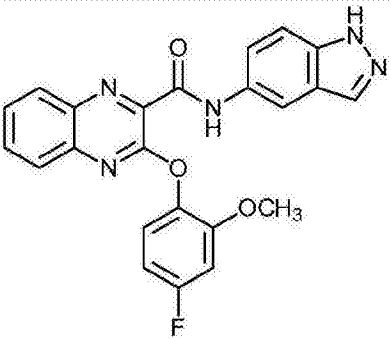
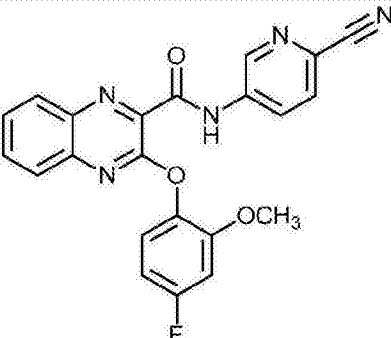
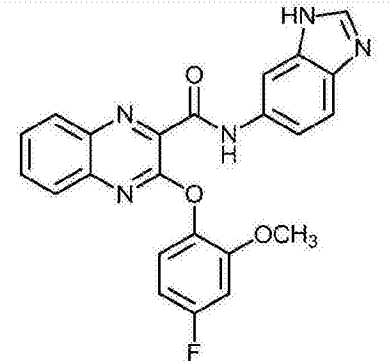
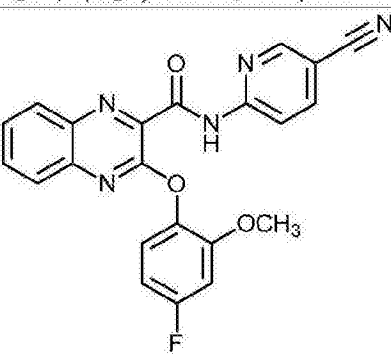
[0943]

35	 3-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺
36	 3-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)苯甲酸
37	 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)噻唑-4-甲酸
38	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺
39	 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)噻唑-4-甲酸
40	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺

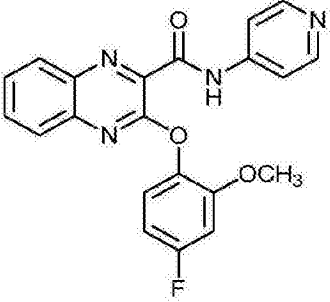
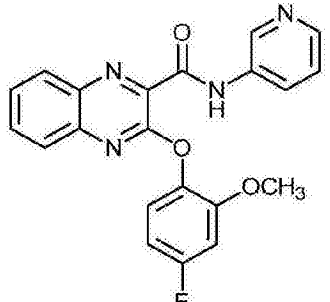
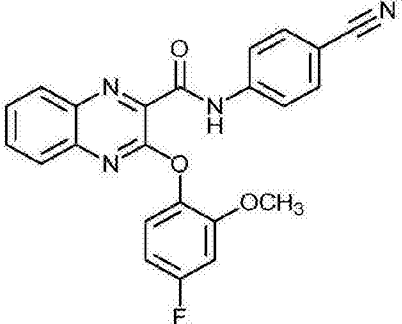
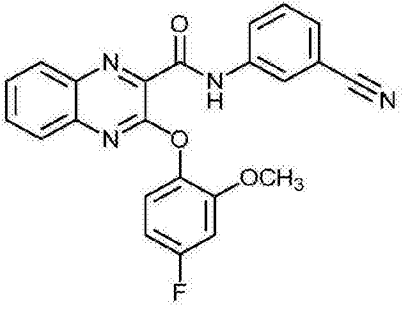
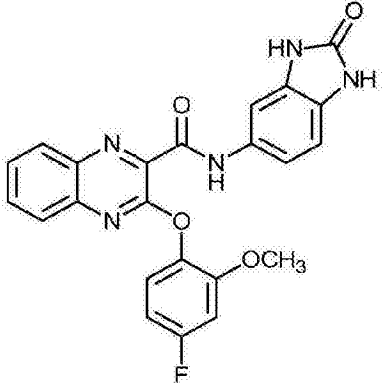
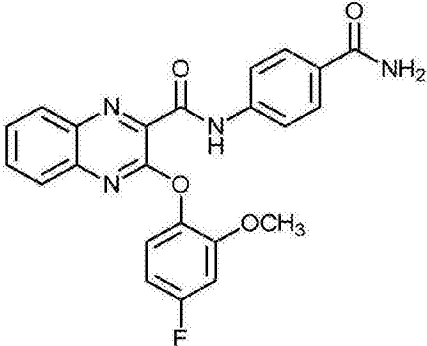
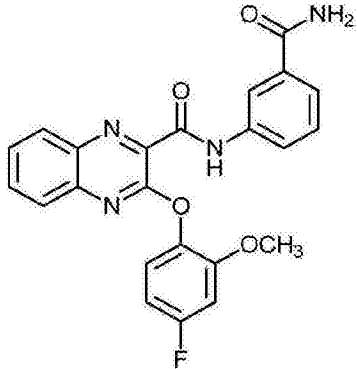
[0944]

41	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-四唑-5-基)喹啉-2-甲酰胺
42	 N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺
43	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡唑-4-基)喹啉-2-甲酰胺
44	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹啉-2-甲酰胺
45	 N-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺
46	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

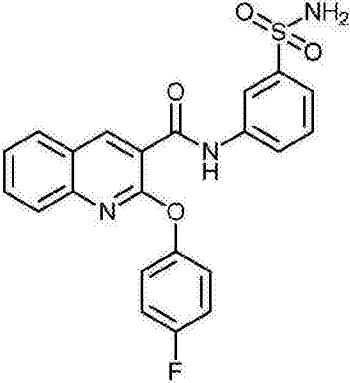
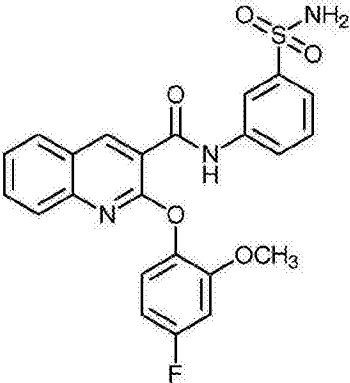
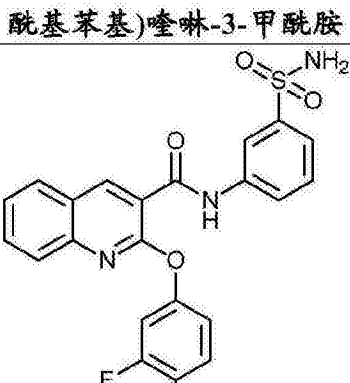
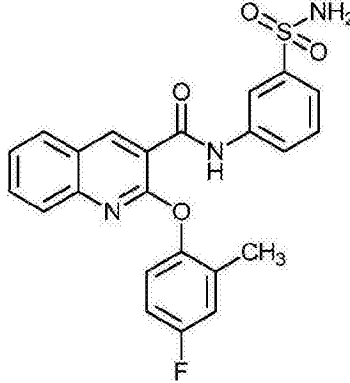
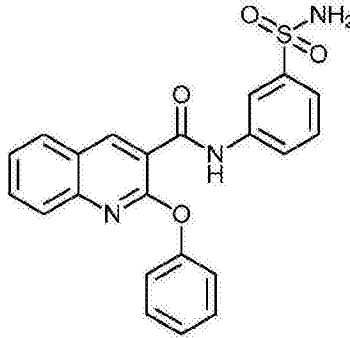
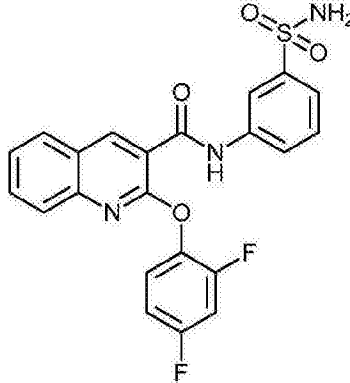
[0945]

47	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-咪唑-6-基)喹喔啉-2-甲酰胺
50	 N-(4-氰基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
48	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺
51	 N-(6-氰基吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
49	 N-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
52	 N-(5-氰基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺

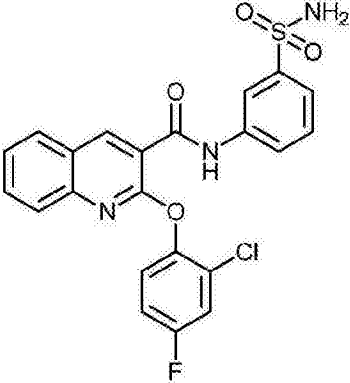
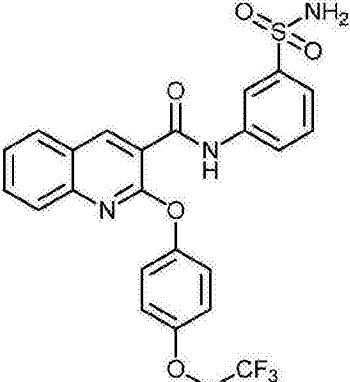
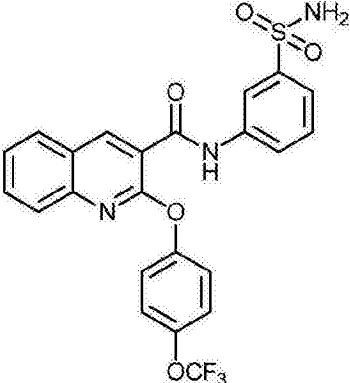
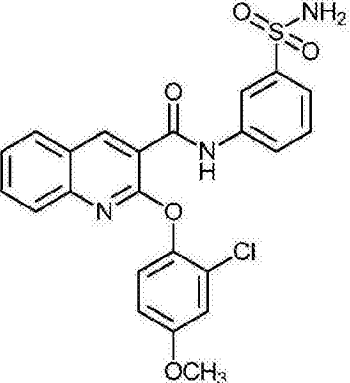
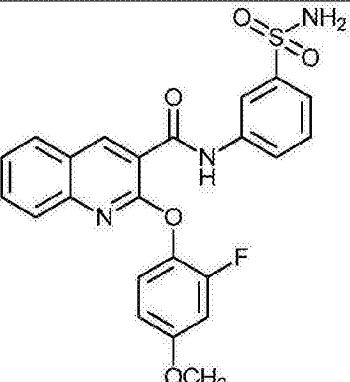
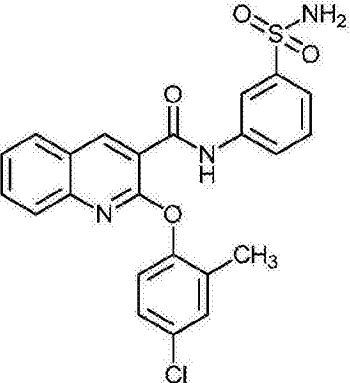
[0946]

53	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺
54	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺
55	 N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
56	 N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
57	 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺
58	 N-(4-氨基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺
59	 N-(3-氨基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺

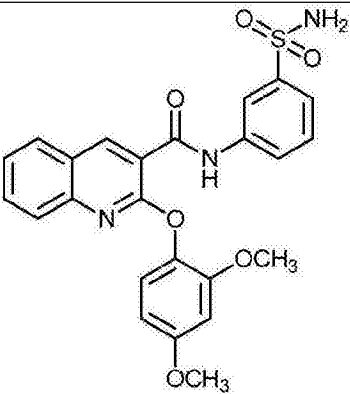
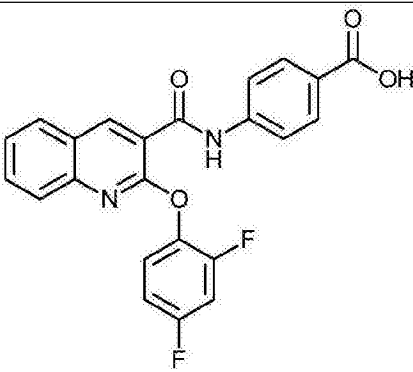
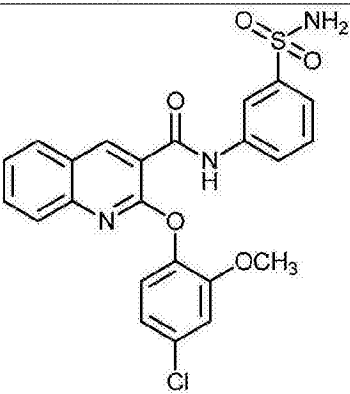
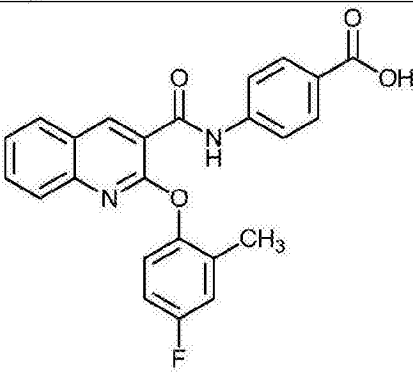
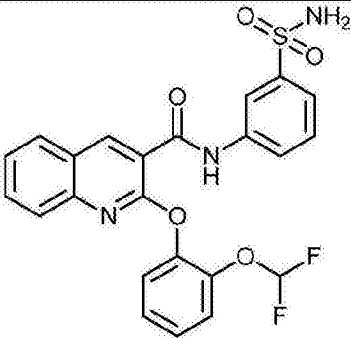
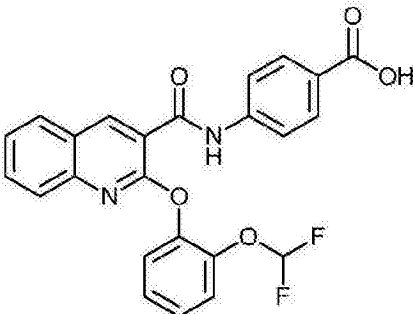
[0947]

60	 2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
61	 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
62	 2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
63	 2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
64	 2-苯氧基-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
65	 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0948]

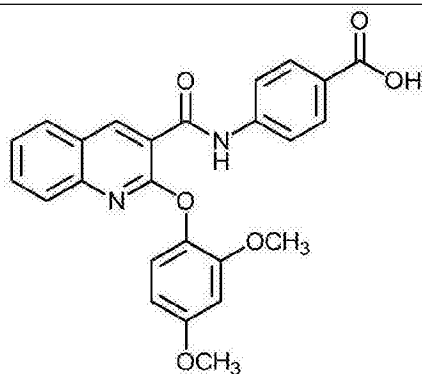
66	 2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
67	 N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺
68	 N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺
69	 2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
70	 2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺
71	 2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0949]

72	 2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	75	 4-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸
73	 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	76	 4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸
74	 2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	77	 4-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸

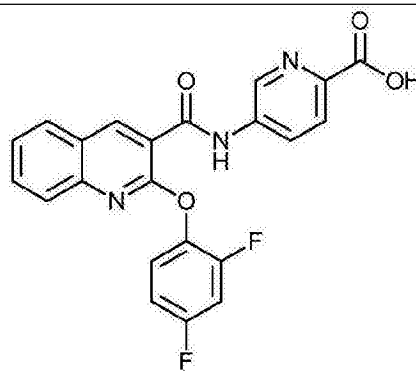
[0950]

78



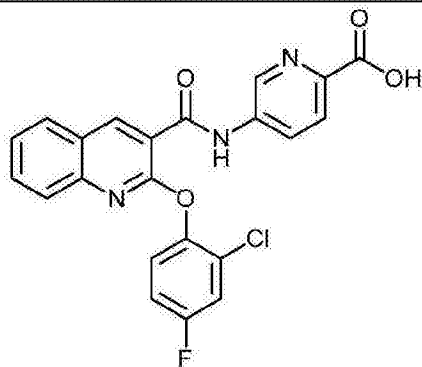
4-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸

80



5-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)吡啶甲酸

79



5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)吡啶甲酸

[0951] 在一个实施方案中,所述化合物是 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹啉-2-甲酰胺。

[0952] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺。

[0953] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺。

[0954] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺。

[0955] 在另一个实施方案中,所述化合物是 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸。

[0956] 在另一个实施方案中,所述化合物是 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺。

[0957] 在另一个实施方案中,所述化合物是 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺。

[0958] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺。

[0959] 在另一个实施方案中,所述化合物是 N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺。

[0960] 在另一个实施方案中,所述化合物是 N-(3- 氨磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0961] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(4- 氯-2- 甲基苯氧基)-N-(3- 氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0962] 在另一个实施方案中,所述化合物是 5-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰氨基) 吡啶甲酸。

[0963] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(4- 氟-2- 甲氧基苯氧基)-N-(2- 氧代-2,3- 二氢-1H- 苯并[d] 咪唑-5- 基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0964] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(4- 氟-2- 甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4- 基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0965] 在另一个实施方案中,所述化合物是 3-(4- 氟苯氧基)-N-(3- 氨磺酰基苯基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0966] 在另一个实施方案中,所述化合物是 N-(3- 氰基苯基)-3-(4- 氟-2- 甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0967] 在另一个实施方案中,所述化合物是 N-(4- 氨甲酰基苯基)-3-(4- 氟-2- 甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0968] 在另一个实施方案中,所述化合物是 4-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰氨基) 苯甲酸。

[0969] 在另一个实施方案中,所述化合物是 N-(4- 氰基苯基)-3-(4- 氟-2- 甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2- 甲酰胺。

[0970] 盐、组合物、用途、制剂、给药及其他药剂

[0971] 药学上可接受的盐及组合物

[0972] 如本申请中所论述,本发明提供化合物,它们是电压门控钠通道的抑制剂,且因此本发明化合物可用于治疗包括(但不限于)以下的疾病、病症及病状:慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐。因此,在本发明的另一方面中,提供药学上可接受的组合物,其中该组合物包含本文所阐述的任一化合物,且任选包含药学上可接受的载体、助剂或媒介物。在某些实施方案中,该组合物任选进一步包含一种或多种其他治疗剂。

[0973] 亦应了解,某些本发明化合物可以用于治疗的游离形式存在,或若适当以其药学上可接受的衍生物形式存在。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括(但不限于)药学上可接受的盐、酯、该酯的盐或任一在向有需要的受试者给予后能够直接或间接提供如本文原本所阐述的化合物或其代谢物或残余物的其他加合物或衍生物。

[0974] 本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适于与人类及低等动物组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应及诸如此类且与合理益处/风险比相称的那些盐。“药学上可接受的盐”意指本发明化合物的任一如下无毒盐或酯盐:其在向接受者给予后能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物。本文所使用的术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物亦是电压门控钠通道的抑制剂。

[0975] 药学上可接受的盐为本技术领域内所熟知。例如, S.M.Berge 等人在

J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细阐述药学上可接受的盐,通过引用方式将该文献并入本申请中。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适宜无机及有机酸及碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及过氯酸)或与有机酸(例如,乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本技术领域内所用的其他方法(例如,离子交换)与氨基形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、胶质酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐及诸如此类。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐及 $N^+(C_1-4\text{烷基})_4$ 盐。本发明亦预期本文所揭示化合物的任一碱性含氮基团的季铵化。可通过该季铵化获得水或油可溶性或可分散性产物。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐及诸如此类。若适当,其他药学上可接受的盐包含无毒铵、季铵及胺阳离子,其使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根等抗衡离子来形成。

[0976] 如本申请中所阐述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或媒介物,如本申请中所使用,其包括适于所期望特定剂型的任一种及所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散液或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体黏合剂、润滑剂及诸如此类。Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版, E. W. Martin (Mack Publishing 公司, Easton, Pa., 1980) 揭示用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及制备它的已知技术。任一常规载体介质的使用均涵盖于本发明范围内,但若该常规载体介质与本发明化合物不兼容则属例外,例如产生任何不期望的生物效应或另外以有害方式与药学上可接受的组合物中的任何其他组分相互作用。一些可用作药学上可接受的载体的材料的实例包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如,人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如,磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁)、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖(例如,乳糖、葡萄糖及蔗糖);淀粉,例如玉米淀粉及马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂及栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油及大豆油;二醇;例如丙二醇或聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯及月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁及氢氧化铝;海藻酸;无致热源的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇及磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒兼容性润滑剂(例如,月桂基硫酸钠及硬脂酸镁),且根据配制人员的判断,该组合物中亦可存在着色剂、释放剂、涂覆剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂。

[0977] 另一方面,本发明特征为包含本发明化合物及药学上可接受的载体的药物组合

物。

[0978] 另一方面,本发明特征为包含治疗有效量的式 I 化合物的化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物的药物组合物。

[0979] 化合物及药学上可接受的盐及组合物的用途

[0980] 另一方面,本发明特征为抑制受试者的电压门控钠通道的方法,其包括向受试者给予式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。另一方面,电压门控钠通道是 Nav1.8。

[0981] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重性的方法,其包括给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0982] 另一方面,本发明特征为治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重性的方法,其包括给予有效量的式 I 化合物的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0983] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的肠痛或减轻其严重性的方法,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩 (Crohn' s) 病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[0984] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的神经病性疼痛或减轻其严重性的方法,其中神经病性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤;外伤性神经瘤;莫顿氏 (Morton' s) 神经瘤;神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合征、神经根痛、坐骨神经痛;神经撕脱伤、臂神经丛撕脱伤;复杂性区域疼痛综合征、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛;脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛。

[0985] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重性的方法,其中肌肉骨骼疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0986] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的自发性疼痛或减轻其严重性的方法,其中自发性疼痛包含纤维肌痛。

[0987] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重性的方法,其包括给予有效量的式 I 化合物的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,且在利用该化合物或药物组合物治疗的同时、之前或之后给予一种或多种其他治疗剂。

[0988] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的肠痛或减轻其严重性的方法,其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛,其中该方法包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0989] 又一方面,本发明特征为治疗受试者的神经病性疼痛或减轻其严重性的方法,其中神经病性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤、外伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤;

神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合征、神经根痛、坐骨神经痛；神经撕除伤、臂神经丛撕脱伤；复杂性区域疼痛综合征、药物治疗引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛；脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛，其中该方法包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0990] 又一方面，本发明特征为治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重性的方法，其中肌肉骨骼疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛或牙痛，其中该方法包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0991] 又一方面，本发明特征为治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的方法，其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴痛，其中该方法包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0992] 又一方面，本发明特征为治疗受试者的自发性疼痛或减轻其严重性的方法，其中自发性疼痛包含纤维肌痛，其中该方法包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0993] 又一方面，本发明特征为其中利用在利用有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物治疗的同时、在之前或在之后给予的一种或多种其他治疗剂治疗受试者的方法。

[0994] 另一方面，本发明特征为抑制受试者的电压门控钠通道的方法，其包括向受试者给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。另一方面，电压门控钠通道是 Nav1.8。

[0995] 另一方面，本发明特征为抑制生物样品的电压门控钠通道的方法，其包括使生物样品与有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物接触。另一方面，电压门控钠通道是 Nav1.8。

[0996] 另一方面，本发明特征为治疗受试者的以下疼痛或减轻其严重性的方法：急性疼痛、慢性疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、头痛群、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般性神经痛、癫痫、癫痫病状、神经变性病、精神病症、焦虑症、抑郁症、双极性情感病症、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌病症、运动失调、多发性硬化症、刺激性肠综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、激痛、顽固性疼痛、感觉接受性疼痛、突发性疼痛、外科手术后疼痛、癌症疼痛、中风、大脑局部缺血、外伤性脑损伤、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、压力引起的心绞痛、运动引起的心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠蠕动，其包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0997] 另一方面，本发明特征为治疗受试者的以下疼痛或减轻其严重性的方法：股骨癌症疼痛；非恶性慢性骨痛；类风湿性关节炎；骨关节炎；脊椎狭窄；神经病变下背痛；筋膜疼痛综合征；纤维肌痛；颞颥关节疼痛；慢性内脏痛、腹痛；胰脏疼痛；IBS 疼痛；慢性及急性头痛；偏头痛；紧张性头痛、头痛群；慢性及急性神经病性疼痛、疱疹后神经痛；糖尿病神经病变；HIV 相关性神经病变；三叉神经痛；夏马杜三氏神经病变；遗传性感觉神经病变；外周神经损伤；痛性神经瘤；异位近端及远程放电；神经根病变；化学疗法引起的神经病性疼痛；放射疗法引起的神经病性疼痛；乳房切除术后疼痛；中枢性疼痛；脊髓损伤疼痛；中

风后疼痛；丘脑疼痛；复杂性区域疼痛综合征；幻觉痛；顽固性疼痛；急性疼痛、急性手术后疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；关节疼痛；机械性下背痛；颈痛；肌腱炎；损伤/运动疼痛；急性内脏痛；肾盂肾炎；阑尾炎；胆囊炎；肠阻塞；疝；胸痛、心痛；骨盆痛、肾绞痛、急性产科疼痛、阵痛；剖腹产术疼痛；急性炎性、烧伤及外伤疼痛；急性间歇性疼痛、子宫内膜组织异位症；急性带状疱疹疼痛；镰状细胞贫血症；急性胰腺炎；突发性疼痛；颌面疼痛，包括鼻窦炎疼痛、牙痛；多发性硬化症（MS）疼痛；抑郁症疼痛；麻疯病疼痛；贝塞特氏（Behcet's）病疼痛；痛性肥胖症；静脉炎疼痛；格巴二氏（Guillain-Barre）疼痛；下肢疼痛足趾运动症；黑格隆德氏（Haglund）综合征；肢端红痛症疼痛；法布瑞氏（Fabry's）病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁；膀胱机能亢进；膀胱疼痛综合征；间质性膀胱炎（IC）；前列腺炎；I 型及 II 型复杂性区域疼痛综合征（CRPS）；广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛引起的疼痛，其包含给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0998] 另一方面，本发明特征为治疗受试者的神经病性疼痛或减轻其严重性的方法，其包括给予有效量的式 I 化合物的化合物、其药学上可接受的盐或药物组合物。一方面，神经病性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤、外伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤、神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂神经丛撕脱、复杂性区域疼痛综合征、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛。

[0999] 药物制造

[1000] 一方面，本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于抑制电压门控钠通道的药物的用途。另一方面，电压门控钠通道是 Nav1.8。

[1001] 又一方面，本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的以下疼痛或减轻其严重性的药物的用途：慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐。

[1002] 又一方面，本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的肠痛或减轻其严重性的药物的用途，其中肠痛包含炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

[1003] 又一方面，本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的神经病性疼痛或减轻其严重性的药物的用途，其中神经病性疼痛包含疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤、外伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤；神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合征、神经根痛、坐骨神经痛；神经撕脱伤、臂神经丛撕脱伤；复杂性区域疼痛综合征、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛；脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛。

[1004] 又一方面，本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重性的药物的用途，其中肌肉骨骼疼痛包含骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛或牙痛。

[1005] 又一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重性的药物的用途,其中炎性疼痛包含类风湿性关节炎疼痛或外阴痛。

[1006] 又一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗受试者的自发性疼痛或减轻其严重性的药物的用途,其中自发性疼痛包含纤维肌痛。

[1007] 又一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造与一种或多种在利用该化合物或药物组合物治疗的同时、之前或之后给予的其他治疗剂组合的药物的用途。

[1008] 另一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗以下疼痛或减轻其严重性的药物的用途:急性疼痛、慢性疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、关节炎、偏头痛、头痛群、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般性神经痛、癫痫、癫痫状态、神经变性病、精神病症、焦虑症、抑郁症、双极性情感病症、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌病症、运动失调、多发性硬化症、刺激性肠综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、激痛、顽固性疼痛、感觉接受性疼痛、突发性疼痛、外科手术后疼痛、癌症疼痛、中风、大脑局部缺血、外伤性脑损伤、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、压力引起的心绞痛、运动引起的心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠蠕动。

[1009] 另一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗以下疼痛或减轻其严重性的药物的用途:股骨癌症疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;脊椎狭窄;神经病变下背痛;肌筋膜疼痛综合征;纤维肌痛;颞颥关节疼痛;慢性内脏痛、腹痛;胰脏疼痛;IBS 疼痛;慢性及急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,包括头痛群;慢性及急性神经病性疼痛、疱疹后神经痛;糖尿病神经病变;HIV 相关性神经病变;三叉神经痛;夏马杜三氏神经病变;遗传性感觉神经病变;外周神经损伤;痛性神经瘤;异位近端及远程放电;神经根病变;化学疗法引起的神经病性疼痛;放射疗法引起的神经病性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑疼痛;复杂性区域疼痛综合征;幻觉痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性手术后疼痛;急性肌肉骨骼疼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤/运动疼痛;急性内脏痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠阻塞;疝;胸痛、心痛;骨盆痛、肾绞痛、急性产科疼痛、阵痛;剖腹产术疼痛;急性炎性、烧伤及外伤疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜组织异位症;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血症;急性胰脏炎;突发性疼痛;颌面疼痛,包括窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;疼痛型抑郁症;麻疯病疼痛;贝塞特氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;格巴二氏疼痛;下肢疼痛足趾运动症;黑格隆德氏综合征;肢端红痛症疼痛;法布瑞氏病疼痛;膀胱及泌尿生殖器疾病,包括尿失禁;膀胱机能亢进;膀胱疼痛综合征;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎;I 型及 II 型复杂性区域疼痛综合征(CRPS);广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛引起的疼痛。

[1010] 另一方面,本发明提供本申请中所阐述的化合物或药物组合物用于制造用于治疗神经病性疼痛或减轻其严重性的药物的用途。一方面,神经病性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经病变、三叉神经痛、口腔灼热综合征、截断术后疼痛、幻觉痛、痛性神经瘤、外伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤、神经挤压损伤、脊椎狭窄、腕隧道综合

征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂神经丛撕脱、复杂性区域疼痛综合征、药物治疗引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、自发性小纤维神经病变、自发性感觉神经病变或三叉自主神经头痛。

[1011] 药学上可接受的盐及组合物的给予

[1012] 在本发明的某些实施方案中，该化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物的“有效量”是可有效治疗慢性疼痛、肠痛、神经病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、自发性疼痛、多发性硬化症、夏马杜三氏综合征、失禁或心律不齐中的一或多个或减轻其严重性的量。

[1013] 根据本发明方法，该化合物及组合物可使用有效治疗一种或多种本申请中所列举的疼痛或非疼痛疾病或减轻其严重性的任何量及任何给予途径给予。视受试者的物种、年龄及一般状况、感染严重性、特定药剂、其给予模式及诸如此类而定，所需确切量可随受试者而变化。本发明化合物优选配制为剂量单位形式以便于给予及统一剂量。本文所使用的表述“剂量单位形式”是指适于欲治疗患者的药剂的物理离散单位。然而，应了解，本发明化合物及组合物的总日用量可由主治医生在合理医学判断范围内决定。任一特定受试者或生物体的具体有效剂量量可取决于多种因素，包括所治疗病症及病症的严重性；所用具体化合物的活性；所用具体组合物；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食；所用具体化合物的给予时间、给予途径及排泄速率；治疗持续时间；与所用具体化合物组合或同时使用的药物；及医学技术中熟知的类似因素。本文所使用的术语“受试者”或“患者”意指动物，优选为哺乳动物，且最优选为人类。

[1014] 视所治疗感染的严重性而定，本发明的药学上可接受的组合物可以以下方式向人类及其他动物给予：经口、经直肠、肠胃外、经脑池内、经阴道内、经腹膜内、局部（如通过粉剂、软膏或滴剂）、经口腔（如经口喷雾或鼻喷雾）或诸如此类。在某些实施方案中，本发明化合物可以约 0.01mg/kg 受试者体重 / 天到约 50mg/kg 受试者体重 / 天且优选约 1mg/kg 受试者体重 / 天到约 25mg/kg 受试者体重 / 天的剂量量每天一或多次经口或肠胃外给予以获得期望治疗效应。

[1015] 用于经口给予的液体剂型包括（但不限于）药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂。除活性化合物外，液体剂型可含有本技术领域内常用的惰性稀释剂（例如水或其他溶剂）、增溶剂及乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特定而言为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外，经口组合物亦可包括助剂，例如，润湿剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂。

[1016] 可根据已知技术使用适宜分散剂或润湿剂及悬浮剂来配制可注射制剂，例如，无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂亦可为存于无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳剂，例如存于 1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物及溶剂尤其为水、林格氏溶液（美国药典）及等渗氯化钠溶液。另外，通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的，可采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和不挥发性油。另外，在可注射制剂中可使用诸如油酸等脂肪酸。

[1017] 可注射制剂可（例如）通过经细菌截留过滤器过滤或通过纳入灭菌剂来进行灭菌，

该灭菌剂呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[1018] 为延长本发明化合物的效应,通常期望自皮下或肌内注射来减缓该化合物的吸收。此可通过使用具有较差水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。因此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,此溶解速率进而可取决于晶体大小及结晶形式。另一选择为,通过将化合物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现肠胃外给予化合物形式的延迟吸收。通过在生物可降解聚合物(例如,聚乳酸-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储积物形式。视化合物与聚合物的比及所用特定聚合物的性质而定,可控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦可通过将化合物装入与身体组织兼容的脂质体或微乳剂中来制备储积物可注射制剂。

[1019] 用于直肠或阴道给予的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明化合物与适宜无刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,该赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体且因此其可在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[1020] 经口给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒。在该固体剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(例如,柠檬酸钠或磷酸二钙)及/或以下物质混合:a)填充剂或增量剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及硅酸,b)黏合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶,c)保湿剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠,e)溶液阻滞剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡硬脂醇及甘油单硬脂酸酯,h)吸收剂,例如高岭土及膨润土,及i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂及丸剂的情形下,剂型亦可包含缓冲剂。

[1021] 在使用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及诸如此类等赋形剂的软质及硬质填充明胶胶囊中,亦可采用类似类型的固体组合物作为填充剂。片剂、糖衣錠、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型可使用包衣及包壳制备,例如肠溶包衣及药物配制技术中熟知的其他包衣。其可任选含有遮光剂且亦可为任选以延迟方式仅(或优先)在肠道的某一部分中释放活性成份的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质及蜡。在使用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及诸如此类等赋形剂的软质及硬质填充明胶胶囊中,亦可采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

[1022] 活性化合物亦可呈具有一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣錠、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型可使用包衣及包壳来制备,例如肠溶包衣、释放控制包衣及药物配制技术中熟知的其他包衣。在该固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂(例如,蔗糖、乳糖或淀粉)混合。该剂型除惰性稀释剂以外亦可如同通常实践一般包含其他物质,例如压片润滑剂及其他压片助剂(例如硬脂酸镁及微晶纤维素)。在胶囊、片剂及丸剂的情形下,该剂型亦可包含缓冲剂。其可任选含有遮光剂且亦可为任选以延迟方式仅(或优先)在肠道的某一部分中释放活性成份的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质及蜡。

[1023] 用于局部或经皮给予本发明化合物的剂型包含软膏、膏糊、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。若需要,可在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的

载体及任一所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂及滴眼剂亦涵盖于本发明范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。该剂型可通过将化合物溶解或分配于适当介质中制得。亦可使用吸收促进剂来增加该化合物经过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[1024] 如上文所概述,本发明化合物可用作电压门控钠通道的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物及组合物为 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂,且因此,不希望受任何特定理论限制,该化合物及组合物特别用于治疗疾病、病状或病症(其中该疾病、病状或病症涉及 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或活性过高)或减轻其严重性。当特定疾病、病状或病症中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或活性过高时,该疾病、病状或病症亦可称为“ $\text{Na}_v1.8$ 介导的疾病、病状或病症”。因此,另一方面,本发明提供治疗疾病、病状或病症(其中该疾病状态涉及 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或活性过高)或减轻其严重性的方法。

[1025] 本发明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 抑制剂的化合物的活性可根据本申请的实施例中所概述的方法或根据本领域普通技术人员可利用的方法分析。

[1026] 其他治疗剂

[1027] 亦应了解,本发明的化合物及药学上可接受的组合物可用于组合疗法,即,该化合物及药学上可接受的组合物可与一种或多种其他期望治疗剂或医学程序同时、之前或之后给予。在组合方案中使用的特定疗法(治疗剂或程序)组合将考虑期望治疗剂及/或程序的兼容性及欲达成的期望治疗效应。亦应了解,所用疗法可对相同病症达成期望效应(例如,本发明化合物可与用于治疗相同病症的另一药剂同时给予),或其可达成不同效应(例如,控制任何不良效应)。如本申请中所使用,通常给予以治疗或预防特定疾病或病状的其他治疗剂称为“适于所治疗疾病或病状”。例如,实例性的其他治疗剂包括(但不限于):非阿片样止痛剂(吲哚类,例如依托度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin);萘基烷酮类,例如萘丁美酮(Nabumetone);昔康(oxicam)类,例如吡罗昔康(Piroxicam);对氨基苯酚衍生物,例如乙酰氨基酚(Acetaminophen);丙酸类,例如非诺洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生钠、奥沙普嗪(Oxaprozin);水杨酸盐或酯,例如阿司匹林(Aspirin)、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳(Diflunisal);芬那酸(fenamate)类,例如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid);及吡唑类,例如苯基丁氮酮);或阿片样(麻醉药)激动剂(例如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氢吗啡酮(Hydromorphone)、左旋吗啡(Levorphanol)、吗啡(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、吗啡(Morphine)、羟考酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(Oxymorphone)、丙氧酚(Propoxyphene)、丁丙诺啡(Buprenorphine)、布托啡诺(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、纳布芬(Nalbuphine)及镇痛新(Pentazocine))。另外,可与给予一种或多种本发明化合物联合使用非药物止痛方法。例如,亦可使用麻醉(脊椎内输注、神经阻断术)、神经外科(CNS路径的神经松解术)、神经刺激术(经皮神经电刺激、脊柱刺激)、理疗(物理疗法、矫形装置、透热疗法)或心理学(认知方法-催眠术、生物反馈或行为方法)方法。其他适当治疗剂或方法概述于The Merck Manual,第19版,Robert S.Porter及Justin L.Kaplan,Merck Sharp&Dohme公司(即Merck&Co.公司的子公司),2011及食品与药物管理局(Food and

Drug Administration) 网站 www.fda.gov 中,以引用方式将其全部内容并入本申请中。

[1028] 在另一个实施方案中,另外的适当治疗剂选自以下药剂:

[1029] (1) 阿片样止痛剂,例如吗啡、海洛因 (heroin)、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左旋吗啡、左洛啡烷 (levallorphan)、美沙酮、哌啶、芬太尼、古柯碱 (cocaine)、可待因、二氢可待因、羟考酮、氢可酮 (hydrocodone)、丙氧酚、纳美芬 (nalmefene)、纳洛芬 (nalorphine)、纳洛酮、纳曲酮 (naltrexone)、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布芬或镇痛新;

[1030] (2) 非甾体抗炎药 (NSAID),例如阿司匹林、待克菲那 (diclofenac)、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬 (fenbufen)、非诺洛芬、氟苯沙酸 (flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸 (ketorolac)、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康 (meloxicam)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利 (nimesulide)、硝基氟比洛芬、奥色拉嗪 (olsalazine)、奥沙普嗪、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸 (zomepirac);

[1031] (3) 巴比妥类镇静剂,例如异戊巴比妥 (amobarbital)、阿普比妥 (aprobarbital)、仲丁比妥 (butabarbital)、布他比妥 (butalbital)、甲苯比妥 (mephobarbital)、美沙比妥 (metharbital)、美索比妥 (methohexital)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital)、他布比妥 (talbutal)、硫阿米妥 (thiamylal) 或戊硫巴比妥 (thiopental);

[1032] (4) 具有镇静剂作用的苯并二氮杂䓬,例如氯二氮平 (chlordiazepoxide)、氯拉酸 (clorazepate)、安定 (diazepam)、氟安定 (flurazepam)、氯羟安定 (lorazepam)、去甲羟安定 (oxazepam)、羟基安定 (temazepam) 或三唑他 (triazolam);

[1033] (5) 具有镇静剂作用的组胺 (H_1) 拮抗剂,例如苯海拉明 (diphenhydramine)、吡拉明 (pyrilamine)、普敏太定 (promethazine)、氯苯那敏 (chlorpheniramine) 或氯环嗪 (chlorcyclizine);

[1034] (6) 镇静剂,例如格鲁米特 (glutethimide)、美普巴迈 (meprobamate)、安眠酮 (methaqualone) 或氯醛比林 (dichloralphenazone);

[1035] (7) 骨骼肌松弛剂,例如贝可芬 (baclofen)、卡利普多 (carisoprodol)、舒肉筋新锭 (chlorzoxazone)、环苯扎林 (cyclobenzaprine)、美索巴莫 (methocarbamol) 或奥芬那君 (orphrenadrine);

[1036] (8) NMDA 受体拮抗剂,例如右美沙芬 (dextromethorphan) ((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷) 或其代谢物右啡烷 (dextrophan) ((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)、氯胺酮 (ketamine)、美金刚 (memantine)、吡咯并喹啉奎宁 (pyrroloquinoline quinine)、顺式-4-(磷酸基甲基)-2-六氢吡啶甲酸、布他品 (budipine)、EN-3231 (**MorphiDex®**)、吗啡与右美沙芬的组合制剂)、妥泰 (topiramate)、奈拉美生 (neramexane) 或培净福太 (perzinfotel),包括 NR2B 拮抗剂,例如艾芬地尔 (ifenprodil)、曲索罗地 (traxoprodil) 或 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-六氢吡啶基]-1-羟乙基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

[1037] (9) α -肾上腺素能剂,例如多沙唑嗪 (doxazosin)、坦索罗辛 (tamsulosin)、可乐定 (clonidine)、胍法辛 (guanfacine)、右美托咪啶 (dexmedetomidine)、莫达非尼

(modafinil) 或 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉;

[1038] (10) 三环抗抑郁剂,例如地昔帕明 (desipramine)、米帕明 (imipramine)、阿米替林 (amitriptyline) 或去甲替林 (nortriptyline);

[1039] (11) 抗痉挛剂,例如卡巴马平 (**Tegretol®**)、拉莫三嗪、妥泰、拉科酰胺 (lacosamide) (**Vimpat®**)或伟伯拉特 (valproate);

[1040] (12) 速激肽 (tachykinin, NK) 拮抗剂,特定而言 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗剂,例如 (α R, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮杂环辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮 (TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869)、阿瑞吡坦 (aprepitant)、兰奈吡坦 (lanepitant)、达吡坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基氨基]-2-苄基六氢吡啶 (2S,3S);

[1041] (13) 毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁 (oxybutynin)、托特罗定 (tolterodine)、丙哌维林 (propiverine)、曲司氯铵 (tropsium chloride)、达非那新 (darifenacin)、索非那新 (solifenacin)、替米维林 (temiverine) 及异丙托铵 (ipratropium);

[1042] (14) COX-2 选择性抑制剂,例如塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、戊地昔布 (valdecoxib)、德拉昔布 (deracoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 或罗美昔布 (lumiracoxib);

[1043] (15) 煤焦油止痛剂,特定而言扑热息痛 (paracetamol);

[1044] (16) 精神安定药,例如氟哌利多 (droperidol)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、佩吩嗪 (perphenazine)、硫利哒嗪 (thioridazine)、美索达嗪 (mesoridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、氟奋乃静 (fluphenazine)、氯扎平 (clozapine)、奥氮平 (olanzapine)、利培酮 (risperidone)、齐拉西酮 (ziprasidone)、喹硫平 (quetiapine)、舍吩啉 (sertindole)、阿立哌唑 (aripiprazole)、索奈哌唑 (sonepiprazole)、布南色林 (blonanserin)、伊洛培酮 (iloperidone)、哌罗匹隆 (perospirone)、雷氯必利 (raclopride)、佐替平 (zotepine)、联苯芦诺 (bifeprunox)、阿森奈平 (asenapine)、鲁拉西酮 (lurasidone)、胺磺必利 (amisulpride)、巴拉里酮 (balaperidone)、巴林多 (palindore)、依利色林 (eplivanserin)、奥沙奈坦 (osanetant)、利莫那班 (rimonabant)、麦克林坦 (meclinertant)、**Miraxion®** 或沙立佐坦 (sarizotan);

[1045] (17) 香草素受体激动剂 (例如树脂脂毒素 (resiniferatoxin) 或西维麦德 (civamide)) 或拮抗剂 (例如辣椒平 (capsazepine), GRC-15300);

[1046] (18) β -肾上腺素能剂,例如普萘洛尔 (propranolol);

[1047] (19) 局部麻醉剂,例如美西律 (mexiletine);

[1048] (20) 皮质类固醇,例如地塞米松 (dexamethasone);

[1049] (21) 5-HT 受体激动剂或拮抗剂,特定而言 5-HT_{1B/1D} 激动剂,例如依来曲普坦 (eletriptan)、舒马曲普坦 (sumatriptan)、那拉曲普坦 (naratriptan)、佐米曲普坦

(zolmitriptan) 或利扎曲普坦 (rizatriptan) ;

[1050] (22) 5-HT_{2A}受体拮抗剂, 例如 R(+)- α -(2, 3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-六氢吡啶甲醇 (MDL-100907) ;

[1051] (23) 胆碱性 (烟碱) 止痛剂, 例如异丙克兰 (ispronidine) (TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺 (RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁基甲氧基)-2-氯吡啶 (ABT-594) 或烟碱 ;

[1052] (24) 曲马多 (Tramadol)、曲马多 ER (Ultram **ER**)、他喷他多 (Tapentadol) ER (**Nucynta**) ;

[1053] (25) PDE5 抑制剂, 例如 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-7-酮 (西地那非 (sildenafil))、(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-六氢-2-甲基-6-(3, 4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并 [2', 1':6, 1]-吡啶并 [3, 4-b] 吡啶-1, 4-二酮 (IC-351 或他达拉非 (tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并 [5, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-酮 (伐地那非 (vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2, 6-二氢-7H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁基)-2, 6-二氢-7H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基) 吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2, 6-二氢-7H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基) 吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6, 7-二氢-1H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基) 乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺 ;

[1054] (26) α -2- δ 配体, 例如加巴喷丁 (gabapentin) (**Neurontin**)、加巴加巴喷丁 GR (**Gralise**)、加巴喷丁恩那卡比 (gabapentin, enacarbil) (**Horizant**)、普瑞巴林 (pregabalin) (**Lyrica**)、3-甲基加巴潘汀、(1[α], 3[α], 5[α]) (3-氨基-甲基-双环 [3. 2. 0] 庚-3-基)-乙酸、(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S, 4S)-4-(3-氯苯氧基) 脯氨酸、(2S, 4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R, 5R, 6S)-6-(氨基甲基) 双环 [3. 2. 0] 庚-6-基] 乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S, 4S)-(1-氨基甲基-3, 4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R, 4R, 5R)-3-氨基-4, 5-二甲基-庚酸及 (3R, 4R, 5R)-3-氨基-4, 5-二甲基-辛酸 ;

[1055] (27) 大麻素类, 例如 KHK-6188 ;

[1056] (28) 代谢型谷氨酸亚型 1 受体 (mGluR1) 拮抗剂 ;

[1057] (29) 5-羟色胺重摄取抑制剂, 例如舍曲林 (sertraline)、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀 (fluoxetine)、诺氟西汀 (norfluoxetine, 氟西汀去甲基代谢物)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕罗西汀 (paroxetine)、西酞普兰 (citalopram)、西酞普兰代谢物

去甲基西酞普兰、依地普兰 (escitalopram)、d, l- 氟苯丙胺 (d, l-fenfluramine)、非莫西汀 (femoxetine)、伊福西汀 (ifoxetine)、氰基度硫平 (cyanodothiepin)、利托西汀 (litoxetine)、达泊西汀 (dapoxetine)、奈法唑酮 (nefazodone)、西文氯胺 (cericlamine) 及曲唑酮 (trazodone) ;

[1058] (30) 去甲肾上腺素 (正肾上腺素) 重摄取抑制剂, 例如马普替林 (maprotiline)、洛非帕明 (lofepramine)、米氮平 (mirtazepine)、羟丙替林 (oxaprotiline)、非唑拉明 (fezolamine)、托莫西汀 (tomoxetine)、米赛林 (mianserin)、安非他酮 (bupropion)、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬新 (nomifensine) 及维洛沙秦 (viloxazine) (**Vivalan®**), 尤其选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂, 例如瑞波西汀 (reboxetine), 特定而言 (S, S)- 瑞波西汀 ;

[1059] (31) 5- 羟色胺 - 去甲肾上腺素双重重摄取抑制剂, 例如文拉法辛 (venlafaxine)、文拉法辛代谢物 O- 去甲基文拉法辛、氯米帕明 (clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、杜洛西汀 (duloxetine) (**Cymbalta®**)、米那普仑 (milnacipran) 及丙米嗪 (imipramine) ;

[1060] (32) 诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制剂, 例如 S-[2-[(1- 亚氨基乙基) 氨基] 乙基]-L- 高半胱氨酸、S-[2-[(1- 亚氨基乙基)- 氨基] 乙基]-4, 4- 二侧氧基 -L- 半胱氨酸、S-[2-[(1- 亚氨基乙基) 氨基] 乙基]-2- 甲基 -L- 半胱氨酸、(2S, 5Z)-2- 氨基 -2- 甲基 -7-[(1- 亚氨基乙基) 氨基]-5- 庚烯酸、2-[[[(1R, 3S)-3- 氨基 -4- 羟基 -1-(5- 噻唑基)- 丁基] 硫代]-S- 氯 -S- 吡啶甲腈; 2-[[[(1R, 3S)-3- 氨基 -4- 羟基 -1-(5- 噻唑基) 丁基] 硫代]-4- 氯苯甲腈、(2S, 4R)-2- 氨基 -4-[[2- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 硫代]-5- 噻唑丁醇、2-[[[(1R, 3S)-3- 氨基 -4- 羟基 -1-(5- 噻唑基) 丁基] 硫代]-6-(三氟甲基)-3- 吡啶甲腈、2-[[[(1R, 3S)-3- 氨基 -4- 羟基 -1-(5- 噻唑基) 丁基] 硫代]-5- 氯苯甲腈、N-[4-[2-(3- 氯苄基氨基) 乙基] 苯基] 噻吩 -2- 甲脒、NXN-462 或胍基乙基二硫化物 ;

[1061] (33) 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 例如多奈哌齐 (donepezil) ;

[1062] (34) 前列腺素 E2 亚型 4 (EP4) 拮抗剂, 例如 N-[(2-[4-(2- 乙基 -4, 6- 二甲基 -1H- 咪唑并 [4, 5-c] 吡啶 -1- 基) 苯基] 乙基} 氨基)- 羰基]-4- 甲基苯磺酰胺或 4-[(15)-1-({[5- 氯 -2-(3- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基} 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;

[1063] (35) 白三烯 B4 拮抗剂 ; 例如 1-(3- 联苯 -4- 基甲基 -4- 羟基 - 色满 -7- 基)- 环戊烷甲酸 (CP-105696)、5-[2-(2- 羧乙基)-3-[6-(4- 甲氧基苯基)-5E- 己烯基] 氧基苯氧基]- 戊酸 (ONO-4057) 或 DPC-11870 ;

[1064] (36) 5- 脂氧合酶抑制剂, 例如齐留通 (zileuton)、6-[(3- 氟 -5-[4- 甲氧基 -3, 4, 5, 6- 四氢 -2H- 吡喃 -4- 基]) 苯氧基 - 甲基]-1- 甲基 -2- 喹啉酮 (ZD-2138) 或 2, 3, 5- 三甲基 -6-(3- 吡啶基甲基)-1, 4- 苯醌 (CV-6504) ;

[1065] (37) 钠通道阻断剂, 例如利多卡因、利多卡因加丁卡因 (tetracaine) 乳膏 (ZRS-201) 或乙酸艾司利卡西平 (eslicarbazepine acetate) ;

[1066] (38) $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂, 例如 XEN-402, 以及例如 W02011/140425 ; W02012/106499 ; W02012/112743 ; W02012/125613 或 PCT/US2013/21535 中所揭示的那些, 每一申请案的全部

内容均以引用方式并入本申请中。

[1067] (39) $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂, 例如 W02008/135826 及 W02006/011050 中所揭示的那些, 每一申请案的全部内容均以引用方式并入本申请中。

[1068] (40) 组合的 $\text{Na}_v1.7$ 及 $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂, 例如 DSP-2230 或 BL-1021 ;

[1069] (41) 5-HT₃ 拮抗剂, 例如昂丹司琼 (ondansetron) ;

[1070] (42) TPRV 1 受体激动剂, 例如辣椒素 (**NeurogesX®**、**Qutenza®**); 及其药学上可接受的盐及溶剂合物 ;

[1071] (43) 烟碱受体拮抗剂, 例如伐仑克林 (varenicline) ;

[1072] (44) N 型钙通道拮抗剂, 例如 Z-160 ;

[1073] (45) 神经生长因子拮抗剂, 例如他尼珠单抗 (tanezumab) ;

[1074] (46) 内肽酶刺激物, 例如森瑞博特酶 (senrebotase) ;

[1075] (47) 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如 EMA-401 ;

[1076] 在一个实施方案中, 另外的适当治疗剂选自 V-116517、普瑞巴林、受控释放普瑞巴林、依佐加滨 (Ezogabine) (**Potiga®**)、氯胺酮 / 阿米替林局部乳膏 (**Amiket®**)、AVP-923、吡仑帕奈 (Perampanel) (E-2007)、拉非酰胺 (Ralfinamide)、经皮布比卡因 (bupivacaine) (**Eladur®**)、CNV1014802、JNJ-10234094 (卡司百麦特 (Carisbamate))、BMS-954561 或 ARC-4558。

[1077] 存在于本发明组合物中的其他治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性药剂的组合物中正常给予的量。本文所揭示组合物中的其他治疗剂的量将在包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中所正常存在量的约 10% 至 100% 的范围内。

[1078] 亦可将本发明化合物或其药学上可接受的组合物纳入用于包覆可植入医学装置 (例如义肢、人工瓣、血管移植物、支架及导管) 的组合物中。因此, 另一方面, 本发明包括用于涂覆可植入装置的组合物, 该组合物包含上文所概述且在本申请中以类别及亚类阐述的本发明化合物及适于涂覆该可植入装置的载体。又一方面, 本发明包括涂覆有组合物的可植入装置, 该组合物包含上文所概述且在本申请中以类别及亚类阐述的本发明化合物及适于涂覆该可植入装置的载体。适宜包衣及经包覆可植入装置的一般制备阐述于美国专利 6,099,562 ; 5,886,026 ; 及 5,304,121 中。包衣通常是生物兼容性聚合材料, 例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。该包衣可任选进一步由氟聚硅氧、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适宜顶涂覆盖以使该组合物具有受控释放特性。

[1079] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性, 该方法包含向该受试者给予式 I 化合物或包含该化合物的组合物或使该生物样品与其接触。本文所使用的术语“生物样品”包括 (但不限于) 细胞培养物或其提取物 ; 自哺乳动物获得的生检材料或其提取物 ; 及血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其他体液或其提取物。

[1080] 抑制生物样品中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性可用于本领域普通技术人员所已知的各种目的。该目的的实例包括 (但不限于) 生物及病理现象中的钠通道的研究 ; 及新钠通道抑制剂的比较评价。

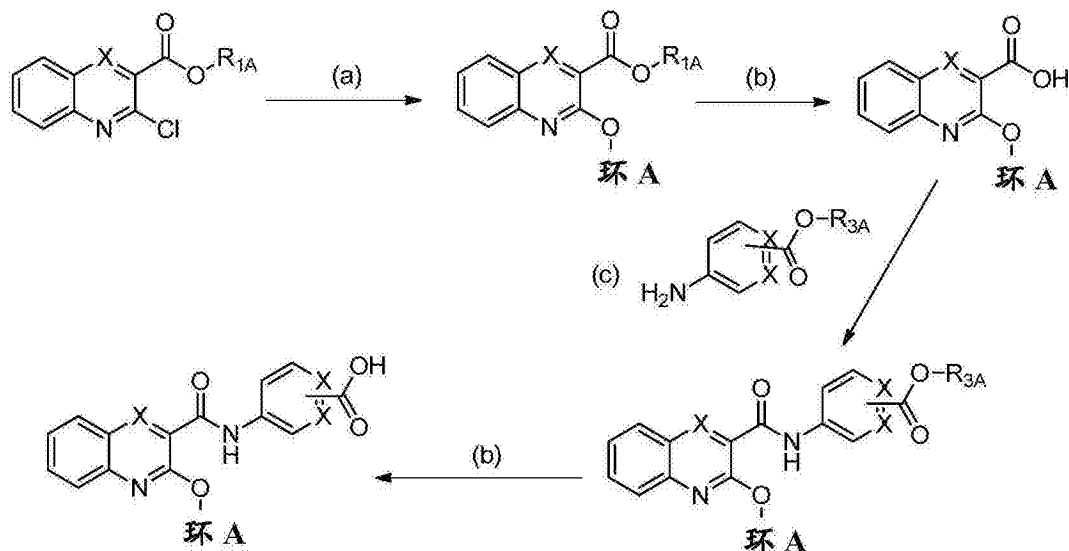
[1081] 反应方案及实施例

[1082] 使用以下方法可容易地制备本发明的化合物。下文反应方案 1 中阐释的是制备本发明化合物的一般方法。

[1083] 反应方案 1 : 式 I 化合物的一般制备

[1084] 反应方案 1 :

[1085]

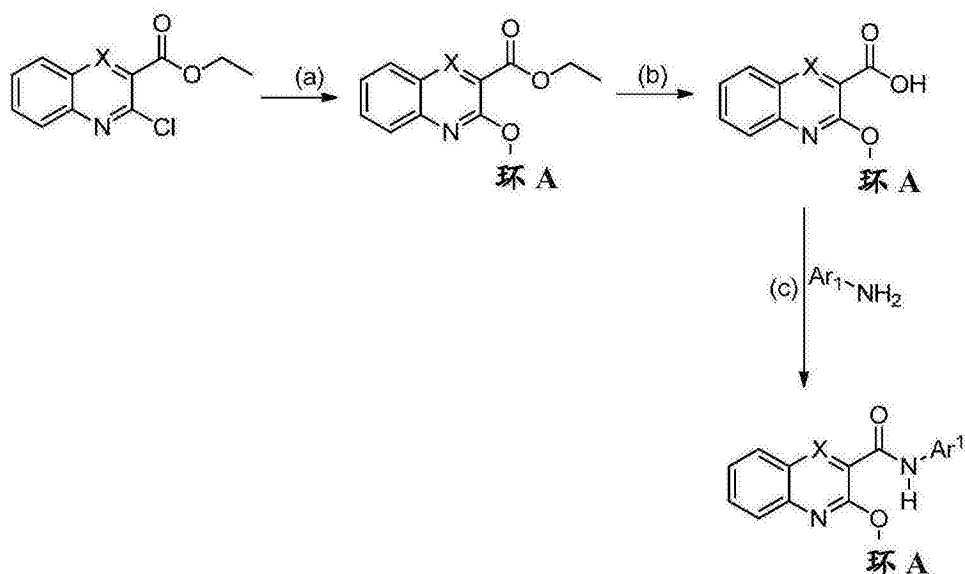


[1086] $X = N, C$; 环 A 如本申请中所定义。

[1087] (a) 环 A-OH、碱 (即 CS_2CO_3 、 K_2CO_3)、溶剂 (即 DMF、NMP)、 Δ T; (b) 酯水解 R_{3A} 、 R_{1A} = 烷基 (即 Me、Et)、碱水溶液 (即 NaOH、LiOH)、溶剂 (即 MeOH、二噁烷); R_{3A} 、 R_{1A} = t-Bu、酸 (即三氟乙酸)、溶剂 (即二氯甲烷) (c) 偶合剂 (即 HATU、EDCI、HOBT)、碱 (即 N-甲基-吗啉)、溶剂 (即 DMF、二氯甲烷)。

[1088] 反应方案 2

[1089]



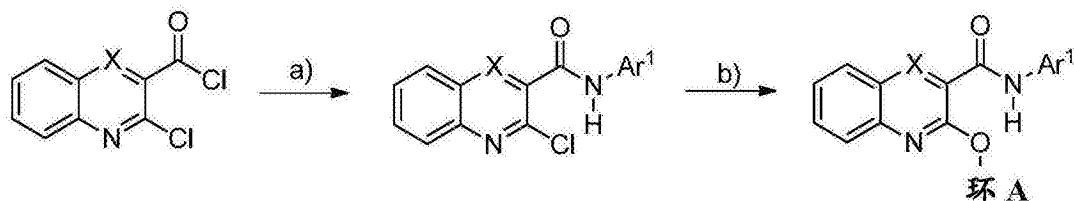
[1090] $X = N, C$; 环 A 如本申请中所定义。

[1091] (a) 环 A-OH、碱 (即 CS_2CO_3)、溶剂 (即 DMF、NMP)、 Δ T; (b) 碱 (即 NaOH)、溶剂 (即 MeOH、 H_2O); (c) 偶合剂 (即 HATU、EDCI、HOBT)、碱 (即 N-甲基-吗啉)、溶剂 (即 DMF、二

氯甲烷)、胺 ($\text{Ar}^1\text{-NH}_2$)。

[1092] 反应方案 3:

[1093]



[1094] $X = N, C$; 环 A 及 Ar^1 是如本申请中所定义。

[1095] (a) 碱 (即吡啶)、溶剂 (即二氯甲烷、DMF)、胺 ($\text{Ar}^1\text{-NH}_2$) ; (b) 碱 (即 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3)、溶剂 (即 DMF、NM)、环 A-OH、 Δ T。

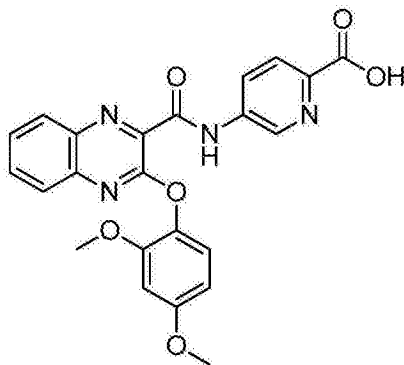
实施例

[1096] 一般方法。以存于诸如二甲亚砜-d₆(DMSO)等适当氘化溶剂中的溶液形式获得 ¹H NMR(400MHz) 光谱。使用 Applied Biosystems API EX LC/MS 系统获得质谱 (MS)。通过反相 HPLC 使用来自 Phenomenex 的 Kinetix C18 柱 (50×2.1mm, 1.7 μm 粒子) (pn:00B-4475-AN)) 及经 3 分钟自 1% 至 99% 流动相 B 的双重梯度运行测定化合物纯度及保留时间。流动相 A = H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。流动相 B = CH₃CN (0.05% CF₃CO₂H)。流速 = 2mL/min, 注射体积 = 3 μL, 且柱温度 = 50°C。使用粒径为 230 目至 400 目的硅胶 60 实施硅胶色谱法。吡啶、二氯甲烷 (CH₂Cl₂)、四氢呋喃 (THF)、二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (ACN)、甲醇 (MeOH) 及 1,4-二噁烷来自 Baker 或 Aldrich, 且在一些情形下该试剂保持在干氮气下的 Aldrich Sure-Seal 瓶。除非另有所示, 否则所有反应均进行磁力搅拌。

[1097] 实施例 1

[1098] 5-(3-(2,4-二甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸 (26) 的制备

[1099]



[1100] 向 3-羟基喹啉-2-甲酸 (10.94g, 57.53mmol) 中添加亚硫酰氯 (109.1mL, 1496mmol) 及 DMF (35 滴), 且在 80℃ 下使该反应回流 17 小时。在真空下去除过量亚硫酰氯及 N,N-二甲基甲酰胺, 从而产生呈褐色固体的 3-氯喹啉-2-碳酰氯 (13g, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-8.18 (m, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 8.09-7.93 (m, 2H) ppm。

[1101] 在 0℃ 下将 3-氯喹喔啉-2-碳酰氯 (3.5g, 15.45mmol) 于二氯甲烷 (32.3mL) 中的

溶液逐滴添加至 5-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (2.35g, 15.45mmol)、吡啶 (3.75mL, 46.35mmol) 及二氯甲烷 (48.38mL) 的混合物中。搅拌该混合物, 并使其升温至室温过夜。向该反应中添加水 (40mL), 并使产物沉淀。将固体通过过滤分离, 用水 (1×40mL) 及己烷 (2×50mL) 洗涤, 从而产生呈奶油色固体的 5-[(3-氯喹啉-2-羰基) 氨基] 吡啶-2-甲酸甲酯 (4.31g, 81 %)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 8.36-8.26 (m, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 8.12-7.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值 342.05, 观测值 343.4 (M+1) $^+$; 保留时间: 1.25 分钟 (3 分钟运行)。

[1102] 向 NMP (1mL) 中的 5-[(3-氯喹啉-2-羰基) 氨基] 吡啶-2-甲酸甲酯 (51.41mg, 0.15mmol) 中添加 2,4-二甲氧基苯酚 (23.12mg, 0.15mmol) 及碳酸钾 (62.19mg, 0.45mmol), 且在 100℃ 下将该反应加热 1.5 小时。向该反应中添加 150 μL 的 MeOH 及 150 μL 的 3M 氢氧化钠, 且在 50℃ 下将该反应搅拌 1.5 小时。将该反应冷却至 25℃, 过滤, 并通过反相制备型色谱法利用含有 HCl 作为改进剂的 10% 至 99% 乙腈水溶液的梯度进行纯化, 从而产生 5-(3-(2,4-二甲氧基苯氧基) 喹啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸 (26) (26.63mg, 36 %)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.90-7.71 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值 346.12, 观测值 347.2 (M+1) $^+$; 保留时间: 1.30 分钟 (3 分钟运行)。

[1103] 使用与上文所阐述的程序类似的程序自以下醇制备了以下化合物。

[1104]

化合物 编号	产物名称	醇
23	5-(3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲氧基-苯酚
28	5-(3-(2-氯-4-氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2-氯-4-氟-苯酚
25	5-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲基-苯酚
31	5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	4-(三氟甲氧基)苯酚
30	5-(3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2-氯-4-甲氧基-苯酚
19	5-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚

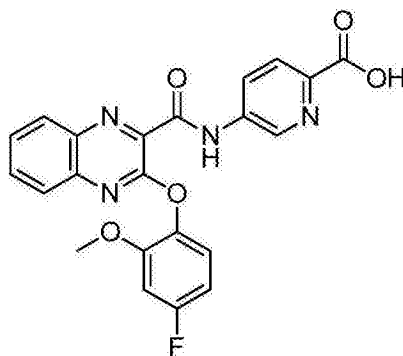
[1105]

化合物 编号	产物名称	醇
22	5-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2,2,2-三氟乙氧基)苯酚
29	5-(3-(2,4-二氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2,4-二氟苯酚
27	5-(3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	3-氟-4-甲氧基-苯酚
21	5-(3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2-氟-4-甲氧基-苯酚
18	5-(3-(4-氟苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	4-氟苯酚
24	5-(3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	2-(二氟甲氧基)苯酚
20	5-(3-苯氧基喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸	苯酚

[1106] 实施例 2

[1107] 5-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸 (32) 的制备

[1108]



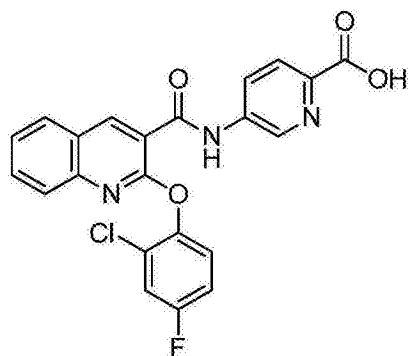
[1109] 在 100℃ 下将 3-氯喹喔啉-2-甲酸乙酯 (300mg, 1.27mmol)、4-氟-2-甲氧基-苯酚 (289.0 μL, 2.54mmol) 及 Cs₂CO₃ (826.3mg, 2.54mmol) 于 NMP (3.0mL) 中的混合物搅拌 3 小时。将该反应混合物倾倒至水中, 用 1N HCl 将 pH 调整至 pH 6, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取该混合物。将有机物合并, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并蒸发至干燥。通过柱色谱法并使用 MeOH 于二氯甲烷 (0% 至 10%) 中的梯度纯化得到呈红色油状物的 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)喹喔啉-2-甲酸 (360mg, 90%)。ESI-MS m/z 计算值 314.07, 观测值 315.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.35 分钟 (3 分钟运行)。

[1110] 在 40℃ 下将 5-氨基吡啶甲酸甲酯 (15.2mg, 0.1mmol)、3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基) 喹啉-2-甲酸 (34.57mg, 0.11mmol)、N-甲基吗啉 (21.99 μ L, 0.2mmol) 及 HATU (45.6mg, 0.12mmol) 于 DMF (0.4mL) 中的溶液搅拌 16 小时。添加 3M NaOH 水溶液 (0.50mmol, 166.7 μ L) 及甲醇 (0.2mL), 并在 40℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时。将该混合物用 MeOH 稀释, 过滤, 并通过反相 HPLC 使用 1% 至 99% ACN 于水中的梯度并使用 HCl 作为改进剂进行纯化, 从而产生 5-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸 (32) (10.75mg, 23%)。ESI-MS m/z 计算值 434.10, 观测值 435.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.33 分钟 (3 分钟运行)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.12 (s, br, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 24.3, 15.6, 6.7Hz, 3H), 7.36 (dd, J = 8.8, 5.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 2.8Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.5, 2.8Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) ppm。

[1111] 实施例 3

[1112] 5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基) 喹啉-3-甲酰氨基) 吡啶甲酸 (79) 的制备

[1113]



[1114] 在 0℃ 下将 2-氯喹啉-3-碳酰氯 (2.72g, 12.04mmol) 于二氯甲烷 (37.7mL) 中的溶液逐滴添加至 5-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (1.83g, 12.04mmol)、吡啶 (2.9mL, 36.12mmol) 及二氯甲烷 (25.1mL) 的混合物中。搅拌该混合物, 并使其经 1.5 小时升温至室温。向该反应浆液中, 添加水 (30mL) 并形成沉淀物。将固体过滤, 用水 (2 $\times$ 30mL)、己烷 (2 $\times$ 50mL) 及少量二氯甲烷洗涤。将来自滤液的固体分离, 并用水 (1 $\times$ 15mL) 及己烷 (1 $\times$ 20mL) 洗涤。在真空烘箱中干燥所获得的此固体, 从而产生 5-(2-氯喹啉-3-甲酰氨基) 吡啶甲酸甲酯 (3g, 73%)。ESI-MS m/z 计算值 341.06, 观测值 342.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.18 分钟 (3 分钟运行)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.1Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

[1115] 向 5-(2-氯喹啉-3-甲酰氨基) 吡啶甲酸甲酯 (52.26mg, 0.15mmol) 中添加 2-氯-4-氟苯酚 (21.98mg, 0.15mg)、碳酸钾 (62.19mg, 0.45mmol) 及 1-甲基吡咯烷-2-酮 (1mL), 且在 100℃ 下将该反应搅拌 1 小时。添加 2M 氢氧化锂 (75 μ L, 0.45mmol) 及甲醇 (150 μ L), 且在 50℃ 下将该反应搅拌 2 小时。过滤该反应, 并添加 (75 μ L, 0.45mmol) 的 2M 氢氧化锂, 并继续再搅拌 2 小时。将该反应过滤, 并通过反相制备型色谱法利用含有 HCl 作为改进剂的 10% 至 99% 乙腈水溶液的梯度进行纯化, 从而产生 5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基) 喹啉-3-甲酰氨基) 吡啶甲酸盐 (79) (4.2mg, 6%)。ESI-MS m/z 计算值 437.06, 观测值

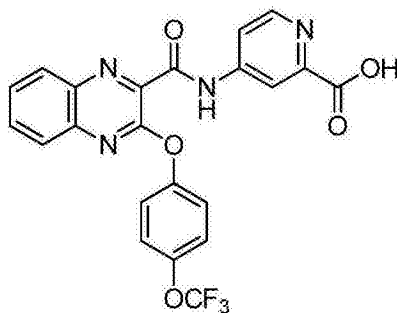
338.4(M+1)⁺;保留时间:1.49 分钟(3 分钟运行)。

[1116] 如上文所阐述自 2,4-二氟苯酚制备了 5-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)吡啶甲酸(34)。

[1117] 实施例 4

[1118] 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸(33)的制备

[1119]



[1120] 在 0℃ 下将 3-氯喹啉-2-碳酰氯(3.14g, 13.83mmol)于二氯甲烷(30.19mL)中的溶液逐滴添加至 4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(2.10g, 13.83mmol)、吡啶(3.36mL, 41.49mmol)及二氯甲烷(43.49mL)的混合物中。搅拌该混合物,并使其升温至室温并持续 2 小时。向该反应中添加水(100mL)并形成沉淀物。将固体通过过滤分离,用水(1×40mL)及己烷(2×50mL),然后用 10mL EtOAc 及 10mL 二氯甲烷洗涤,并干燥,从而产生呈蓝色固体(1.54g)的 4-[(3-氯喹啉-2-羰基)氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(2.64g, 55%)。ESI-MS m/z 计算值 342.05,观测值 343.2(M+1)⁺;保留时间:0.95 分钟(3 分钟运行)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.63(s, 1H), 8.70(d, J = 5.4Hz, 1H), 8.51(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.34-8.27(m, 1H), 8.24-8.16(m, 1H), 8.13-8.00(m, 2H), 7.94(dd, J = 5.4, 2.2Hz, 1H), 3.91(s, 3H) ppm。

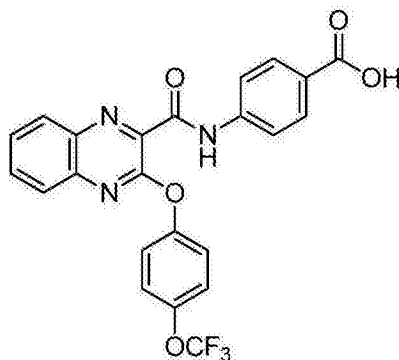
[1121] 在 70℃ 下将 4-[(3-氯喹啉-2-羰基)氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(2.6g, 7.59mmol)、4-(三氟甲氧基)苯酚(982.5 μ L, 7.59mmol)及 K₂CO₃(3.14g, 22.76mmol)于 NMP(52.00mL)中的溶液搅拌 2 小时,并在室温下搅拌 12 小时。添加 120mL 的水,并将该反应混合物加热至 80℃并持续 60 分钟。将该反应混合物冷却至 45℃,添加 HCl 水溶液(1.0N),直至形成沉淀物为止。将此混合物搅拌 10 分钟,且然后对其进行过滤。用过量水洗涤滤饼,直至 pH 纸显示中性为止,且然后用过量己烷对其进行洗涤。将残余物分散于 120mL 的乙酸乙酯中,搅拌 15 分钟,然后对其进行过滤。将滤饼用 10mL 乙酸乙酯、10mL 二氯甲烷洗涤,并干燥过夜,从而得到呈浅棕褐色固体的 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸(33)(2.2g, 61%)。ESI-MS m/z 计算值 470.08,观测值 471.3(M+1)⁺;保留时间:1.51 分钟(3 分钟运行)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58(s, 1H), 8.67(d, J = 5.5Hz, 1H), 8.51(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.22(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.99(dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.93-7.77(m, 3H), 7.52(s, 4H) ppm。

[1122] 使用类似实验程序,制备了 4-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)吡啶甲酸(34)。

[1123] 实施例 5

[1124] 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)苯甲酸(17)的制备

[1125]



[1126] 在 0℃ 下将 3-氯喹啉-2-碳酰氯 (1.0g, 4.40mmol) 于二氯甲烷 (9.2mL) 中的溶液逐滴添加至 4-氨基苯甲酸叔丁酯 (851.0mg, 4.40mmol)、吡啶 (1.07mL, 13.21mmol) 及二氯甲烷 (13.8mL) 的混合物中。搅拌该反应并经 40 分钟使其升温至室温。向该反应中, 添加水 (10mL)。分离两个层。将有机层用水 (2×10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下蒸发溶剂。在 40℃ 下使产物于己烷中成浆, 且通过过滤分离固体, 从而产生呈黄色固体的 4-[(3-氯喹啉-2-羰基)氨基]苯甲酸叔丁酯 (1.34g, 79%)。ESI-MS m/z 计算值 383.10, 观测值 384.4 ($M+1$)+; 保留时间: 1.88 分钟 (3 分钟运行)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.22–8.11 (m, 1H), 8.11–8.01 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 1.56 (s, 9H) ppm。

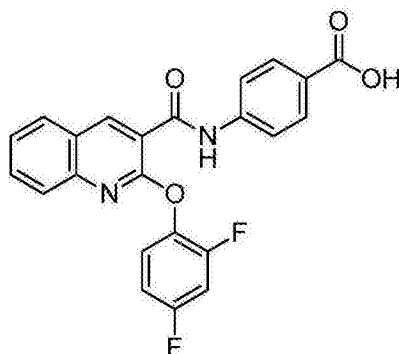
[1127] 向 4-[(3-氯喹啉-2-羰基)氨基]苯甲酸叔丁酯 (102.4mg, 0.3mmol) 中添加 4-三氟甲基苯酚 (53.43mg, 0.3mmol)、碳酸钾 (41.46mg, 0.3mmol) 及 N -甲基吡咯烷酮 (2mL), 并在 100℃ 下将该反应搅拌 3 小时。将该反应过滤, 并未经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[1128] 向前一步骤中所获得的 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)苯甲酸叔丁酯中添加二氯甲烷 (1mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (5.98g, 52.5mmol), 且在 40℃ 下将该反应搅拌 18 小时。在减压下蒸发过量 TFA 及二氯甲烷。将粗产物过滤, 并通过反相制备型色谱法利用含有 HCl 作为改进剂的 30% 至 99% 乙腈水溶液的梯度进行纯化, 从而产生 4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)苯甲酸 (17) (54.6mg, 39%)。ESI-MS m/z 计算值 469.09, 观测值 470.5 ($M+1$)+; 保留时间: 1.96 分钟 (3 分钟运行)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.85 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.25–8.15 (m, 1H), 8.04–7.96 (m, 2H), 7.95–7.88 (m, 2H), 7.88–7.76 (m, 3H), 7.58–7.44 (m, 4H) ppm。

[1129] 实施例 6

[1130] 4-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸 (75) 的制备

[1131]



[1132] 向 2-氯喹啉-3-甲酸 (5g, 24.08mmol) 中添加亚硫酰氯 (22.83mL, 313.0mmol) 及 DMF (12 滴), 且在 60℃ 下将该反应加热 16 小时。在真空下去除过量亚硫酰氯及 N,N-二甲基酰胺, 从而产生呈黄色固体的 2-氯喹啉-3-碳酰氯。

[1133] 在 0℃ 下将酰氯 (2.72g, 12.04mmol) 于二氯甲烷 (37.7mL) 中的溶液逐滴添加至 4-氨基苯甲酸甲酯 (1.82g, 12.04mmol)、吡啶 (2.92mL, 36.12mmol) 及二氯甲烷 (25.1mL) 的混合物中。搅拌该混合物并经 1.5 小时使其升温至室温。向该反应浆液中, 添加水 (30mL), 并析出产物。将固体通过过滤分离, 用水 (2×30mL)、己烷 (2×50mL) 及少量 DCM 洗涤。在真空烘箱中干燥产物, 从而产生 4-(2-氯喹啉-3-甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (3.67g, 89%)。ESI-MS m/z 计算值 340.06, 观测值 341.2(M+1)⁺; 保留时间: 1.46 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm。

[1134] 向 4-(2-氯喹啉-3-甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (34.21mg, 0.1mmol) 中添加 2,4-二氟苯酚 (13.01mg, 0.1mmol)、碳酸钾 (13.82mg, 0.1mmol) 及 N-甲基吡咯烷酮 (1mL), 并在 80℃ 下将该反应加热 2.5 小时。

[1135] 向前一步骤中所获得的粗酯中添加氢氧化锂 (225 μ L, 2M, 0.45mmol) 及甲醇 (150 μ L), 并在 50℃ 下将该反应搅拌 2 小时。过滤该反应, 并另外添加 3 当量的 LiOH, 并在 50℃ 下将该反应搅拌 2 小时。将该反应冷却至 25℃, 过滤, 并通过反相制备型色谱法利用含有 HCl 作为改进剂的 10% 至 99% 乙腈水溶液的梯度进行纯化, 从而产生 4-(2-(2,4-二氟苯氧基) 喹啉-3-甲酰氨基) 苯甲酸 (75) (11.8mg, 17%)。ESI-MS m/z 计算值 421.09, 观测值 422.2(M+1)⁺; 保留时间: 1.43 分钟 (3 分钟运行)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 1H) ppm。

[1136] 使用与上文所阐述的程序类似的程序自以下醇制备了以下化合物。

[1137]

化合物 编号	产物名称	醇
76	4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚

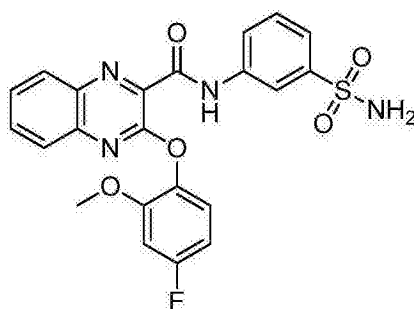
[1138]

78	4-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸	2,4-二甲氧基苯酚
77	4-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸	2-(二氟甲氧基)苯酚

[1139] 实施例 7

[1140] 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺 (2) 的制备

[1141]



[1142] 在 100℃ 下将 3-氯喹啉-2-甲酸乙酯 (300mg, 1.27mmol)、4-氟-2-甲氧基-苯酚 (289.0 μL, 2.54mmol) 及 Cs₂CO₃ (826.3mg, 2.54mmol) 于 NMP (3.0mL) 中的混合物搅拌 3 小时。将该反应混合物倾倒入水中, 用 1N HCl 将 pH 调整至 pH 6, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取该混合物。将有机物合并, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并蒸发至干燥。通过柱色谱法使用 0% 至 10% MeOH 于二氯甲烷中的梯度纯化得到呈红色油状物的 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)喹啉-2-甲酸 (360mg, 90%)。ESI-MS m/z 计算值 314.07, 观测值 315.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.35 分钟 (3 分钟运行)。

[1143] 在 50℃ 下将 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)喹啉-2-甲酸 (47.1mg, 0.15mmol)、3-氨基苯磺酰胺 (31.0mg, 0.18mmol)、HATU (62.7mg, 0.16mmol) 及 N-甲基吗啉 (32.98 μL, 0.30mmol) 于 DMF (0.5mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。通过反相 HPLC 使用 1% 至 99% ACN 于水中的梯度 (HCl 改进剂) 进行纯化。将含有产物的级分蒸发至干燥。然后将残余物吸收于乙酸乙酯及水中, 且用 NaHCO₃ 饱和水溶液 (约 3 滴) 将该溶液的 pH 调整至约 8。分离各层, 且用乙酸乙酯 (3×) 萃取水层。将所有有机物合并在一起, 蒸发, 且通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯于己烷中的梯度 (5% 至 70%) 纯化得到呈白色固体的 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺 (2)

(26.10mg, 37%)。ESI-MS m/z 计算值 468.09, 观测值 469.3(M+1)+; 保留时间: 1.49 分钟 (3 分钟运行)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.97–7.87 (m, 1H), 7.86–7.71 (m, 3H), 7.68–7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J = 10.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (ddd, $J = 8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm。

[1144] 使用类似实验程序自 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酸及以下胺制备了以下化合物。

[1145]

化合物 编号	产物名称	胺
46	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-(甲基磺酰基)苯胺
57	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺	5-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
53	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氨基吡啶
16	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-氨基-N-甲基苯磺酰胺
56	N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-氨基苯甲腈
58	N-(4-氨甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氨基苯甲酰胺
51	N-(6-氰基吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	5-氨基氰基吡啶

[1146]

化合物 编号	产物名称	胺
55	N-(4-氟基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氟基苯甲腈
54	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-氨基吡啶
48	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-吡啶-5-胺
42	N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-胺
47	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-6-基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-吡啶-6-胺
59	N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-氨基苯甲酰胺
43	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-吡啶-4-胺
44	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-(羟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺	(5-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇
49	N-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-苯并[d]咪唑-6-胺
38	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-1,2,4-三唑-3-胺
50	N-(4-氟基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	2-氨基异烟碱甲腈
45	N-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	3-(1H-四唑-5-基)苯胺
40	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺	1H-吡啶-3-胺

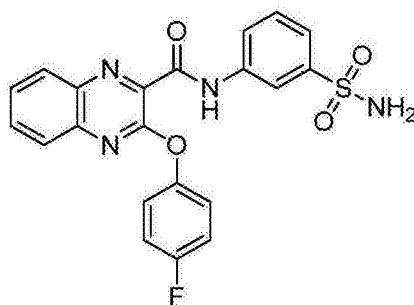
[1147]

化合物 编号	产物名称	胺
41	3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-四唑-5-基)喹啉-2-甲酰胺	4-(1H-四唑-5-基)苯胺
52	N-(5-氨基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰胺	6-氨基烟碱甲腈
39	2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲酰氨基)噁唑-4-甲酸	2-氨基噁唑-4-甲酸

[1148] 实施例 8

[1149] 3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺 (1) 的制备

[1150]



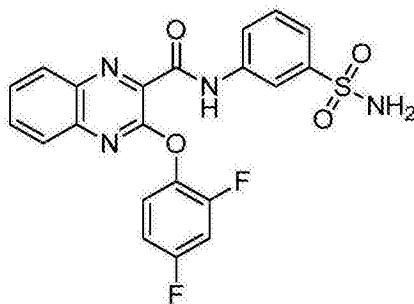
[1151] 在 80℃ 下将 NMP (5mL) 中的 3-氯喹啉-2-甲酸乙酯 (473.3mg, 2.0mmol)、4-氟苯酚 (448.4mg, 4.0mmol) 及 Cs_2CO_3 (1.30g, 4.0mmol) 搅拌 16 小时。将该反应混合物倾倒入水中,并用 1N HCl 水溶液将 pH 调整至 4。将所得沉淀物过滤掉,吸收于 MeOH (3mL) 中。添加水 (0.3mL) 及 NaOH (320.0mg, 8.00mmol),且在 40℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时。用 1N HCl 稀释该反应混合物。将所得沉淀物过滤,用乙醚洗涤,并干燥,从而得到呈白色固体的 3-(4-氟苯氧基)喹啉-2-甲酸 (120mg, 21%)。ESI-MS m/z 计算值 284.06,观测值 285.3 ($M+1$)+;保留时间:1.29 分钟 (3 分钟运行)。

[1152] 在 25℃ 下将 3-(4-氟苯氧基)喹啉-2-甲酸 (28.42mg, 0.1mmol)、3-氨基苯磺酰胺 (20.7mg, 0.12mmol)、HATU (38.0mg, 0.10mmol) 及 N-甲基吗啉 (21.99 μL , 0.20mmol) 于 NMP (0.5mL) 及 DMSO (0.1mL) 中的溶液搅拌 16 小时。将该反应过滤,并通过反相 HPLC 使用 1% 至 99% ACN 于水的梯度并使用 HCl 作为改进剂进行纯化。获得呈白色固体的 3-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺 (1) (13.9mg, 32%)。ESI-MS m/z 计算值 438.08,观测值 439.5 ($M+1$)+;保留时间:1.49 分钟 (3 分钟运行)。

[1153] 实施例 9

[1154] 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺 (5) 的制备

[1155]



[1156] 在 0℃ 下向 3-氨基苯磺酰胺 (4.5g, 26.43mmol) 及吡啶 (12.83mL, 158.6mmol) 于二氯甲烷 (48mL) 中的溶液中添加二氯甲烷 (60mL) 中的 3-氯喹喔啉-2-碳酰氯 (6.0g, 26.43mmol), 搅拌该混合物, 并使其升温至室温过夜。向该反应浆液中添加水 (60mL)。通过过滤将固体分离, 用水 (3×50mL)、己烷 (50mL) 及少量二氯甲烷洗涤。在真空下干燥固体, 从而产生呈橙红色固体的 3-氯-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺 (7.1g, 74%)。ESI-MS m/z 计算值 362.02, 观测值 363.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.43 分钟 (3 分钟运行)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.40–8.33 (m, 1H), 8.31–8.24 (m, 1H), 8.24–8.14 (m, 1H), 8.12–7.98 (m, 2H), 7.90–7.81 (m, 1H), 7.69–7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 2H) ppm。

[1157] 向 3-氯-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺 (54.4mg, 0.15mmol) 于 N-甲基吡咯烷酮 (1mL) 中的溶液中添加 2,4-二氟苯酚 (19.5mg, 0.15mmol) 及碳酸铯 (146.6mg, 0.45mmol), 并在 100℃ 下将该反应搅拌 25 分钟。将该反应过滤, 并通过反相制备型色谱法利用含有 HCl 作为改进剂的 10% 至 99% 乙腈水溶液的梯度进行纯化, 从而产生 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺 (5) (13.2mg, 19%)。ESI-MS m/z 计算值 456.07, 观测值 457.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.76 分钟 (3 分钟运行)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.47–8.37 (m, 1H), 8.27–8.15 (m, 1H), 7.97–7.75 (m, 4H), 7.69–7.50 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.30–7.17 (m, 1H) ppm。

[1158] 使用与上文针对 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺 (5) 的制备所阐述类似的实验程序自 3-氯-N-(3-氨基磺酰基苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺及以下醇制备了以下化合物。

[1159]

化合物 编号	产物名称	醇
6	3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	2-氯-4-氟-苯酚
4	3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	2-氯-4-甲氧基-苯酚
11	3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氯-2-甲氧基-苯酚
8	3-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	2,4-二甲氧基苯酚
14	3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氟-2-甲基-苯酚
3	N-(3-氯磺酰基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-(三氟甲氧基)苯酚
9	3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	4-氯-2-甲基-苯酚
12	3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氯磺酰基苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	2-氟-4-甲氧基-苯酚

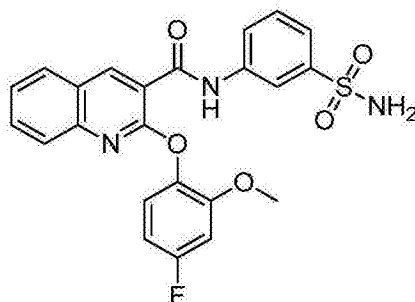
[1160]

化合物 编号	产物名称	醇
10	3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺	2-(二氟甲氧基)苯酚
7	3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺	3-氟-4-甲氧基-苯酚
15	N-(3-氨磺酰基苯基)-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹啉-2-甲酰胺	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚
13	3-苯氧基-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-2-甲酰胺	苯酚

[1161] 实施例 11

[1162] 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺 (61) 的制备

[1163]



[1164] 将 2-氯喹啉-3-甲酸 (250mg, 1.20mmol)、3-氨基苯磺酰胺 (207.3mg, 1.20mmol) 及 HATU (457.8mg, 1.20mmol) 合并于 DMF (2.5mL) 中, 并用 4-甲基吗啉 (397.1 μ L, 3.61mmol) 处理。在 60℃ 下将该反应加热 12 小时。将该反应冷却至 25℃。过滤沉淀物, 从而产生呈固体的 N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基氧基) 喹啉-3-甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 461.09, 观测值 461.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.35 分钟 (3 分钟运行)。

[1165] 将 4-氟-2-甲氧基-苯酚 (6.17 μ L, 0.05mmol)、N-(3-氨磺酰基苯基)-2-(三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基氧基) 喹啉-3-甲酰胺 (25mg, 0.05mmol) 及 K₂CO₃ (22.46mg, 0.16mmol) 合并于 DMF (0.5mL) 中, 并在 90℃ 下加热 1 小时。将该反应用 DMF (0.5mL) 稀释, 过滤, 并通过反相 HPLC (30% 至 99% CH₃CN/5mM HCl 水溶液) 纯化, 从而提供呈白色固体的 2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-N-(3-氨磺酰基苯基) 喹啉-3-甲酰胺 (61) (7.95mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.88 (td, J = 4.4, 2.1Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 8.9, 6.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.8, 2.9Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.9Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 8.76-8.68 (m, 1H) ppm。

ESI-MSm/z 计算值 467.09, 观测值 468.3(M+1)⁺; 保留时间: 1.78 分钟 (3 分钟运行)。

[1166] 使用与上文针对化合物 61 所阐述类似的实验程序自 N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)喹啉-3-甲酰胺及以下醇制备了以下化合物。

[1167]

化合物 编号	产物名称	苯酚
66	2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2-氯-4-氟-苯酚
63	2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	4-氟-2-甲基-苯酚
65	2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2,4-二氟苯酚
68	N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺	4-(三氟甲氧基)-苯酚
71	2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	4-氯-2-甲基-苯酚
69	2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2-氯-4-甲氧基-苯酚

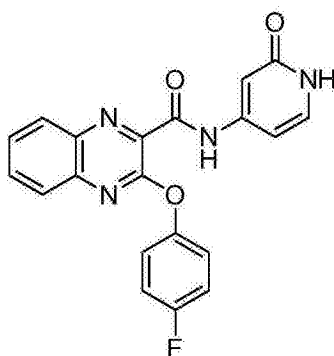
[1168]

化合物 编号	产物名称	苯酚
60	2-(4-氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	4-氟苯酚
74	2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2-(二氟甲氧基)苯酚
72	2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2,4-二甲氧基苯酚
62	2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	3-氟-4-甲氧基-苯酚
73	2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	4-氯-2-甲氧基-苯酚
70	2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	2-氟-4-甲氧基-苯酚
67	N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚
64	2-苯氧基-N-(3-氨基磺酰基苯基)喹啉-3-甲酰胺	苯酚

[1169] 实施例 12

[1170] 3-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)喹啉-2-甲酰胺 (35) 的制备

[1171]



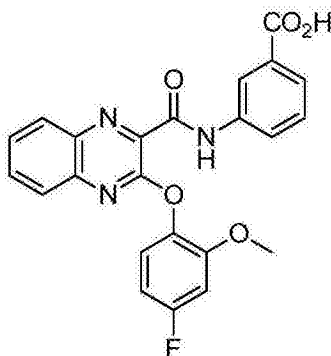
[1172] 在 25 °C 下将 3-(4-氟苯氧基)喹啉-2-甲酸 (42.6mg, 0.15mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺 (22.3mg, 0.18mmol)、HATU (62.7mg, 0.16mmol) 及 N-甲基吗啉

(32.98 μ L, 0.30mmol) 于 NMP (0.5mL) 中的溶液搅拌 16 小时。将该反应混合物倾倒至水中, 并用乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取。将有机物合并在一起, 用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 经短二氧化硅塞过滤, 并蒸发至干燥。将残余物吸收于 HBr (0.5mL, 于乙酸中为 33% w/v, 2.04mmol) 中, 并在 100 $^\circ\text{C}$ 下加热 4 小时。将该反应混合物倾倒至水中, 并用乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取。将有机物合并在一起, 蒸发, 并通过反相 HPLC 使用乙腈水溶液的梯度 (1% 至 99%) 并使用 HCl 作为改进剂进行纯化, 从而得到呈浅黄色固体的 3-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基) 喹啉-2-甲酰胺 (35) (5.0mg, 9%)。ESI-MS m/z 计算值 376.10, 观测值 377.3(M+1)+; 保留时间: 1.31 分钟 (3 分钟运行)。

[1173] 实施例 13

[1174] 3-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹啉-2-甲酰氨基) 苯甲酸 (36) 的制备

[1175]



[1176] 向 DMF (0.3mL) 中的 3-氨基苯甲酸乙酯 (18.9mg, 0.11mmol) 中添加 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基) 喹啉-2-甲酸 (30mg, 0.09mmol)、HATU (54.4mg, 0.14mmol) 及 Et_3N (39.9 μ L, 0.29mmol)。在 50 $^\circ\text{C}$ 下将该反应搅拌 2 小时。添加氢氧化锂 (45 μ L, 4M, 0.18mmol), 并在 25 $^\circ\text{C}$ 下将该反应搅拌过夜。将该反应过滤, 并通过反相 HPLC 使用甲醇于水中的梯度 (1% 至 99%) 并使用甲酸铵作为改进剂进行纯化, 从而产生 3-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹啉-2-甲酰氨基) 苯甲酸 (36) (16.4mg, 42%)。ESI-MS m/z 计算值 433.11, 观测值 434.0(M+1)+; 保留时间: 1.56 分钟 (2.5 分钟运行)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.87-7.68 (m, 4H), 7.48 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J = 10.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (td, $J = 8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm。

[1177] 使用与上文针对化合物 (36) 所阐述类似的实验程序自 3-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基) 喹啉-2-甲酸及 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯制备了 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹啉-2-甲酰氨基) 噻唑-4-甲酸 (37)。

[1178] 本发明化合物的分析数据提供于下表 2 中。通过反相 HPLC 使用来自 Phenomenex 的 Kinetix C18 柱 (50 $\times$ 2.1mm, 1.7 μ m 粒子) (pn:00B-4475-AN) 及经 3 分钟自 1% 至 99% 流动相 B 的双重梯度运行测定质谱 (例如表 2 中的 M+1 数据)、最终纯度及保留时间。流动相 A = H_2O (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流动相 B = CH_3CN (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流速 = 2mL/min, 注射体积 = 3 μ L, 且柱温度 = 50 $^\circ\text{C}$ 。

[1179] 表 2. 分析数据

[1180]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
1	1.49	439.5	(DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 5H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.37 (ddd, J = 17.5, 12.0, 6.9 Hz, 4H) ppm.

[1181]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
2	1.49	469.3	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm。
3	1.94	505.5	
4	1.79	485.5	
5	1.76	457.3	(DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 4H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 1H)。 [1], ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ? 11.32 (s, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 1H), 7.96 - 7.76 (m, 4H), 7.70 - 7.52 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 1H) ppm。
6	1.83	473.3	
7	1.73	469.5	(DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.94 - 7.74 (m, 4H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

[1182]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
8	1.69	481.3	(DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 3H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm.
9	1.92	469.5	(DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 1H), 8.33 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 4H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.
10	1.77	487.3	
11	1.82	485.5	(DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.46 - 8.37 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm.
12	1.75	469.5	
13	1.7	421.3	
14	1.81	453.5	
15	1.88	519.5	(DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.72 (m, 4H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 4.82 (q, J = 8.9 Hz, 2H) ppm.
16	1.59	483.2	

[1183]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
17	1.96	470.5	(DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.58 - 7.44 (m, 4H) ppm。
18	1.33	405.4	
19	1.42	419.2	(DMSO-d ₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm。
20	1.28	387.4	
21	1.35	435.4	(DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.63 (m, 3H), 7.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H) ppm。
22	1.51	485.4	(DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.65 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 2H), 4.82 (q, J = 8.9 Hz, 2H) ppm。
23	1.45	451.2	

[1184]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
24	1.38	453.4	(DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.67 (m, 3H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 6.88 (m, 1H) ppm.
25	1.54	435.2	
26	1.3	447.2	(DMSO-d ₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm.
27	1.32	435.4	(DMSO-d ₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm.
28	1.43	439.4	
29	1.38	423.4	
30	1.4	451.2	
31	1.56	471.4	(DMSO-d ₆) δ 13.2 9s, br. 1H, . 11.51 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.52 (s, 4H) ppm.

[1185]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
32	1.32	435.3	(DMSO-d ₆) δ 13.12 (s br, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 24.3, 15.6, 6.7 Hz, 3H), 7.36 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) ppm.
33	1.42	471.4	(Acetone-d ₆) ? 10.97 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 4H) ppm. (DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 3H), 7.52 (s, 4H) ppm.
34	1.18	435	
35	1.31	377.3	
36	1.56	434	(DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm.
37	1.49	441	
38	1.35	381.15	

[1186]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
39	1.43	425.12	
40	1.55	380.18	
41	1.63	458.24	
42	1.56	431.22	
43	1.43	380.18	
44	1.35	460.19	
45	1.65	458.24	
46	1.73	468.11	
47	1.68	430.18	
48	1.61	430.18	
49	1.32	430.15	
50	1.85	416.14	
51	1.75	416.14	
52	1.85	416.14	
53	1.3	391.15	(DMSO-d ₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.70 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H) ppm.
54	1.27	391.15	
55	1.86	415.13	

[1187]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
56	1.85	415.16	(DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.05 (ddd, J = 5.5, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 0.9 Hz, 3H) ppm.
57	1.44	446.15	
58	1.4	433.3	(DMSO-d ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.67 (m, 8H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm.
59	1.6	433.2	
60	1.61	438.5	(DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H) ppm.
61	1.78	468.3	(DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 8.76 - 8.68 (m, 1H) ppm.
62	1.283	468	

[1188]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
63	1.36	452.2	
64	1.26	420.2	
65	1.318	456	
66	1.375	472	
67	1.419	518	
68	1.466	504	
69	1.362	484	
70	1.309	468	(DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.1, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.
71	1.456	468	
72	1.66	480.3	
73	1.425	484	(DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm.
74	1.314	468	

[1189]

化合物 编号	LCMS 保留时间 (分钟)	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
75	1.68	452.2	(DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H) ppm。
76	1.72	420.2	
77	1.67	456	
78	1.67	472	
79	1.49	518	
80	1.43	504	(DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 1H) ppm。

[1190] 检测及量测化合物的 Na_v抑制性质的试验

[1191] 利用电刺激的 E-VIPR 光学膜电位测定方法

[1192] 钠通道为可通过施加电场诱导膜电压变化来激活的电压依赖性蛋白质。电刺激仪器及使用方法阐述于 PCT/US01/21652 离子通道分析方法中（以引用方式将该文献并入本申请中）并称为 E-VIPR。该仪器包含微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料而同时记录香豆素及奥斯若 (oxonol) 发射的光学系统、波形生成器、电流或电压控制放大器及将电极插入孔中的装置。在整合式计算机控制下，此仪器将用户程序化的电刺激方案传递至微量滴定板的孔内的细胞。

[1193] 在 E-VIPR 上分析之前 24 小时，将表达人类 Nav1.8 的 HEK 细胞以 15,000 个细胞 / 孔至 20,000 个细胞 / 孔接种于 384 孔聚赖氨酸包覆板中。使 HEK 细胞于补充有 10% FBS (胎牛血清, 优级 ; GibcoBRL 编号 16140-071) 及 1% Pen-Strep (青霉素 - 链霉素 ; GibcoBRL 编号 15140-122) 的培养基 (确切组合物针对每一细胞类型及 NaV 亚型) 中生长。使细胞在 90% 湿度及 5% CO₂ 下于盖子带有通气孔的烧瓶中生长。

[1194] 试剂及溶液:

[1195] 100mg/mL Pluronic F-127 (Sigma 编号 P2443), 于无水 DMSO 中

[1196] 化合物板 :384 孔圆底板, 例如 Corning 384 孔聚丙烯圆底编号 3656

[1197] 细胞板 :384 孔组织培养物处理板, 例如 Greiner 编号 781091-1B10mM DiSBAC₆(3) (Aurora 编号 00-100-010), 于无水 DMSO 中 10mM CC2-DMPE (Aurora 编号 00-100-008), 于无水 DMSO 中 200mM ABSC1, 于 H₂O 中

[1198] Bath 1 缓冲液 :葡萄糖 10mM(1.8g/L)、氯化镁 (无水) 1mM(0.095g/L)、氯化钙 2mM(0.222g/L)、HEPES 10mM(2.38g/L)、氯化钾 4.5mM(0.335g/L)、氯化钠 160mM(9.35g/L)。

[1199] 己基染料溶液 :Bath 1 缓冲液 +0.5% β-环糊精 (在使用前制备此物质, Sigma 编号 C4767)、8 μM CC2-DMPE+2.5 μM DiSBAC₆(3)。为制备该溶液, 所添加的 10% Pluronic F127 储备溶液的体积等于 CC2-DMPE+DiSBAC₆(3) 的体积。制备顺序是先混合 Pluronic 及 CC2-DMPE, 然后添加 DiSBAC₆(3) 并同时涡旋, 然后添加 Bath 1+β-环糊精。

[1200] 测定方案:

[1201] 1) 将化合物 (于纯净 DMSO 中) 预点滴至化合物板中。将媒介物对照 (纯净 DMSO)、阳性对照 (20mM DMSO 储备溶液丁卡因, 在分析中最终为 125 μM) 及测试化合物以于纯净 DMSO 中 160× 期望最终浓度添加至每一孔中。最终化合物板体积为 80 μL (自 1 μL DMSO 点的 80 倍中间稀释; 在转移至细胞板后为 160 倍最终稀释)。分析中所有孔的最终 DMSO 浓度为 0.625%。

[1202] 2) 制备己基染料溶液。

[1203] 3) 制备细胞板。在分析当天, 抽吸培养基, 并用 100 μL 的 Bath1 溶液将细胞洗涤三次, 在每一孔中维持 25 μL 残余体积。

[1204] 4) 将 25 μL/ 孔的己基染料溶液分散至细胞板中。在室温或环境条件下培育 20 分钟至 35 分钟。

[1205] 5) 将 80 μL/ 孔的 Bath 1 分散至化合物板中。添加酸性黄 17 (1mM), 且将氯化钾自 4.5mM 变成 20mM, 此取决于 NaV 亚型及分析敏感度。

[1206] 6) 用 100 μL/ 孔的 Bath 1 将细胞板洗涤三次, 留下 25 μL 的残余体积。然后将 25 μL/ 孔自化合物板转移至细胞板中。在室温 / 环境条件下培育 20 分钟至 35 分钟。

[1207] 7) 在 E-VIPR 上对板读数。使用电流控制放大器, 以递送 10 秒的刺激波脉冲及 200Hz 的扫描速率。实施刺激前记录并持续 0.5 秒, 以获得未经刺激强度基线。刺激波形之后为 0.5 秒的刺激后记录, 以检查至静态的松弛。

[1208] 数据分析

[1209] 分析数据, 并记录为 460nm 及 580nm 通道中所量测的发射强度的正规化比率。随时间变化的反应记录为使用下式所获得的比率:

[1210]

$$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460 \text{ nm}} - \text{背景}_{460 \text{ nm}})}{(\text{强度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}$$

[1211] 通过计算初始 (R_i) 及最终 (R_f) 比率来进一步简化该数据。该数据为在刺激前时

期的一部分或全部时期期间及在刺激时期期间的样品点期间的平均比率数值。然后计算对刺激的反应 $R = R_f/R_i$ ，并记录为随时间变化。

[1212] 通过在具有期望性质的化合物（例如丁卡因）的存在下（阳性对照）及在药理学物质不存在下（阴性对照）实施分析来获得对照反应。如上文计算对阴性（N）及阳性（P）对照的反应。化合物拮抗剂活性 A 定义为：

[1213] $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$ 。其中 R 是测试化合物的比率反应

[1214] 测试化合物的 Na_v 活性及抑制的电生理学测定法

[1215] 使用膜片钳制电生理学评估钠通道阻断剂在背根神经节神经元中的效力及选择性。将大鼠神经元自背根神经节分离，并在 NGF (50ng/ml)（培养基由补充有 B27、谷氨酰胺及抗生素的 Neurobasal A 组成）的存在下维持培养 2 天至 10 天。目测鉴别小直径神经元（伤害性感受器，直径为 8 μm 至 12 μm ），并用连接至放大器的细尖玻璃电极（Axon Instruments）进行探测。使用“电压钳制”模式并将细胞保持在 -60mV 下来评估化合物的 IC_{50} 。另外，采用“电流钳制”模式测试化合物阻断因应电流注入而生成动作电位的效力。该实验的结果有助于界定化合物的效力特性。

[1216] 如使用本申请中所阐述的测定法所测定的且如下表 3 中所呈现的，本申请表 1 中所例示的化合物对 Nav1.8 钠通道具有活性。

[1217] 表 3. Nav1.8 IC_{50} 活性

[1218]

化合物编号	Na _v 1.8 IC ₅₀ (μM)
1	0.027
2	0.006
3	0.014
4	0.004
5	0.013
6	0.003
7	0.042
8	0.006
9	0.014
10	0.036
11	0.005
12	0.022
13	0.092
14	0.007
15	0.066
16	0.022
17	0.044
18	0.25
19	0.086
20	1.08

化合物编号	Na _v 1.8 IC ₅₀ (μM)
21	0.235
22	0.18
23	0.019
24	0.34
25	0.056
26	0.046
27	0.185
28	0.051
29	0.185
30	0.069
31	0.015
32	0.083
33	0.007
34	0.016
35	0.074
36	0.46
37	0.45
38	1.215
39	2.6
40	1.7

[1219]

化合物编号	Na _v 1.8 IC ₅₀ (μM)
41	2.2
42	0.096
43	0.22
44	0.425
45	1.65
46	0.001
47	0.13
48	0.086
49	0.585
50	1.25
51	0.037
52	2.4
53	0.022
54	0.08
55	0.046
56	0.03
57	0.019
58	0.031
59	0.18
60	0.017
61	0.011
62	0.03

化合物编号	Na _v 1.8 IC ₅₀ (μM)
63	0.008
64	0.081
65	0.011
66	0.002
67	0.061
68	0.013
69	0.015
70	0.034
71	0.014
72	0.026
73	0.031
74	0.024
75	0.275
76	0.315
77	0.975
78	0.55
79	0.096
80	0.255

[1220] IonWorks 测定法。实施此测定法以测定本发明化合物对非 Na_v1.8 通道的活性。使用自动化膜片钳制系统 IonWorks (Molecular Devices Corporation 公司) 记录钠电流。

自组织培养物收获表达 Na_v 亚型的细胞,并将其以每 mL Bath 1 50 万个至 400 万个细胞置于悬浮液中。IonWorks 仪器以与传统膜片钳测定法类似的方式(但以 384 孔格式进行)测定钠电流因应答所施加电压钳而发生的变化。使用 IonWorks,以电压钳模式通过在添加测试化合物之前及之后将细胞自实验特异性保持电位去极化至约 0mV 的测试电位来测定剂量-响应关系。在测试电位下测量了所述化合物对电流的影响。

[1221] 对于本领域普通技术人员而言明显的是,可对本申请中所述的实施方案进行许多修改及改变,而不偏离本发明的范围。仅以举例的方式提供本申请中所述的具体实施方案。