



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119730843 A

(43) 申请公布日 2025.03.28

(21) 申请号 202380060267.7

(22) 申请日 2023.06.15

(30) 优先权数据

63/353,982 2022.06.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.02.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/025384 2023.06.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/249871 EN 2023.12.28

(71) 申请人 阿尔克姆斯有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 苏迪尔·马哈迪奥·汉德 胡源

崔永基 阮欢

布赖恩·M·阿奎拉

英戈·安德烈亚斯·马格

布赖恩·肯尼思·雷默 徐炳哲

刘易斯·D·彭宁顿

乔纳森·沃德·莱曼

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理

有限公司 51258

专利代理师 孙璇宇

(51) Int. Cl.

A61K 31/18 (2006.01)

G07D 211/58 (2006.01)

G07D 211/98 (2006.01)

G07D 401/04 (2006.01)

G07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

权利要求书20页 说明书84页

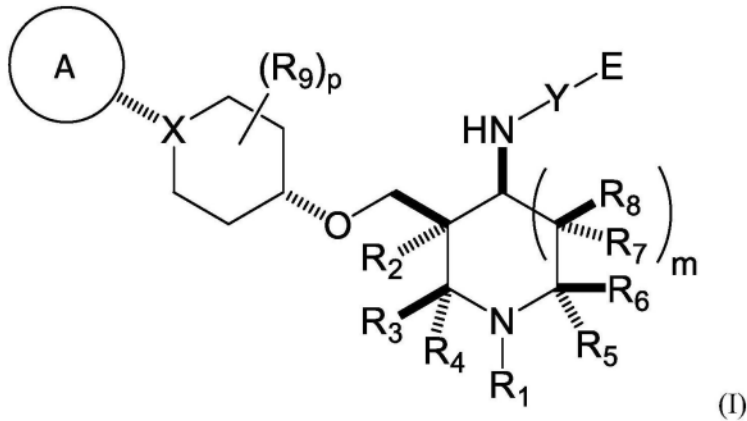
(54) 发明名称

取代的吡咯烷基和哌啶基化合物以及相关的  
的治疗方法

(57) 摘要

本发明提供了可用于治疗有此需要的受试者的  
发作性睡病或猝倒的化合物。本文还提供了  
相关的药物组合物和方法。

1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐:



或其药学上可接受的盐;

其中:

环A选自由苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基组成的组,进一步地其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素;

X是N或CH;

Y是S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)或S(=O)(=NR<sub>e</sub>);

R<sub>e</sub>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基组成的组;

E选自由以下组成的组:NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、4-至10-元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(4-至10-元杂环基)、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、5-至7-元杂芳基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(5-至7-元杂芳基),其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、4-至10-元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(4-至10-元杂环基)、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、5-至7-元杂芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(5-至7-元杂芳基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代;

R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基和4-至7-元杂环基组成的组;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代;

或者,替代地,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们所连接的N原子一起形成4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基,其中所述4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基或被1-3个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代;

R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基)、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基)、C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基)、(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)和(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-至7-元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取

代;

$R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地是H、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氬取代的 $C_1-C_3$ 烷基;  
n是0、1或2;

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氬取代的 $C_1-C_3$ 烷基;

或者,替代地, $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基;

或者,替代地, $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基;

m是0或1;

p是0、1、2、3或4;以及

每个 $R_9$ 独立地选自由氬、卤素、羟基和氰基组成的组;

前提是当:

Y是S(=O)<sub>2</sub>,

m是1,

E是 $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_2-C_4$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基),其中所述 $C_1-C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_2-C_4$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代;

$R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6-C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),

n是0或1,

$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基,以及

环A是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素,则X是N。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自F或Cl。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是苯基环,其中所述环被1-2个取代基取代。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中,环A是3-氟苯基。
10. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
11. 根据权利要求1或权利要求10所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
12. 根据权利要求1、10或11中任一项所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
13. 根据权利要求1或10-12中任一项所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素。
14. 根据权利要求1或10-13中任一项所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。
15. 根据权利要求1或10-14中任一项所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。
16. 根据权利要求1或10-15中任一项所述的化合物,其中,环A是吡啶基环,其中所述环被C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基单取代。
17. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
18. 根据权利要求1或17所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
19. 根据权利要求1、17或18中任一项所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
20. 根据权利要求1或17-19中任一项所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素。
21. 根据权利要求1或17-20中任一项所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。
22. 根据权利要求1或17-19中任一项所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。
23. 根据权利要求1或17-19中任一项所述的化合物,其中,环A是哒嗪基环,其中所述环被C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基单取代。
24. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
25. 根据权利要求1或24所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
26. 根据权利要求1、24或25中任一项所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基或卤素。
27. 根据权利要求1或24-26中任一项所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素。
28. 根据权利要求1或24-27中任一项所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

29. 根据权利要求1或24-28中任一项所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

30. 根据权利要求1或24-29中任一项所述的化合物,其中,环A是嘧啶基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

31. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

32. 根据权利要求1或31所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

33. 根据权利要求1、31或32中任一项所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

34. 根据权利要求1或31-33中任一项所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

35. 根据权利要求1或31-34中任一项所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

36. 根据权利要求1或31-35中任一项所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

37. 根据权利要求1或31-36中任一项所述的化合物,其中,环A是吡嗪基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

38. 根据权利要求1所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

39. 根据权利要求1或38所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

40. 根据权利要求1、38或39中任一项所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

41. 根据权利要求1或38-40中任一项所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

42. 根据权利要求1或38-41中任一项所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

43. 根据权利要求1或38-42中任一项所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

44. 根据权利要求1或38-43中任一项所述的化合物,其中,环A是三嗪基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

45. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是0。

46. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是1。

47. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是2。

48. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是3。

49. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是4。

50. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是0、1或2。

51. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中,p是0或1。

52. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $\text{NR}_a\text{R}_b$ 。
53. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- $\text{NR}_a\text{R}_b$ 。
54. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基。
55. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基。
56. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。
57. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。
58. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基。
59. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基。
60. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)。
61. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)。
62. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的4-至10-元杂环基。
63. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的4-至10-元杂环基。
64. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- (4-至10-元杂环基)。
65. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- (4-至10-元杂环基)。
66. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基。
67. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基。
68. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)。
69. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基)。
70. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的5-至7-元杂芳基。
71. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的5-至7-元杂芳基。
72. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- (5-至7-元杂芳基)。
73. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- (5-至7-元杂芳基)。
74. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- (4-至10-元

杂环基),其中所述 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_2-C_4$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或

$C_1-C_3$ 烷氧基取代。

75. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基),其中所述 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代。

76. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基),其中所述 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-$

$C_8$ 环烷基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_3-C_8$ 环烷基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代。

77. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是甲基。

78. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的甲基。

79. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $CF_3$ 。

80. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $CHF_2$ 。

81. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $CH_2F$ 。

82. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $NH(CH_3)$ 。

83. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $N(CH_3)_2$ 。

84. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是 $C_6-C_{10}$ 芳基、 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_6-C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

85. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的 $C_6-C_{10}$ 芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_6-C_{10}$ 芳基)。

86. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的 $C_6-C_{10}$ 芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-( $C_6-C_{10}$ 芳基)。

87. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是5-至7-元杂芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

88. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是未取代的5-至7-元杂芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

89. 根据权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的5-至7-元杂芳基或 $C_1-C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

90. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物,其中,Y是 $S(=O)_2$ 。

91. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物,其中,Y是 $C(=O)$ 。

92. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物,其中,Y是 $S(=O)(=NR_c)$ 。

93. 根据权利要求1-92中任一项所述的化合物,其中,X是N。

94. 根据权利要求1-92中任一项所述的化合物,其中,X是CH。

95. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基、 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 和 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_3-C_8$ 环烷基、4-至7-元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

96. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基、 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基和 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,其中所述 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_3-C_8$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

97. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 和 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述4-至7-元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

98. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基,其中所述 $C_1-C_4$ 烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

99. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基,其中所述 $C_1-C_4$ 烷氧基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

100. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,其中所述 $C_3-C_8$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

101. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ ,其中所述4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

102. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ ,其中所述 $C_6-C_{10}$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

103. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

104. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至7-元杂环基)$ ,其中所述5-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

105. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至6-元杂环基)$ ,其中所述5-至6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

106. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂环基),其中所述5-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

107. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂环基),其中所述6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

108. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - ( $C_6$ 芳基),其中所述 $C_6$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

109. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - ( $C_8$ 芳基),其中所述 $C_8$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

110. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - ( $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_{10}$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

111. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (5-至6-元杂芳基),其中所述5-至6-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

112. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

113. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

114. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ - (7-元杂芳基),其中所述7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

115. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基或 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ - (4-至7-元杂环基),其中所述 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

116. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,其中所述 $C_3$ - $C_8$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

117. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ - (4-至7-元杂环基),其中所述4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

118. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_5$ 环烷基,其中所述 $C_3$ - $C_5$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或

被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

119. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至6-元杂环基),其中所述5-至6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

120. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂环基),其中所述5-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

121. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂环基),其中所述6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

122. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的。

123. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

124. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。

125. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是0。

126. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。

127. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是1。

128. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基是未取代的。

129. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

130. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。

131. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是0。

132. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(C_6-C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6-C_{10}$ 芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。

133. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(C_6-C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6-C_{10}$ 芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

134. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的。

135. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

136. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。

137. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

138. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。

139. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

140. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的。

141. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代。

142. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。

143. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

144. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。

145. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至7-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

146. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(6-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的。

147. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $($ 苯基 $)$ 或 $(CR_cR_d)_n$ - $(6-元杂芳基)$ ,其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或

被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

148. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(苯基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。

149. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(苯基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是0。

150. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(苯基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。

151. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(苯基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是1。

152. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的。

153. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

154. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。

155. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是0。

156. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。

157. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是1。

158. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的。

159. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

160. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。

161. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是0。

162. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。

163. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂芳基),其

中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代,并且进一步地其中n是1。

164. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

165. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

166. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

167. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

168. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

169. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

170. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,n是0,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

171. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,n是1或2,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

172. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基),并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

173. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基),n是0,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

174. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基),n是1或2,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

175. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂环基),并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

176. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂环基),n是0,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

177. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-元杂环基),n是1或2,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

178. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂环基),并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

179. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂环基),n是0,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

180. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(6-元杂环基),n是1或2,并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

181. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),并且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个是H。

182. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳

基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

183. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}$ 芳基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

184. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6$ 芳基), 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

185. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6$ 芳基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

186. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6$ 芳基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

187. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -至7-元杂芳基), 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

188. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -至7-元杂芳基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

189. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -至7-元杂芳基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

190. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -元杂芳基), 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

191. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -元杂芳基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

192. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ -元杂芳基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

193. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6$ -元杂芳基), 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

194. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6$ -元杂芳基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

195. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6$ -元杂芳基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

196. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

197. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

198. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

199. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4$ -至7-元杂环基), 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

200. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4$ -至7-元杂环基),  $n$ 是0, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

201. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物, 其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4$ -至7-元杂环基),  $n$ 是1或2, 并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

202. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂环基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

203. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂环基), $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

204. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂环基), $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

205. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂环基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

206. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂环基), $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

207. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂环基), $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

208. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

209. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至7-元杂芳基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

210. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

211. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基), $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

212. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

213. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

214. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基),并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

215. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

216. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

217. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中, $R_1$ 是3-哒嗪基。

218. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

219. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

220. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或卤素。

221. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或氟。

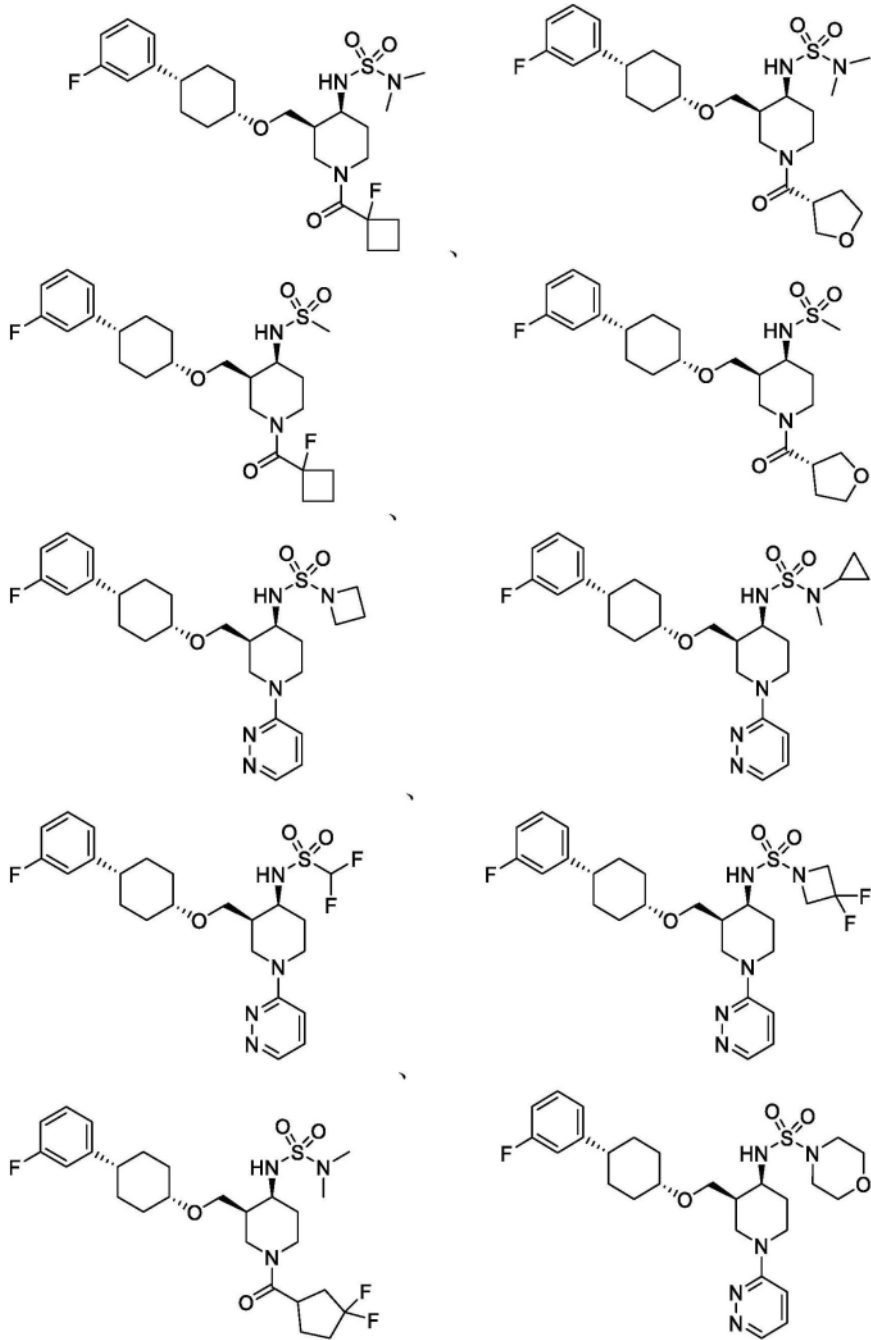
222. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

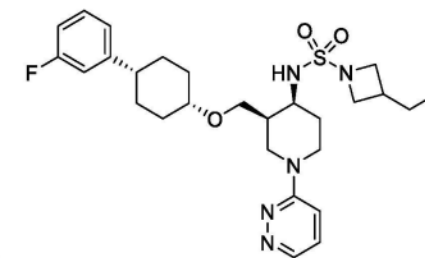
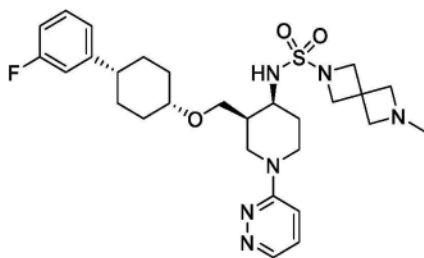
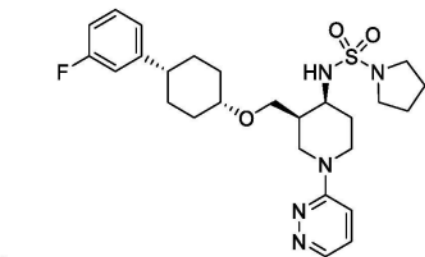
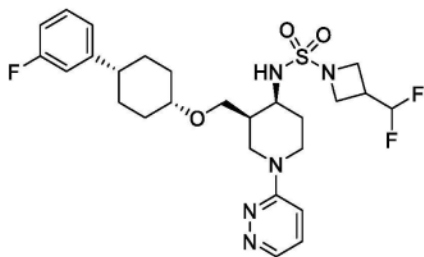
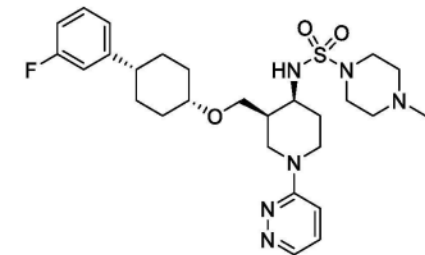
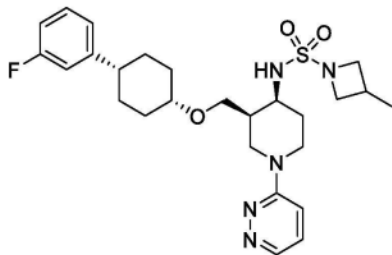
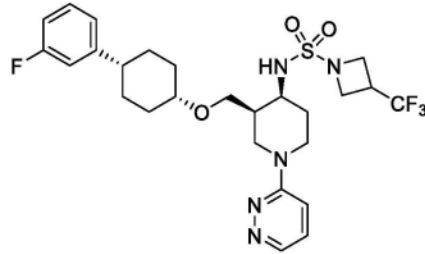
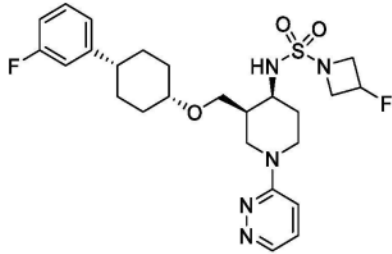
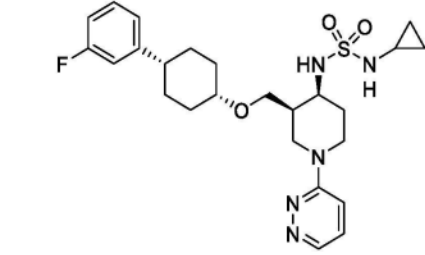
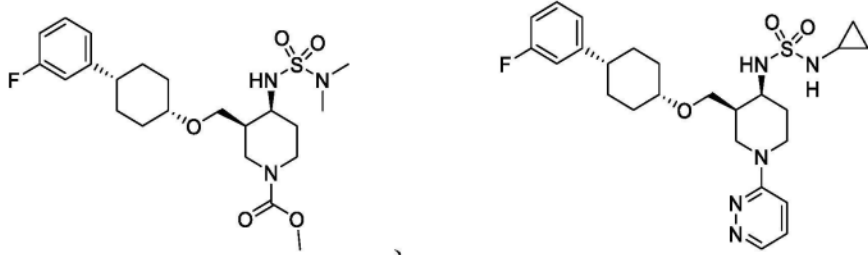
223. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

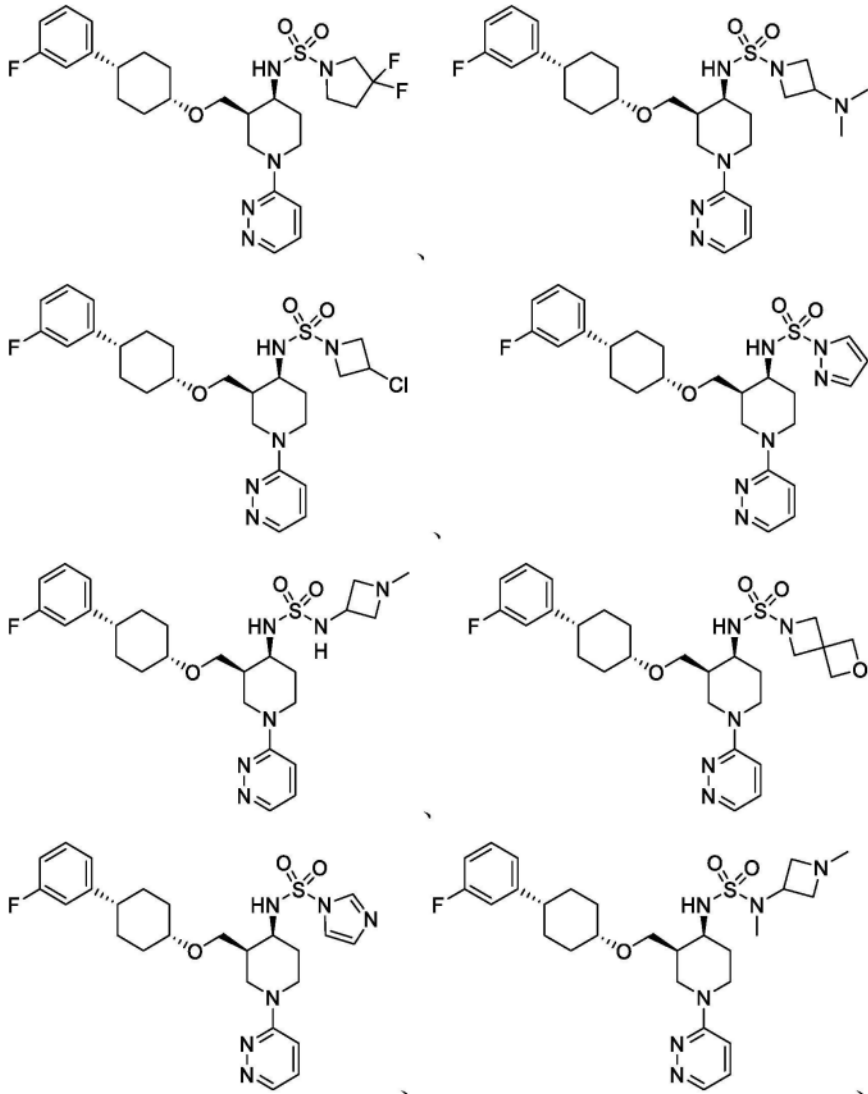
224. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基。

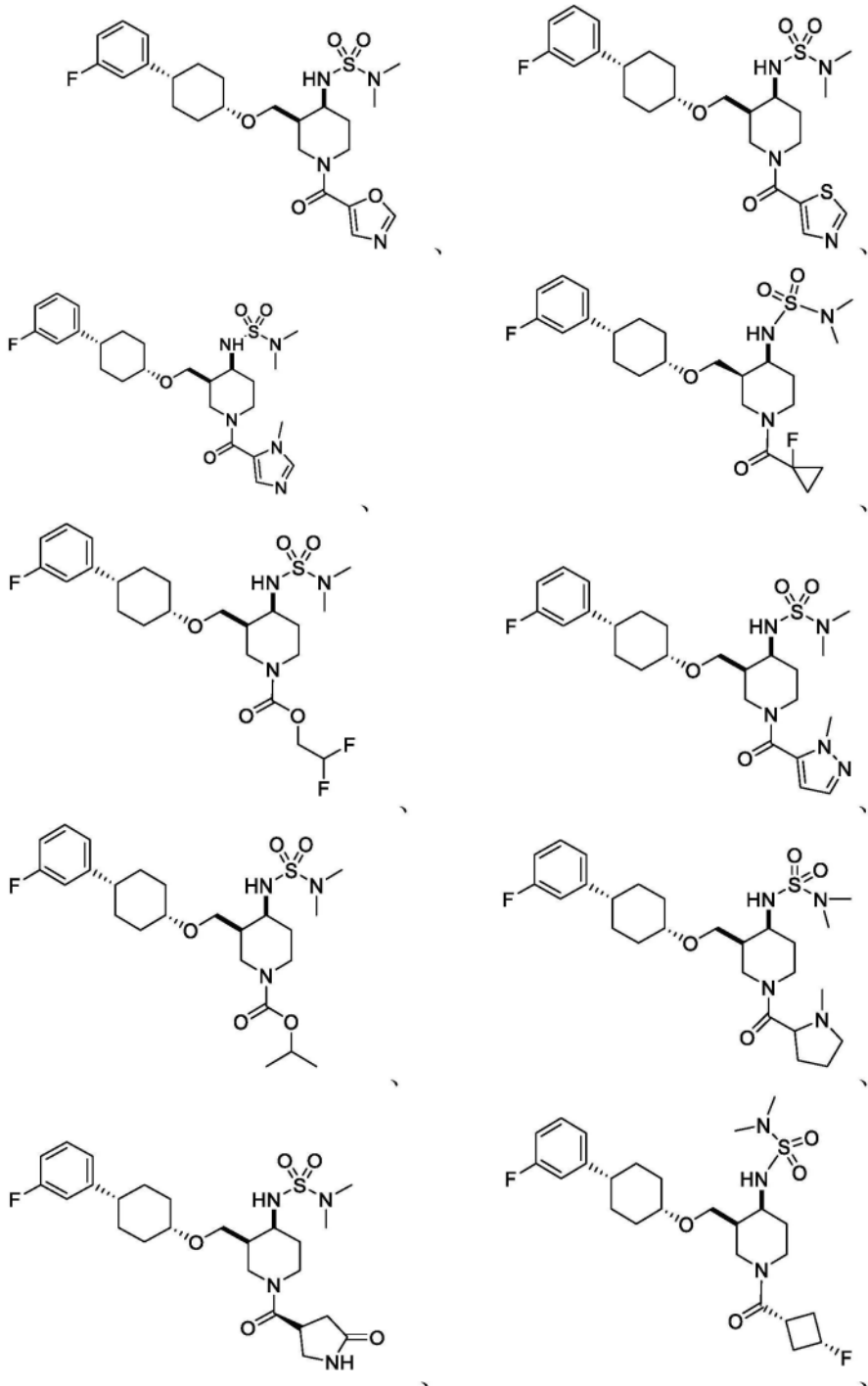
225. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物,其中, $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基。

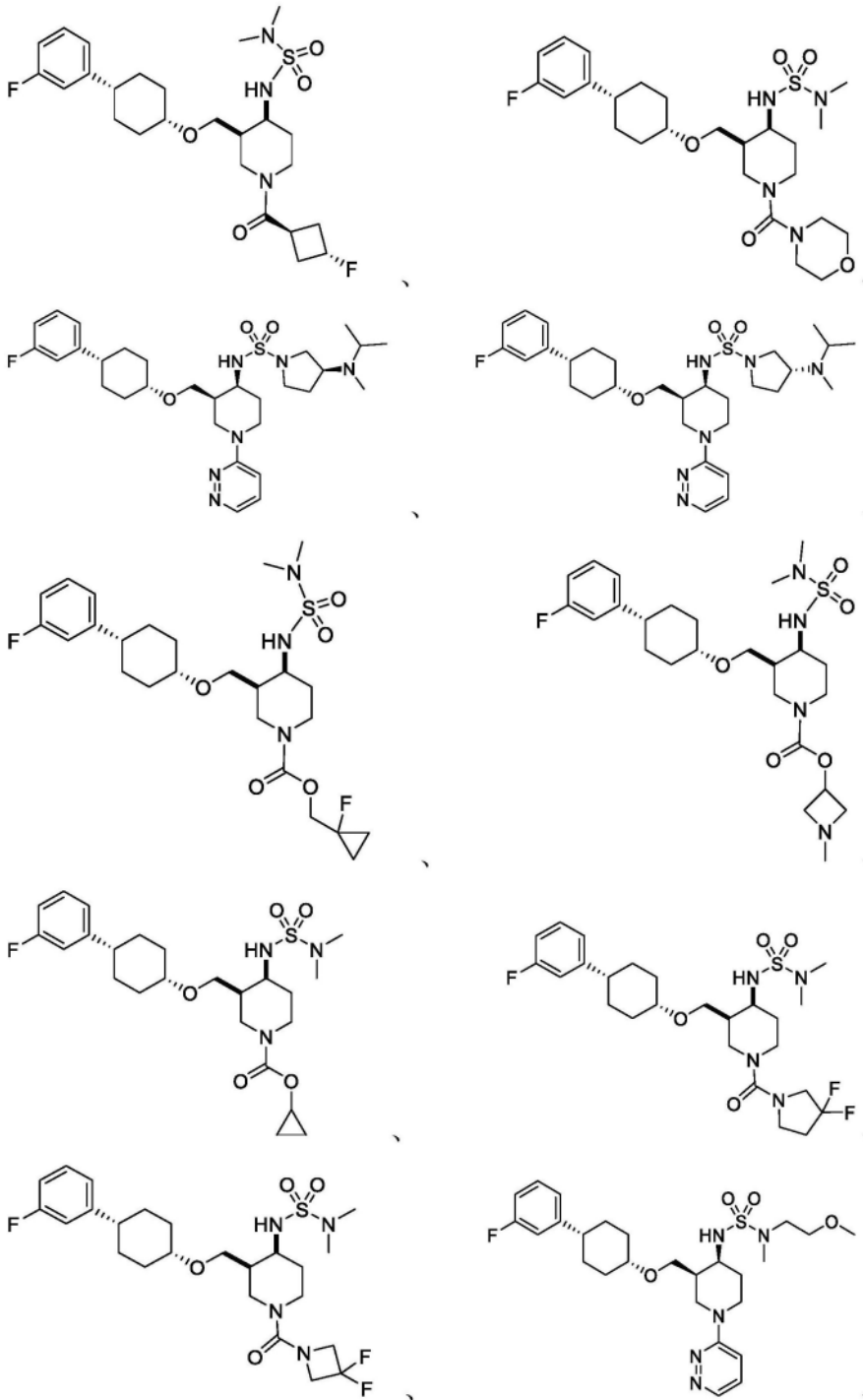
226. 一种化合物或其药学上可接受的盐,选自由以下组成的组:

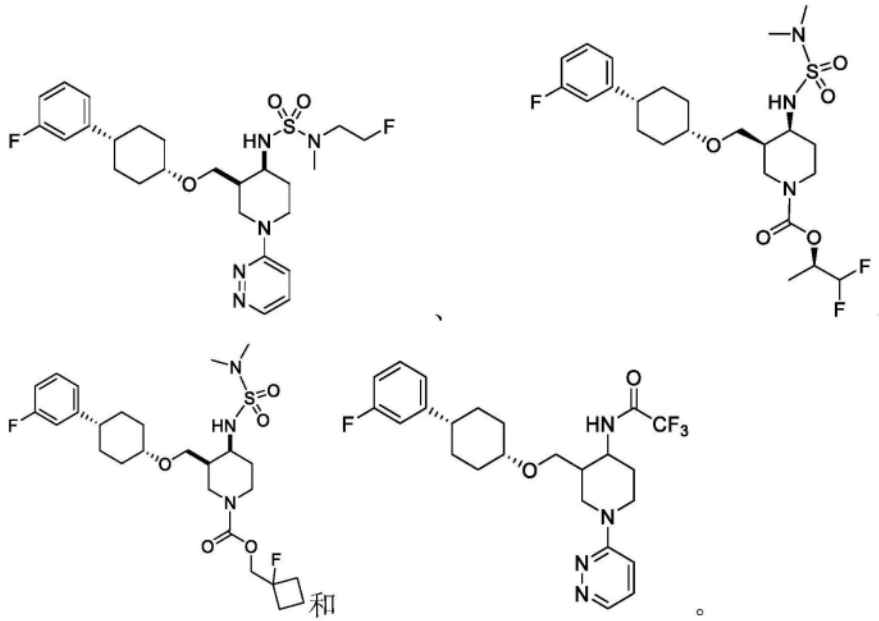












227. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

228. 一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病的方法,所述方法包括向所述受试者给药根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物。

229. 一种治疗有此需要的受试者的猝倒的方法,所述方法包括向所述受试者给药根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物。

230. 根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物用于制造用于发作性睡病的药物的用途。

231. 根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物用于制造用于猝倒的药物的用途。

232. 根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物,用于治疗有此需要的受试者的发作性睡病的方法中的用途。

233. 根据权利要求1-226中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求227所述的组合物,用于治疗有此需要的受试者的猝倒的方法中的用途。

## 取代的吡咯烷基和哌啶基化合物以及相关的治疗方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2022年6月21日提交的美国临时专利申请序列号:63/353,982的权益。以上确定申请的全部内容通过援引并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及取代的吡咯烷基和哌啶基化合物,特别是具有激动剂活性的取代的吡咯烷基和哌啶基化合物。

### 背景技术

[0004] 食欲素(Orexin)是一种由下丘脑外侧及其周围区域内的神经元亚群合成和释放的神经肽。它由两种亚型:食欲素A和食欲素B组成。食欲素A和食欲素B与食欲素受体结合。食欲素受体是优先在脑中表达的G蛋白偶联受体。存在食欲素受体的两种亚型(1型和2型)(Cell, Vol. 92, 573-585, 1998)。已知食欲素受体的激活对于多种中枢神经系统功能是重要的,诸如维持觉醒、能量稳态、奖赏处理与动机(Saper et al., TRENDS in Neuroscience 2001; Yamanaka et al., Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014)。

[0005] 发作性睡病是一种神经疾病,其导致白天过度嗜睡、突发性肌肉麻痹发作(猝倒)和紊乱的睡眠模式(Mahoney et al., Nature Reviews Neuroscience, 2019)。已知发作性睡病是由食欲素神经元的退化引起的。可以在被设计以使食欲素神经元退化的转基因小鼠中模拟发作性睡病症状,并且可以通过脑室内给药食欲素肽来逆转其症状(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004)。对食欲素-2受体敲除小鼠的研究表明食欲素-2受体在维持觉醒中起优先作用(Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003)。因此,食欲素-2受体激动剂可以是发作性睡病或其他表现出白天过度嗜睡的疾患(诸如帕金森病)的治疗剂(CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595)。

[0006] 假定对食欲素-2受体具有激动剂活性的化合物可用作发作性睡病、特发性嗜睡、嗜睡、睡眠呼吸暂停综合征、意识障碍诸如昏迷等、发作性睡病综合征、以嗜睡为特征的嗜睡综合征(例如,在帕金森病、吉兰-巴雷(Guillain-Barre)综合征或克莱恩-莱文(Kleine Levin)综合征中)、阿尔茨海默病、肥胖、胰岛素抵抗综合征、心力衰竭、与骨质丢失相关的疾病或脓毒症等的新型治疗剂。(Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002; WO 2015/073707; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, pages 2522-2533; WO 2015/048091; WO 2015/147240)。

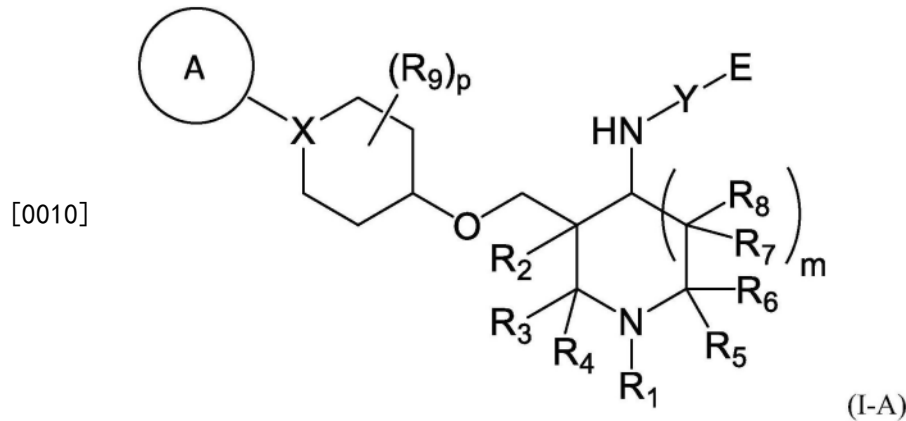
[0007] 已报道了一些具有食欲素-2受体激动剂活性的化合物(美国专利号8,258,163; WO 2015/088000; WO 2014/198880; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, pages 7931-7937; US20190040010; US20190031611; US 20170226137)。然而,认为这些化合物例如就活性、药代动力学、到脑/中枢神经系统的渗透性或安全性而言并不令人满意,并且希望开发

具有食欲素-2受体激动剂活性的改进的化合物。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供具有食欲素-2受体激动剂活性的哌啶基和吡咯烷基化合物。

[0009] 因此,在第一方面,本发明提供了一种由式I-A表示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0011] 其中:

[0012] 环A选自由苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基组成的组,进一步地其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素;

[0013] X是N或CH;

[0014] Y是 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $S(=O)(=NR_e)$ ;

[0015]  $R_e$ 选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_5$ 环烷基组成的组;

[0016] E选自由以下组成的组: $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基和 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0017]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基和4-至7-元杂环基组成的组;其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0018] 或者,替代地, $R_a$ 和 $R_b$ 与它们所连接的N原子一起形成4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基,其中所述4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基或被1-3个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代;

[0019]  $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C(=O)$ -( $CR_cR_d$ ) $_n$ - $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C(=O)$ -( $CR_cR_d$ ) $_n$ -(4-至7-元杂环基)、 $C(=O)$ -( $CR_cR_d$ ) $_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、 $C(=O)$ -( $CR_cR_d$ ) $_n$ -(5-至10-元杂芳基)、 $C(=O)$ -O-( $CR_cR_d$ ) $_n$ - $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C(=O)$ -O-( $CR_cR_d$ ) $_n$ -(4-至7-元杂环基)、( $CR_cR_d$ ) $_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)和( $CR_cR_d$ ) $_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中

所述 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_3-C_8$ 环烷基、4-至7-元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代；

[0020]  $R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地是H、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基；

[0021]  $n$ 是0、1或2；

[0022]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基；

[0023] 或者，替代地， $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基；

[0024] 或者，替代地， $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1-C_3$ 亚烷基；

[0025]  $m$ 是0或1；

[0026]  $p$ 是0、1、2、3或4；以及

[0027] 每个 $R_9$ 独立地选自由氘、卤素、羟基和氰基组成的组；

[0028] 前提是当：

[0029]  $Y$ 是 $S(=O)_2$ ，

[0030]  $m$ 是1，

[0031]  $E$ 是 $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_2-C_4$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基- $(C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基- $(4-至10-元杂环基)$ ，其中所述 $C_1-C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_2-C_4$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_3$ 亚烷基- $(C_3-C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1-C_3$ 亚烷基- $(4-至10-元杂环基)$ 是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代；

[0032]  $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - $(C_6-C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ - $(5-至10-元杂芳基)$ ，

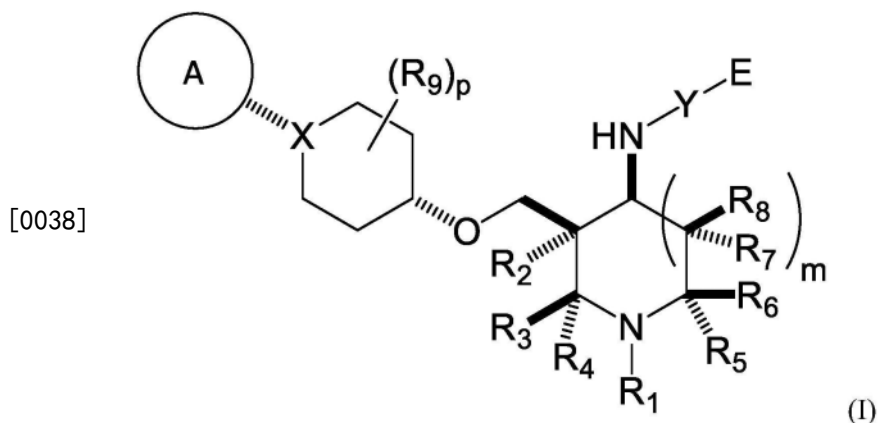
[0033]  $n$ 是0或1，

[0034]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基，以及

[0035] 环A是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素，

[0036] 则X是N。

[0037] 在一种实施方式中，本文提供了具有式I的结构式I-A的化合物或其药学上可接受的盐：



[0039] 其中:

[0040] 环A选自由苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基组成的组,进一步地其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素;

[0041] X是N或CH;

[0042] Y是 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $S(=O)(=NR_e)$ ;

[0043]  $R_e$ 选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_5$ 环烷基组成的组;

[0044] E选自由以下组成的组: $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基和 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0045]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基和4-至7-元杂环基组成的组;其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0046] 或者,替代地, $R_a$ 和 $R_b$ 与它们所连接的N原子一起形成4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基,其中所述4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基或被1-3个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代;

[0047]  $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基、 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ 、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 和 $(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_3-C_8$ 环烷基、4-至7-元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代;

[0048]  $R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地是H、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基;

[0049] n是0、1或2;

[0050]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0051] 或者，替代地， $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基；

[0052] 或者，替代地， $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基；

[0053]  $m$ 是0或1；

[0054]  $p$ 是0、1、2、3或4；以及

[0055] 每个 $R_9$ 独立地选自由氘、卤素、羟基和氰基组成的组；

[0056] 前提是当：

[0057]  $Y$ 是 $S(=O)_2$ ，

[0058]  $m$ 是1，

[0059]  $E$ 是 $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)，其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代；

[0060]  $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基)，

[0061]  $n$ 是0或1，

[0062]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基，以及

[0063] 环A是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基或卤素，

[0064] 则 $X$ 是N。

[0065] 本文还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括式I-A或I中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

[0066] 在另一方面，本文提供了一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病的方法，所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0067] 在另一方面，本文提供了一种治疗有此需要的受试者的猝倒的方法，所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

## 具体实施方式

[0068] 本文提供了可用于治疗受试者的发作性睡病或猝倒的化合物，例如，式I-A或I的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0069] 在非限制性方面，这些化合物可以调节食欲素-2受体。在特定的实施方式中，本文提供的化合物被认为是食欲素-2激动剂。因此，在一个方面，本文提供的化合物通过充当食欲素-2受体的激动剂可用于治疗受试者的发作性睡病。

## [0070] 定义

[0071] 下面列出的是用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于如在整个说明书和权利要求中使用的术语，除非在具体情况下另有限制，无论是单独还是作为较大组的

一部分。

[0072] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。通常,本文中使用的命名法以及细胞培养、分子遗传学、有机化学和肽化学中的实验室程序是本领域中众所周知和常用的那些。

[0073] 如本文使用的,冠词“一种/个(a)”和“一种/个(an)”是指冠词的语法对象中的一种/个或多个(即,至少一种/个)。例如,“元素”意指一种/个元素或多个/个元素。此外,术语“包括(including)”以及其他形式诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的使用不是限制性的。

[0074] 如本文使用的,术语“约”将为本领域普通技术人员所理解,并且将在一定程度上根据其所使用的上下文而变化。如本文使用的,当提及可测量值诸如量、时间持续长度等时,术语“约”意指涵盖从指定值的 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ ,包括 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 和 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合进行所公开的方法。

[0075] 如本文使用的,术语“ $EC_{50}$ ”是指实现化合物最大观察到效果的50%的效果所需的化合物的浓度。

[0076] 如本文使用的,术语“激动剂”是指当与感兴趣的靶标(例如,食欲素-2受体)接触时,导致靶标的某种活性或功能的大小与不存在激动剂时观察到的活性或功能的大小相比增加的化合物。

[0077] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减少或缓解与所治疗的状态、疾患或疾病相关或由所治疗的状态、疾患或疾病引起的至少一种症状。在某些实施方式中,治疗包括使有效量的用于与发作性睡病或猝倒相关的病症的本发明的化合物与食欲素-2受体接触。

[0078] 如本文使用的,术语“预防(prevent)”或“预防(prevention)”意指如果未发生,则没有疾患或疾病发展,或者如果已经发展疾患或疾病,则没有进一步疾患或疾病发展。还考虑了个体预防与疾患或疾病相关的一些或全部症状的能力。

[0079] 如本文使用的,术语“患者”、“个体”或“受试者”是指人或非人哺乳动物。非人哺乳动物包括例如牲畜和宠物,诸如绵羊、牛、猪、犬、猫和鼠哺乳动物。优选地,患者、受试者或个体是人。

[0080] 如本文使用的,术语“有效量”、“药学上有效量”和“治疗有效量”是指无毒但足以提供期望的生物学结果的剂的量。该结果可以是减少或缓解疾病的体征、症状或原因,或任何其他期望的生物系统改变。任何个体情况下的适当治疗量可以由本领域普通技术人员使用常规实验确定。

[0081] 如本文使用的,术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料,诸如载体或稀释剂,即,该材料可以被给药于个体而不引起不良的生物效应或不与包含它的组合物的任何组分以有害的方式相互作用。

[0082] 如本文使用的,术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱性残基诸如胺的矿物酸盐或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱盐或有机盐;等等。本发明的药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒盐,例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方

法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的量的合适碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。短语“药学上可接受的盐”不限于单盐或1:1盐。例如,“药学上可接受的盐”还包括双盐,诸如双盐酸盐。合适盐的列表发现于Remington's Pharmaceutical Sciences,17th ed.,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,p.1418以及Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)中,将它们各自以其全文通过援引并入本文。

[0083] 如本文使用的,术语“组合物”或“药物组合物”是指本发明中有用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物有利于将化合物给药于患者或受试者。本领域中存在多种给药化合物的技术,包括但不限于静脉内、口服、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和局部给药。

[0084] 如本文使用的,术语“药学上可接受的载体”意指涉及在患者体内或向患者运载或运输本发明中有用的化合物使得该化合物可发挥其预期功能的药学上可接受的材料、组合物或载体,诸如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、助悬剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料。通常,这样的构建体从一个器官或身体部位运载或运输到另一个器官或身体部位。在与制剂的其他成分(包括在本发明中有用的化合物)相容的意义上,每种载体必须是“可接受的”,并且不对患者有害。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0085] 如本文使用的,“药学上可接受的载体”还包括任何和所有包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等,它们与本发明中有用的化合物的活性相容并且对于患者是生理学上可接受的。补充活性化合物也可以掺入组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。可包括在用于实践本发明的药物组合物中的其他附加成分是本领域中已知的并且描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro,Ed.,Mack Publishing Co.,1985,Easton,PA)中,将其通过援引并入本文。

[0086] 如本文使用的,除非另有说明,否则术语“烷基”,单独或作为另一取代基的一部分意指具有指定碳原子数的直链或支链烃(即, $C_{1-6}$ 烷基意指具有一至六个碳原子的烷基),并且包括直链和支链。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基和己基。 $C_1-C_6$ -烷基的其他实例包括乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基和正己基。

[0087] 如本文使用的,除非另有说明,否则术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”单独或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子,优选地,氟、氯或溴,更优选地,氟或氯。

[0088] 如本文使用的,术语“亚烷基”是指二价脂肪族烃基基团,例如,具有1至4个碳原子,为直链或支链。这个术语包括,例如,亚甲基( $-CH_2-$ )、亚乙基( $-CH_2CH_2-$ )、正亚丙基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、异亚丙基( $-CH_2CH(CH_3)-$ )等。

[0089] 如本文使用的,术语“烯基”表示衍生自包含至少两个碳原子和至少一个碳-碳双

键的烃部分的单价基团。双键可以是或可以不是与另一基团的连接点。烯基基团(例如,  $C_2$ - $C_8$ -烯基)包括但不限于, 例如, 乙烯基、丙烯基、丙-1-烯-2-基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0090] 如本文使用的, 术语“炔基”表示衍生自包含至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的烃部分的单价基团。三键可以是或可以不是与另一基团的连接点。炔基基团(例如,  $C_2$ - $C_8$ -炔基)包括但不限于, 例如, 乙炔基、丙炔基、丙-1-炔-2-基、丁炔基、1-甲基-2-丁炔-1-基、庚炔基、辛炔基等。

[0091] 如本文使用的, 术语“烷氧基”是指基团-0-烷基, 其中烷基如本文所定义。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0092] 如本文使用的, 术语“环烷基”意指具有1, 2或3个环的部分或完全饱和的非芳香族碳环体系, 其中这样的环可以稠合。术语“稠合”意指第二个环通过与第一个环共有(即共享)两个相邻原子而存在(即, 连接或形成)。环烷基还包括二环结构, 其性质可以是桥连的或螺环的, 其中二环内的每个单独环从3-8个原子变化。术语“环烷基”包括但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[3.1.0]己基、螺[3.3]庚烷基和二环[1.1.1]戊基。

[0093] 如本文使用的, 术语“杂环基”意指包含1, 2, 3或4个杂原子(独立地选自N, O和S)并具有1, 2或3个环的非芳香族碳环体系, 其中这样的环可以是稠合的, 其中稠合的是以上定义的。杂环基还包括二环结构, 其性质可以是桥连的或螺环的, 其中二环内的每个单独环从3-8个原子变化, 并包含0, 1或2个N, O或S原子。术语“杂环基”包括环状酯(即, 内酯)和环状酰胺(即, 内酰胺), 并且还具体包括但不限于环氧基(epoxydyl)、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基(即, 氧杂环己烷基(oxanyl))、吡喃基、二噁烷基、吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2, 5-二氢-1H-吡咯基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、1, 3-噁嗪烷基、1, 3-噻嗪烷基等。例如, 术语“杂环基”可包括4-至10-元杂环基、4-至7-元杂环基、5-至10-元杂环基、6-至10-元杂环基、4-至6-元杂环基、4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、9-元杂环基或10-元杂环基。

[0094] 如本文使用的, 术语“芳香族”是指具有一个或多个多不饱和环且具有芳香特性的碳环或杂环, 即, 具有  $(4n+2)$  个离域 $\pi$ (pi)电子, 其中n为整数。

[0095] 如本文使用的, 术语“芳基”意指包含1, 2或3个环的芳香族碳环体系, 其中这样的环可以稠合, 其中稠合是以上定义的。如果环是稠合的, 则环中的一个必须是完全不饱和的, 并且一个或多个稠合的环可以是完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。术语“芳基”包括但不限于, 苯基、萘基、蒽基和1, 2, 3, 4-四氢萘基。例如, 术语“芳基”可以包括 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_6$ - $C_8$ 芳基或 $C_6$ 芳基(即, 苯基)。

[0096] 如本文使用的, 术语“杂芳基”意指包含1, 2, 3或4个杂原子(独立地选自N, O和S)并具有1, 2或3个环的芳香族碳环体系, 其中这样的环可以是稠合的, 其中稠合的是以上定义的。术语“杂芳基”包括但不限于, 呋喃基、噁吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。例如, 术语“杂芳基”可包括5-至10-元杂芳基、5-至8-元杂芳基、5-至6-元杂芳基、6-至10-元杂芳基、6-至8-元杂芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基、9-元杂芳基或10-元杂芳基。

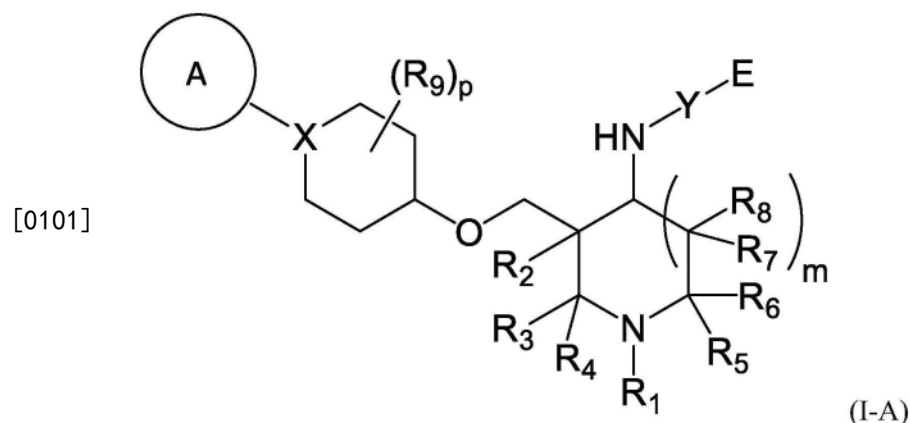
[0097] 应当理解, 如果芳基、杂芳基、环烷基或杂环基部分可以通过不同的环原子键合或

以其他方式连接至指定部分(即,在没有指示特定的连接点的情况下被示出或描述),则所有可能的点均是预期的,无论是通过碳原子还是例如三价氮原子。例如,术语“吡啶基”意指2-、3-或4-吡啶基,术语“噻吩基”意指2-或3-噻吩基,等等。

[0098] 如本文使用的,术语“取代的”意指原子或原子团已替换氢作为连接至另一基团的取代基。

[0099] 本发明的化合物

[0100] 因此,在第一方面,本发明提供了一种由式I-A表示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0102] 其中:

[0103] 环A选自由苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基组成的组,进一步地其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素;

[0104] X是N或CH;

[0105] Y是 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $S(=O)(=NR_e)$ ;

[0106]  $R_e$ 选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_5$ 环烷基组成的组;

[0107] E选自由以下组成的组: $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基和 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0108]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基和4-至7-元杂环基组成的组;其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0109] 或者,替代地, $R_a$ 和 $R_b$ 与它们所连接的N原子一起形成4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基,其中所述4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基或被1-3个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代;

[0110]  $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C(=O)$ - $(CR_cR_d)_n$ - $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C(=O)$ - $(CR_cR_d)_n$ -(4-至7-元杂环基)、 $C(=O)$ - $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳

基)、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基)、C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基)、(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)和(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-至7-元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代;

[0111] R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>各自独立地是H、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

[0112] n是0、1或2;

[0113] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>中的每一个独立地是H、卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

[0114] 或者,替代地,R<sub>3</sub>和R<sub>6</sub>一起形成未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基或被一个或多个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基;

[0115] 或者,替代地,R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>一起形成未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基或被一个或多个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基;

[0116] m是0或1;

[0117] p是0、1、2、3或4;以及

[0118] 每个R<sub>9</sub>独立地选自由氘、卤素、羟基和氰基组成的组;

[0119] 前提是当:

[0120] Y是S(=O)<sub>2</sub>,

[0121] m是1,

[0122] E是NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、4-至10-元杂环基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(4-至10-元杂环基),其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、4-至10-元杂环基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代;

[0123] R<sub>1</sub>是(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)或(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),

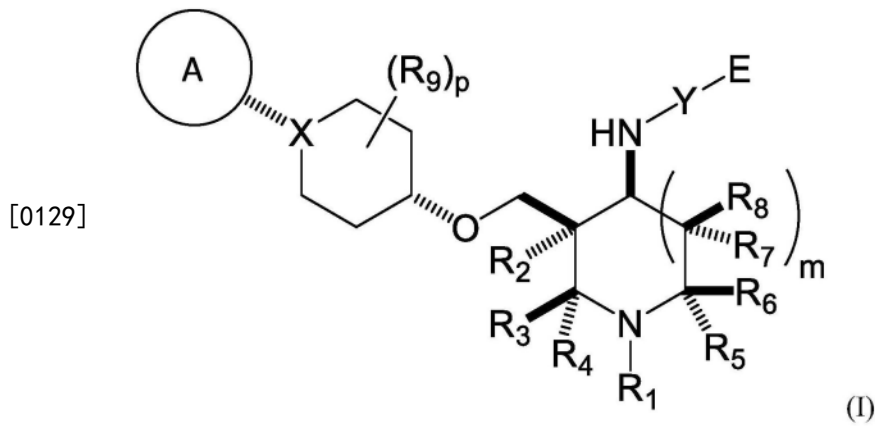
[0124] n是0或1,

[0125] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地是H或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,以及

[0126] 环A是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素,

[0127] 则X是N。

[0128] 在一种实施方式中,本文提供了具有式I的结构式I-A的化合物或其药学上可接受的盐:



[0130] 其中:

[0131] 环A选自由苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基组成的组,进一步地其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素;

[0132] X是N或CH;

[0133] Y是 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $S(=O)(=NR_e)$ ;

[0134]  $R_e$ 选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_5$ 环烷基组成的组;

[0135] E选自由以下组成的组: $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基和 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0136]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自由H、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基和4-至7-元杂环基组成的组;其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代;

[0137] 或者,替代地, $R_a$ 和 $R_b$ 与它们所连接的N原子一起形成4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基,其中所述4-至7-元杂环基或5-至7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基或被1-3个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代;

[0138]  $R_1$ 选自由以下组成的组: $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基、 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ 、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 、 $(CR_cR_d)_n-(C_6-C_{10}芳基)$ 和 $(CR_cR_d)_n-(5-至10-元杂芳基)$ ,其中所述 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_3-C_8$ 环烷基、4-至7-元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基取代;

[0139]  $R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地是H、未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1-C_3$ 烷基;

[0140] n是0、1或2;

- [0141]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基；
- [0142] 或者，替代地， $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基；
- [0143] 或者，替代地， $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基；
- [0144]  $m$ 是0或1；
- [0145]  $p$ 是0、1、2、3或4；以及
- [0146] 每个 $R_9$ 独立地选自由氘、卤素、羟基和氰基组成的组；
- [0147] 前提是当：
- [0148]  $Y$ 是 $S(=O)_2$ ，
- [0149]  $m$ 是1，
- [0150]  $E$ 是 $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)，其中所述 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代；
- [0151]  $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基)，
- [0152]  $n$ 是0或1，
- [0153]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基，以及
- [0154] 环A是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基或卤素，
- [0155] 则X是N。
- [0156] 在式(I)的一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素。
- [0157] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素。
- [0158] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环被1-2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素。
- [0159] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环被1-2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基或卤素。
- [0160] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环被1-2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤素。
- [0161] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环被1-2个取代基取代，所述取代基各自独立地选自F或Cl。
- [0162] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是苯基环，其中所述环被1-2个F取代基取代。
- [0163] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是3-氟苯基。
- [0164] 在式(I)的另一种实施方式中，环A是吡啶基环，其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_5$ 环烷基或卤素。

[0165] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0166] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0167] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

[0168] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

[0169] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

[0170] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡啶基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

[0171] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0172] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0173] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0174] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

[0175] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

[0176] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

[0177] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是哒嗪基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

[0178] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0179] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0180] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0181] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

[0182] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

[0183] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

[0184] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是嘧啶基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

[0185] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0186] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0187] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0188] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

[0189] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

[0190] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

[0191] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是吡嗪基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

[0192] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0193] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环是未取代的或被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0194] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基或卤素。

[0195] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基或卤素。

[0196] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素。

[0197] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环被1-2个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $C_1-C_3$ 烷基。

[0198] 在式(I)的另一种实施方式中,环A是三嗪基环,其中所述环被 $C_3-C_5$ 环烷基单取代。

[0199] 在式(I)的另一种实施方式中,p是0。在式(I)的另一种实施方式中,p是1。在式(I)的另一种实施方式中,p是2。在式(I)的另一种实施方式中,p是3。在式(I)的另一种实施方式中,p是4。在式(I)的另一种实施方式中,p是0、1或2。在式(I)的另一种实施方式中,p是0或1。

[0200] 在式(I)的另一种实施方式中,p是1并且 $R_9$ 是氘。在式(I)的另一种实施方式中,p是1并且 $R_9$ 是卤素。在式(I)的另一种实施方式中,p是1并且 $R_9$ 是氟。在式(I)的另一种实施方式中,p是1并且 $R_9$ 是羟基。在式(I)的另一种实施方式中,p是1并且 $R_9$ 是氰基。在式(I)的另一种实施方式中,p是2并且每个 $R_9$ 是羟基。在式(I)的另一种实施方式中,p是2并且每个 $R_9$ 是卤素。在式(I)的另一种实施方式中,p是2并且每个 $R_9$ 是氟。

[0201] 在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是 $NR_aR_b$ 。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是 $C_1-C_3$ 亚烷基- $NR_aR_b$ 。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、未取代的 $C_2-C_4$ 烯基或未取代的 $C_2-C_4$ 炔基。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是被一个或多个卤素、羟基、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基或 $C_2-C_4$ 炔基。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $E$ 是未

取代的 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的4-至10-元杂环基。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的4-至10-元杂环基。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的5-至7-元杂芳基。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的5-至7-元杂芳基。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

[0202] 在式(I)的另一种实施方式中,E是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代。

[0203] 在式(I)的另一种实施方式中,E是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、4-至10-元杂环基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(4-至10-元杂环基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代。

[0204] 在式(I)的另一种实施方式中,E是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基),其中所述 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_3$ - $C_8$ 环烷基)是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代。

[0205] 在式(I)的另一种实施方式中,E是甲基。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的甲基。在式(I)的另一种实施方式中,E是 $CF_3$ 。在式(I)的另一种实施方式中,E是 $CHF_2$ 。在式(I)的另一种实施方式中,E是 $CH_2F$ 。在式(I)的另一种实施方式中,E是 $NH(CH_3)$ 。在式(I)的另一种实施方式中,E是 $N(CH_3)_2$ 。

[0206] 在式(I)的另一种实施方式中,E是 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)、5-至7-元杂芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、 $NR_cR_d$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基-

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)。

[0207] 在式(I)的另一种实施方式中,E是5-至7-元杂芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是未取代的5-至7-元杂芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。在式(I)的另一种实施方式中,E是被一个或多个卤素、羟基、NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代的5-至7-元杂芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-(5-至7-元杂芳基)。

[0208] 在式(I)的另一种实施方式中,Y是S(=O)<sub>2</sub>。在式(I)的另一种实施方式中,Y是C(=O)。在式(I)的另一种实施方式中,Y是S(=O)(=NR<sub>e</sub>)。

[0209] 在式(I)的另一种实施方式中,X是N。在式(I)的另一种实施方式中,X是CH。

[0210] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基)、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)和C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-至7-元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0211] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0212] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>选自由以下组成的组:C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基)、C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)和C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述4-至7-元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0213] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0214] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0215] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,其中所述C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0216] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-O-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(4-至7-元杂环基),其中所述4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0217] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基),其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0218] 在式(I)的另一种实施方式中,R<sub>1</sub>是C(=O)-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>n</sub>-(5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或被一个或多个卤素或氘取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0219] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(5-至7-元杂环基),其中所述5-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0220] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(5-至6-元杂环基),其中所述5-至6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0221] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂环基),其中所述5-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0222] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂环基),其中所述6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0223] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基),其中所述 $C_6$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0224] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -( $C_8$ 芳基),其中所述 $C_8$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0225] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -( $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_{10}$ 芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0226] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(5-至6-元杂芳基),其中所述5-至6-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0227] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0228] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0229] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n$ -(7-元杂芳基),其中所述7-元杂芳基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0230] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基或 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(4-至7-元杂环基),其中所述 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基,其中所述 $C_3$ - $C_8$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$ -(4-至7-元杂环基),

其中所述4-至7-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)$ - $O$ - $(CR_cR_d)_n$ - $C_3$ - $C_5$ 环烷基,其中所述 $C_3$ - $C_5$ 环烷基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)$ - $O$ - $(CR_cR_d)_n$ -(5-至6-元杂环基),其中所述5-至6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)$ - $O$ - $(CR_cR_d)_n$ -(5-元杂环基),其中所述5-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)$ - $O$ - $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂环基),其中所述6-元杂环基是未取代的或被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0231] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0232] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中n是0。

[0233] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)或 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中n是1。

[0234] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0235] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基是未取代的,并且进一步地其中n是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中n是0。

[0236] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基是未取代的,并且进一步地其中n是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基),其中所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中n是1。

[0237] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(5-至10-元杂芳基),其中所述5-至

10-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0238] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

[0239] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至10-元杂芳基),其中所述5-至10-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

[0240] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0241] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

[0242] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (5-至7-元杂芳基),其中所述苯基或5-至7-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

[0243] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0244] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

[0245] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (苯基)或 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述苯基或6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

[0246] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是哒嗪基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是3-哒嗪基。

[0247] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

[0248] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (6-元杂芳基),其中所述6-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

[0249] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代。

[0250] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是0。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是0。

[0251] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基是未取代的,并且进一步地其中 $n$ 是1。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ - (5-元杂芳基),其中所述5-元杂芳基被一个或多个卤素、羟基、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代,并且进一步地其中 $n$ 是1。

[0252] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素、未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或被一个或多个卤素或氘取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H、卤素或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或氟。在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个独立地是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。

[0253] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成未取代的 $C_2$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_2$ 亚烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_3$ 和 $R_6$ 一起形成氮杂二环[3.2.1]辛烷基桥连的二环杂环基。

[0254] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成未取代的 $C_2$ 亚烷基或被一个或多个卤素取代的 $C_2$ 亚烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_4$ 和 $R_5$ 一起形成

氮杂二环[3.2.1]辛烷基桥连的二环杂环基。

[0255] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0256] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-C_1-C_4$ 烷氧基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0257] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0258] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0259] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3-C_8$ 环烷基, $n$ 是1或2,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0260] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ 并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0261] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ , $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ , $n$ 是0,并且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4-至7-元杂环基)$ , $n$ 是0,











种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0294] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0295] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 1 或 2, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 1 或 2, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 1 或 2, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂环基),  $n$  是 1 或 2, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0296] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至10-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至10-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至10-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至10-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0297] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至7-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至7-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至7-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (5-至7-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0298] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基) 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0299] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或未取代的  $C_1-C_3$  烷基。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或卤素。在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基),  $n$  是 0, 并且  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  和  $R_8$  中的每一个是 H 或氟。

[0300] 在式 (I) 的另一种实施方式中,  $R_1$  是  $(CR_cR_d)_n$  - (6-元杂芳基),  $n$  是 1 或 2, 并且  $R_2, R_3,$

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -(6-元杂芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0301] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ - $C_{10}$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

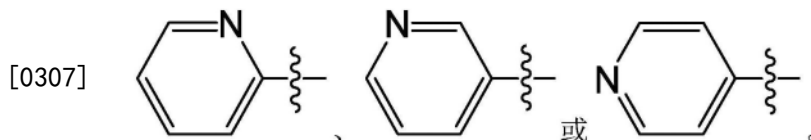
[0302] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基)并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0303] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是0,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是0,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是0,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是0,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

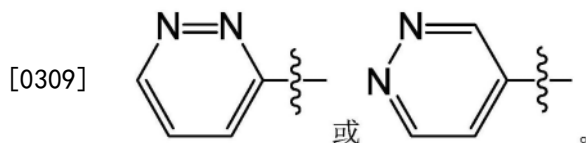
[0304] 在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或未取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或卤素。在式(I)的另一种实施方式中, $R_1$ 是 $(CR_cR_d)_n$ -( $C_6$ 芳基), $n$ 是1或2,并且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_8$ 中的每一个是H或氟。

[0305] 本文关于式I的化合物描述的每种实施方式也适用于式I-A的化合物。

[0306] 根据本文的式I-A或I,当环A为吡啶基时,吡啶基N原子的位置如下所示具体说明:

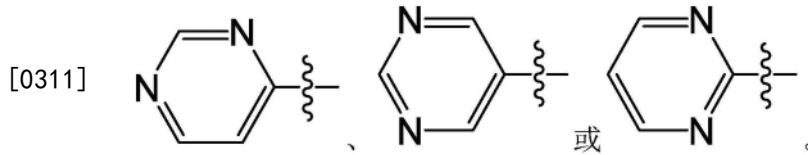


[0308] 进一步地,根据本文的式I-A或I,当环A为哒嗪基时,哒嗪基N原子的位置如下所示具体说明:

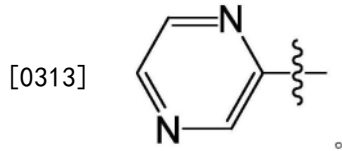


[0310] 进一步地,根据本文的式I-A或I,当环A为嘧啶基时,嘧啶基N原子的位置如下所示

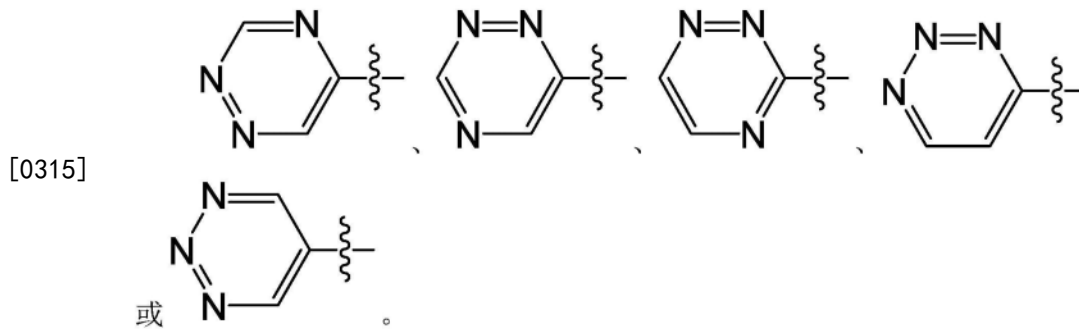
具体说明:



[0312] 进一步地,根据本文的式I-A或I,当环A为吡嗪基时,吡嗪基N原子的位置如下所示  
具体说明:



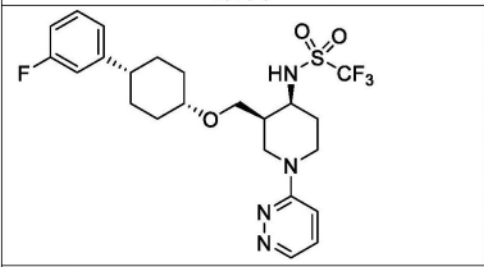
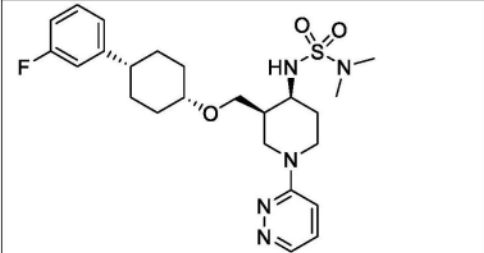
[0314] 进一步地,根据本文的式I-A或I,当环A为三嗪基时,三嗪基N原子的位置如下所示  
具体说明:



[0316] 式I-A和I中描述的所有其他变量如上所定义。

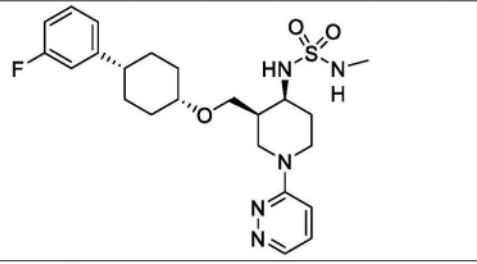
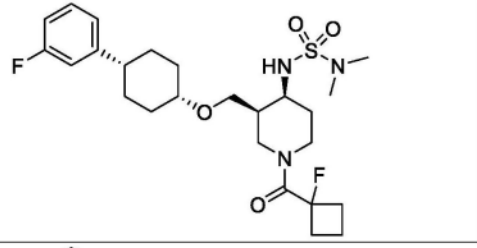
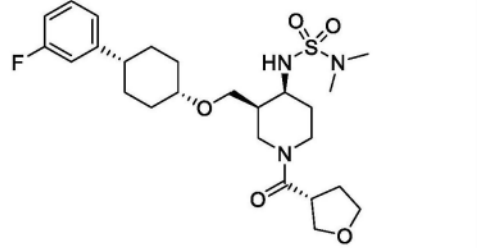
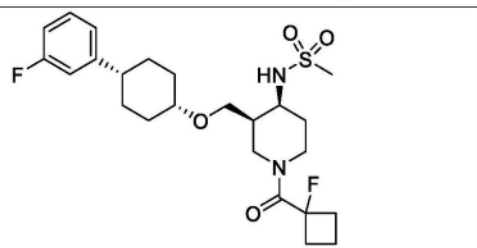
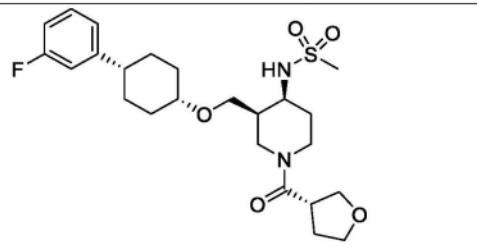
[0317] 以下在表1中示出了式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐的某些实施方式。式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐,以及表1的化合物或其药学上可接受的盐,在本文中有时统称为或单独地称为“本发明的化合物”或“本文提供的化合物”。

[0318] 表1

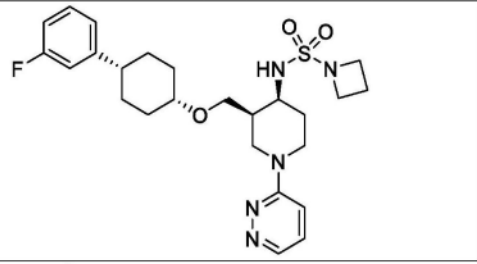
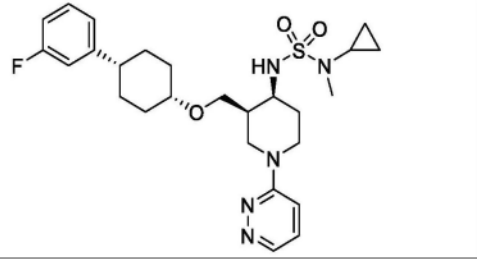
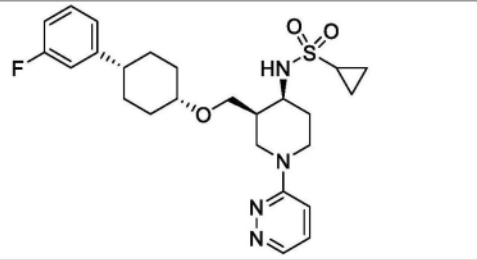
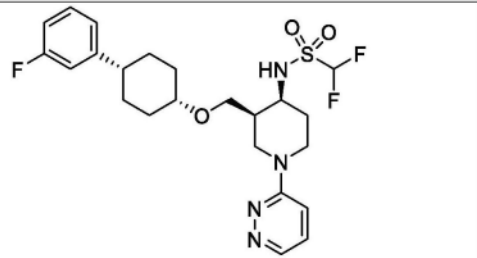
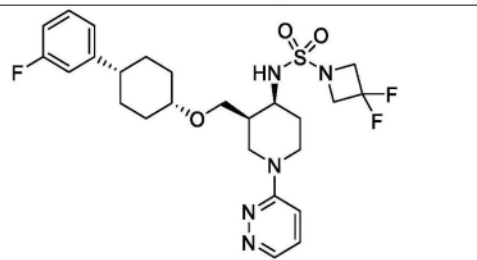
结构	化合物编号
	1
	2

[0319]

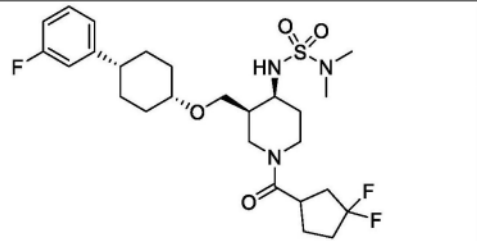
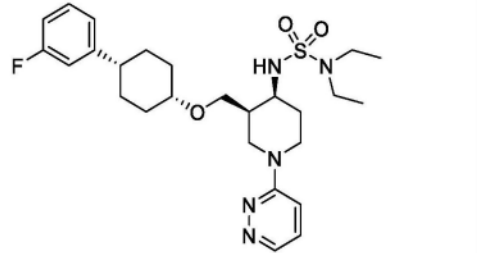
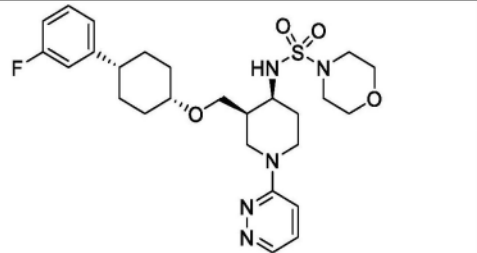
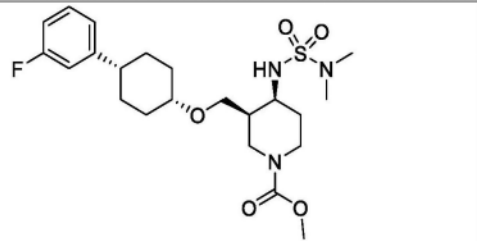
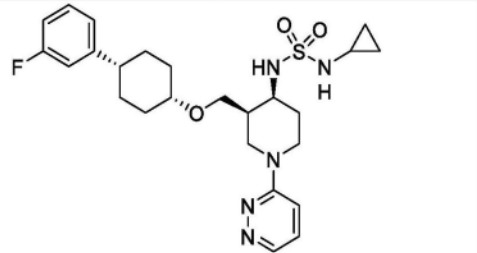
[0320]

	3
	4
	5
	6
	7

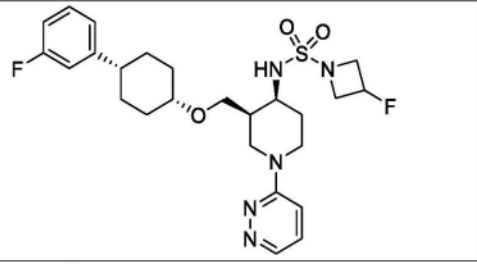
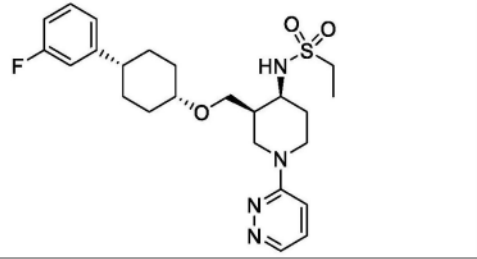
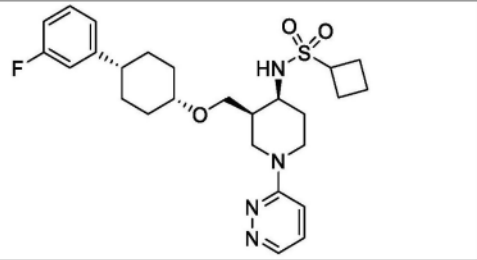
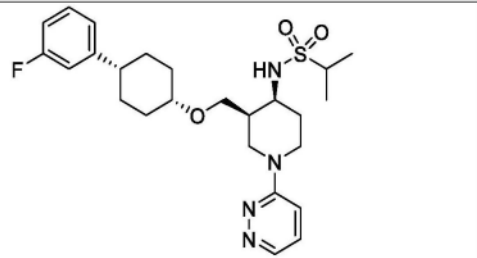
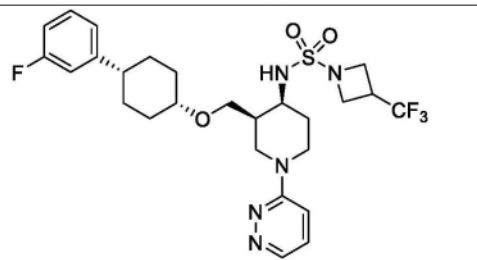
[0321]

	8
	9
	10
	11
	12

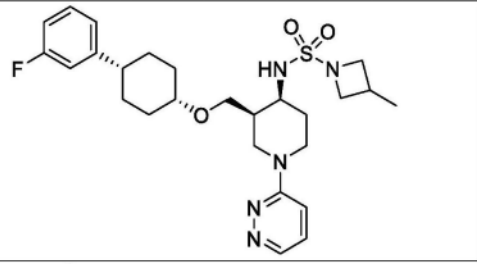
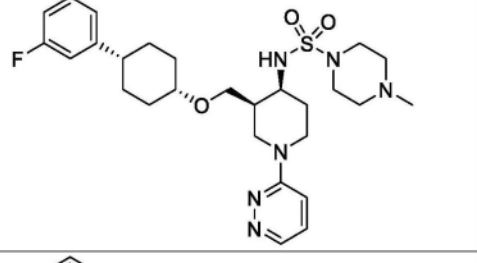
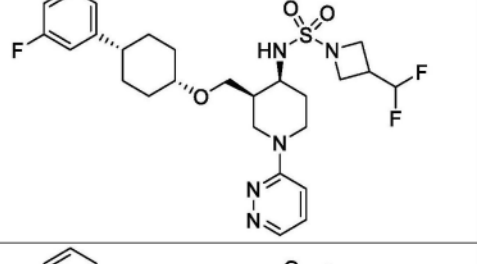
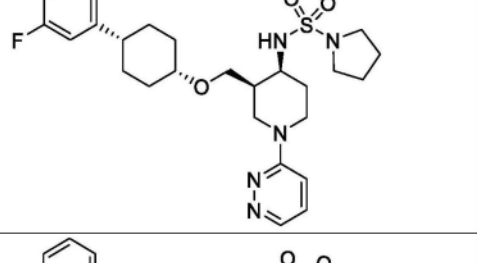
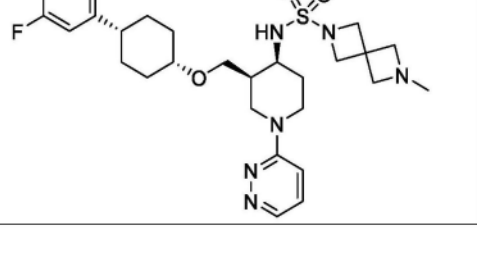
[0322]

	13
	14
	15
	16
	17

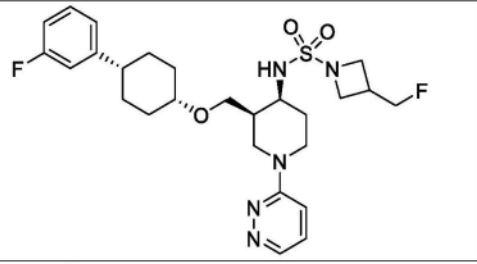
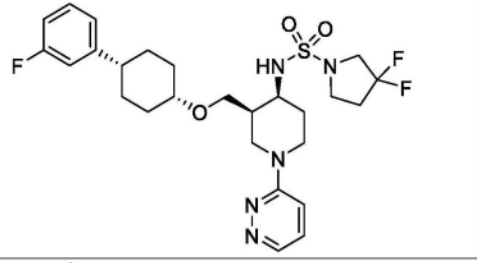
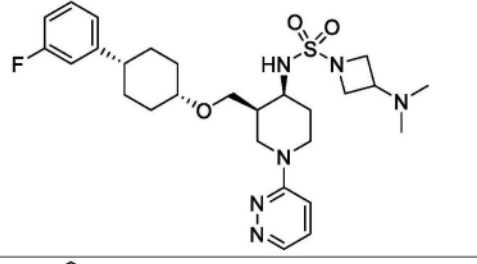
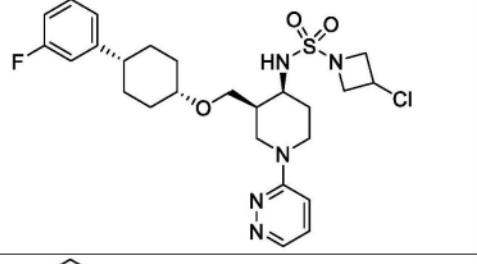
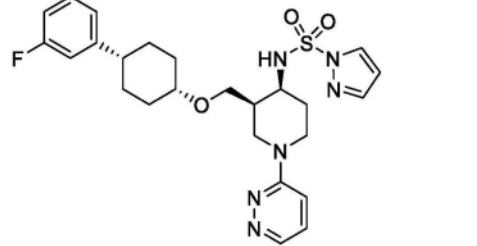
[0323]

	18
	19
	20
	21
	22

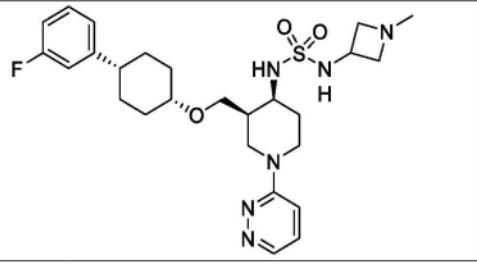
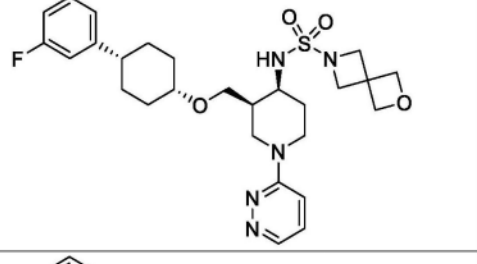
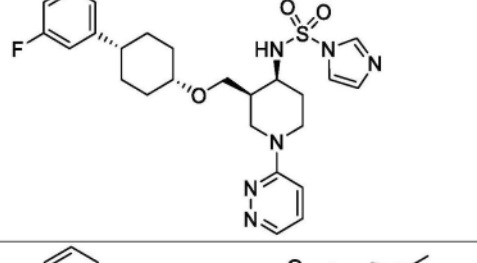
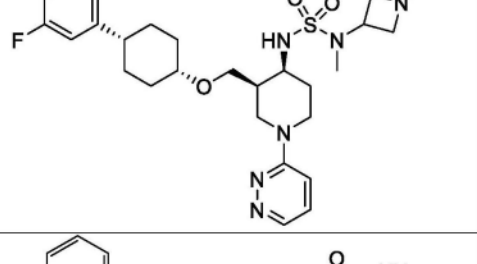
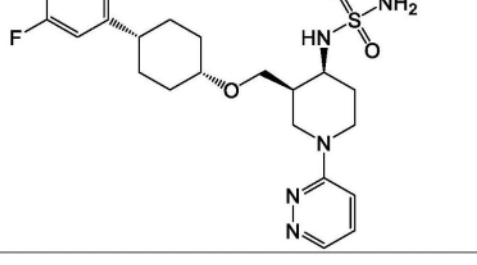
[0324]

	23
	24
	25
	26
	27

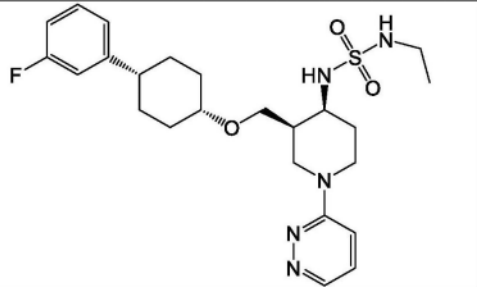
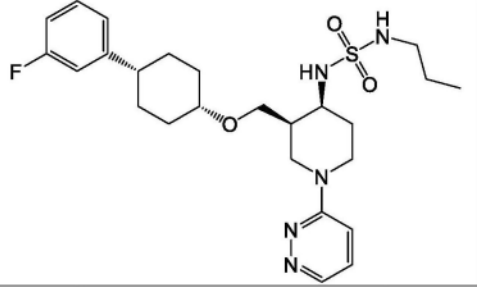
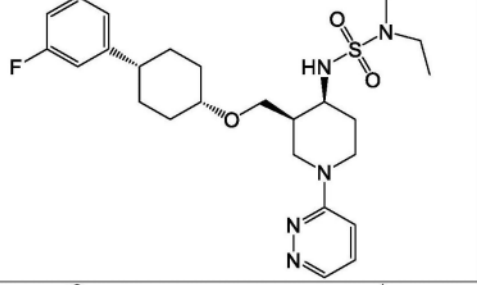
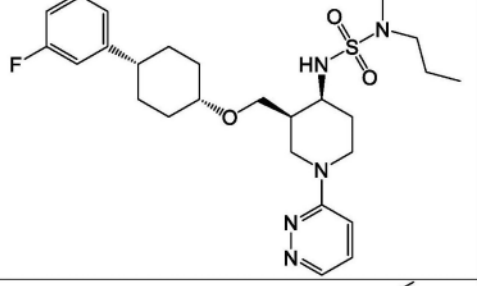
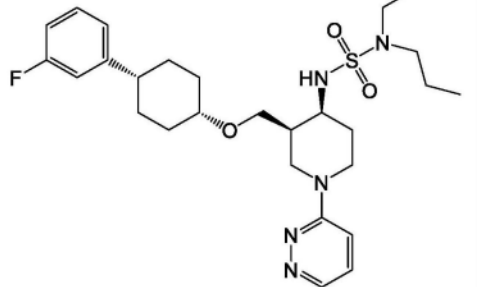
[0325]

	28
	29
	30
	31
	32

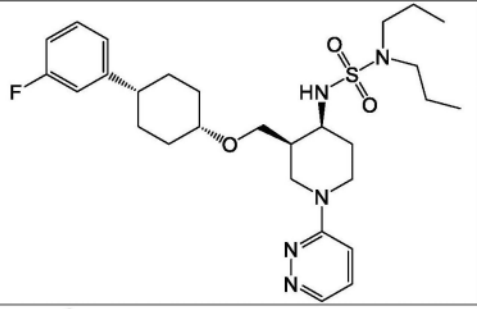
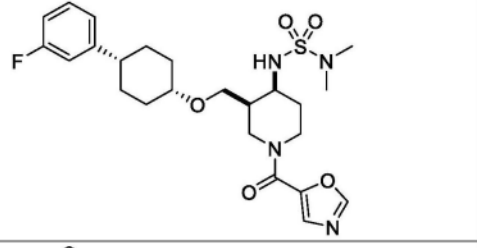
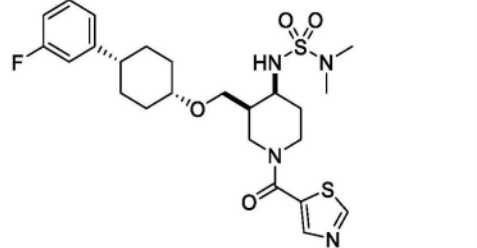
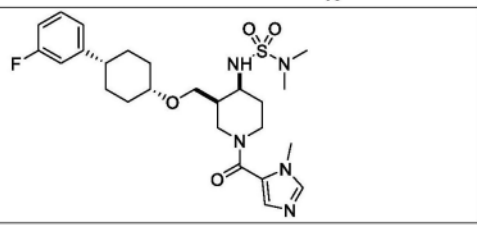
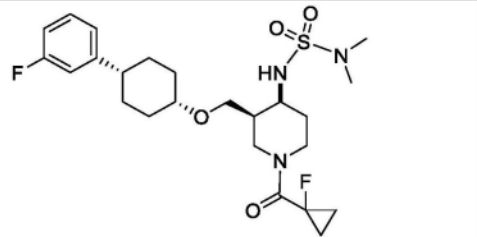
[0326]

	33
	34
	35
	36
	37

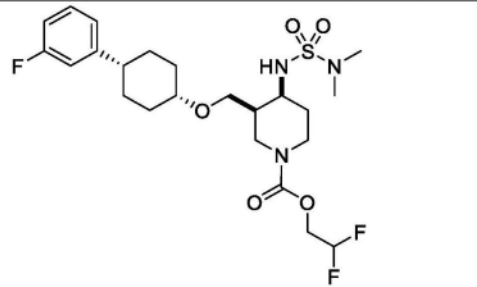
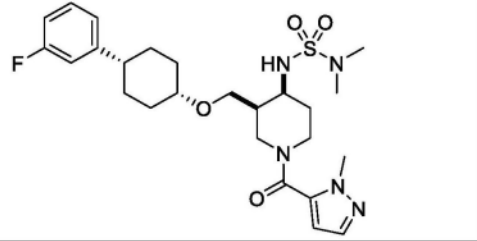
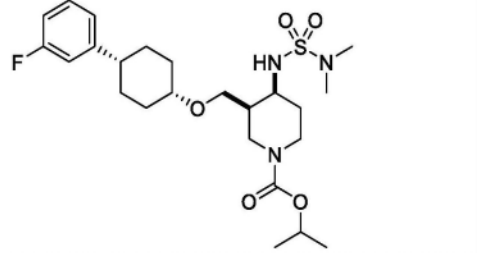
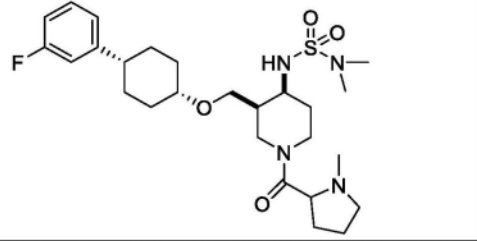
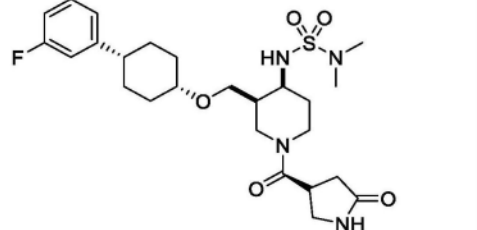
[0327]

	38
	39
	40
	41
	42

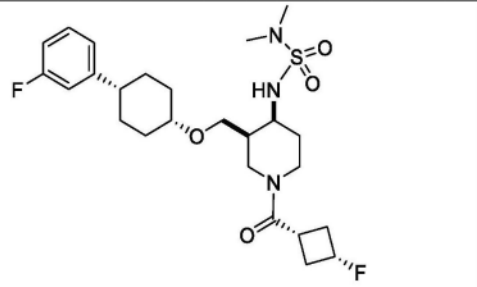
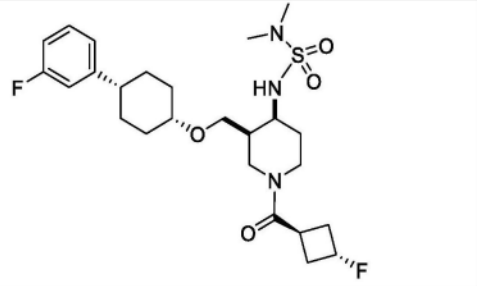
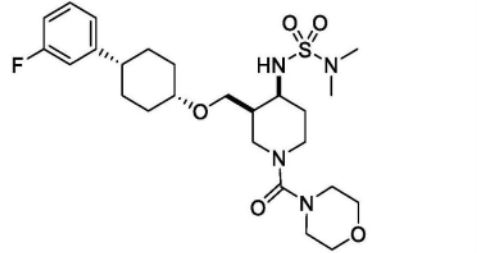
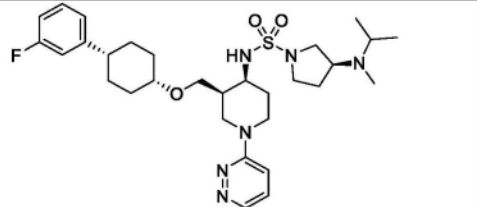
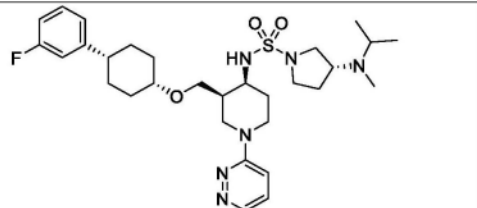
[0328]

	43
	44
	45
	46
	47

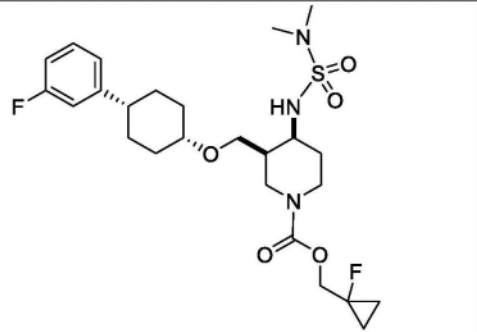
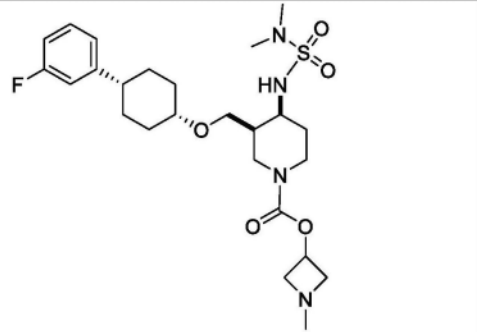
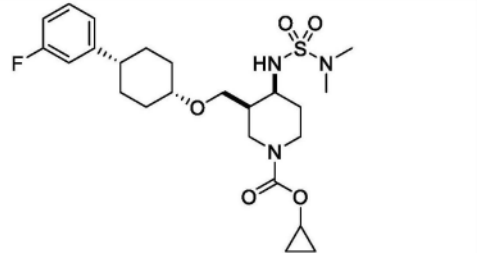
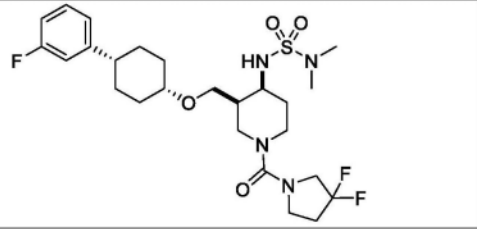
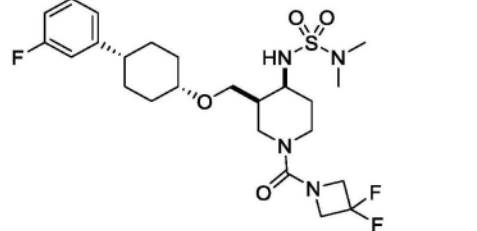
[0329]

	48
	49
	50
	51
	52

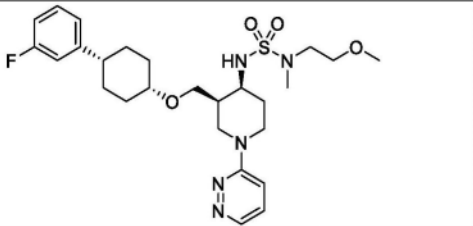
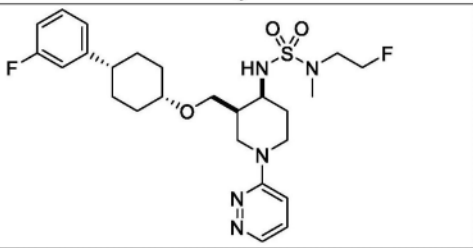
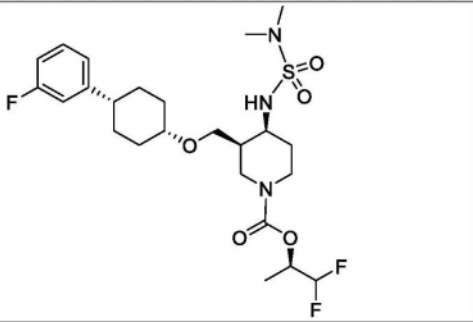
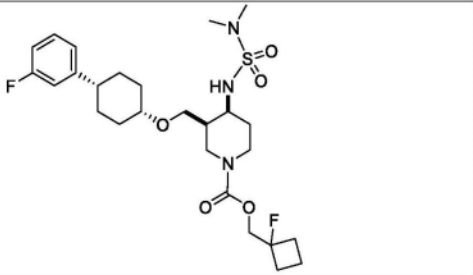
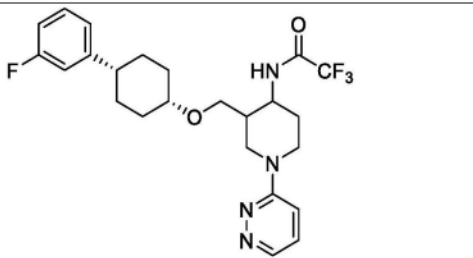
[0330]

	53
	54
	55
	56
	57

[0331]

	58
	59
	60
	61
	62

[0332]

	63
	64
	65
	66
	67

[0333] 所公开的化合物具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心可以独立地以R或S构型存在。在一种实施方式中,本文所述的化合物以光学活性或外消旋形式存在。应当理解,本文所述的化合物包括具有本文所述的治疗有用的特性的外消旋、光学活性、区域异构和立体异构形式或其组合。

[0334] 光学活性形式的制备以任何合适的方式实现,包括例如但不限于通过用重结晶技术拆分外消旋形式,由光学活性起始材料合成,手性合成,或使用手性固定相进行色谱分离。在一种实施方式中,两种或更多种异构体的混合物用作本文所述的所公开的化合物。在另一种实施方式中,纯异构体用作本文所述的所公开的化合物。在另一种实施方式中,本文所述的化合物包含一个或多个手性中心。这些化合物通过任何方式制备,包括立体选择性合成、对映选择性合成或分离对映异构体或非对映异构体的混合物。化合物及其异构体的

拆分通过任何方式实现,包括例如但不限于化学过程、酶促过程、分步结晶、蒸馏和色谱法。

[0335] 在一种实施方式中,所公开的化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文呈现的化合物的范围内。

[0336] 本文所述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中通常存在的原子质量或质量数的原子所替换。适合于包含在本文所述的化合物中的同位素的实例包括并且不限于 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 和 $^{35}\text{S}$ 。在一种实施方式中,同位素标记的化合物可用于药物或底物组织分布研究。在另一种实施方式中,用较重的同位素诸如氘取代提供更大的代谢稳定性(例如,增加体内半衰期或减少剂量要求)。在另一种实施方式中,本文所述的化合物包括 $^2\text{H}$ (即氘)同位素。

[0337] 在又另一种实施方式中,用正电子发射同位素(诸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}$ )取代可用于正电子发射断层摄影(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或通过使用适当的同位素标记的试剂代替另外使用的未标记试剂的工艺制备。

[0338] 本文所述的特定化合物以及本文所述具有不同取代基的一个或多个式所包括的其他化合物是使用本文所述以及如以下描述的技术和材料合成:例如,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 以及 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (对于这样的公开内容,其所有通过援引并入)。用于制备本文所述的化合物的通用方法通过使用适当的试剂和条件进行修改,以引入本文提供的式中存在各种部分。

[0339] 本文所述的化合物使用任何合适的程序从可从商业来源获得的化合物开始合成或使用本文所述的程序制备。

#### [0340] 治疗方法

[0341] 本发明的化合物可用于在治疗受试者的疾病或病症的方法中,所述方法包括向受试者给药本发明的化合物或包括本发明的化合物的药物组合物。在本文所述的方法的一种实施方式中,受试者是人。在一个方面,本文提供的化合物通过充当食欲素-2受体的激动剂可用于治疗疾病或病症。

[0342] 本发明的化合物可用于治疗有此需要的受试者的疾病或病症,该疾病或病症选自自由发性睡病、猝倒或嗜睡组成的组。

[0343] 在一种实施方式中,本发明的化合物可用于治疗受试者的发作性睡病。在一种实施方式中,本发明的化合物可用于治疗受试者的猝倒。在一种实施方式中,本发明的化合物可用于治疗受试者的嗜睡。

[0344] 食欲素-2受体在广泛的生物学功能中是重要的。这表明食欲素-2受体在人或其他物种的多种疾病过程中发挥作用。本发明的化合物可用于治疗、预防或改善与睡眠/觉醒功能的改变相关的各种神经和精神疾病的一种或多种以下症状或疾病的风险。即,发作性睡

病、伴有猝倒的发作性睡病、特发性嗜睡、嗜睡、睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病综合征、以嗜睡为特征的嗜睡病综合征(例如,在患有克莱恩-莱文综合征、伴有嗜睡的重性抑郁、路易体痴呆症、帕金森病、进行性核上性麻痹、普拉德-威利(Prader-Willi)综合征、默比乌斯(Mobius)综合征、低通气综合征、尼曼-皮克(Niemann-Pick)病C型、脑挫伤、脑梗死、脑肿瘤、肌营养不良、多发性硬化、多系统萎缩、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、拉斯马森脑炎(Rasmussen's sencephalitis)、韦尼克脑炎(Wernicke's encephalitis)、边缘系统脑炎或桥本脑病(Hashimoto's encephalopathy)的受试者中)、昏迷、意识丧失、肥胖(例如,恶性肥大细胞增多症、外源性肥胖、胰岛功能亢进性肥胖(hyperinsular obesity)、原生质增生性肥胖(hyperplasmic obesity)、垂体性脂肪增多(hypophyseal adiposity)、原生质减少性肥胖、甲状腺功能减退性肥胖、下丘脑性肥胖、症状性肥胖、婴儿肥胖、上身肥胖、饮食性肥胖、性腺功能减退性肥胖、系统性肥大细胞增多症、单纯性肥胖或向心性肥胖)、胰岛素抵抗综合征、阿尔茨海默病、意识障碍诸如昏迷等、由于麻醉引起的副作用和并发症、睡眠障碍、白天过度嗜睡、睡眠问题、失眠、间歇性睡眠、夜间肌阵挛、REM睡眠中断、时差反应、时差综合征、轮班工作者的睡眠障碍、睡眠障碍、夜惊、抑郁、重性抑郁、梦游病、遗尿、睡眠障碍、阿尔茨海默病的黄昏日落综合征(Alzheimer's dusk, sundowning)、与昼夜节律相关的疾病、纤维肌痛、由睡眠质量下降引起的病症、过度进食、强迫性进食障碍、肥胖相关疾病、高血压、糖尿病、升高的血浆胰岛素浓度和胰岛素抵抗、高脂血症、高血脂症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、癌症、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆石症、胆结石、心脏病、心跳异常、心律失常、心肌梗死、充血性心力衰竭、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、多囊卵巢疾病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、弗勒利希综合征(Froelich's syndrome)、生长激素缺乏、正常突变型身材矮小、特纳综合征(Turner's syndrome)、患有急性淋巴细胞白血病的儿童、X综合征、生殖激素异常、生育力下降、不孕、男性性腺功能下降、性和生殖功能障碍诸如女性男性多毛症、与孕妇肥胖相关的胎儿缺陷、胃肠动力疾患诸如肥胖相关的胃食管反流、肥胖低通气综合征(匹克威克综合征(Pickwick syndrome))、呼吸系统疾病诸如呼吸困难、炎症诸如血管系统的全身炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、下背部疼痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、肥胖的继发后果风险诸如降低左心室肥大的风险、偏头痛疼痛、头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病、自身免疫性脑炎、癌症相关的疲劳(诸如,与癌症和/或化疗相关的白天过度嗜睡或疲劳)、癌症相关的恶心和呕吐、皮质基底节变性、亨廷顿病(Huntington's disease)、视神经脊髓炎、伤害性感受、进行性核上性麻痹、精神分裂症、系统性红斑狼疮、创伤性脑损伤、面部潮红、夜间盗汗、生殖/泌尿系统疾病、与性功能或生育力相关的疾病、心境恶劣障碍、双相障碍、双相I型障碍、双相II型障碍、循环性障碍、急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、强迫症、惊恐发作、惊恐障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、分离焦虑障碍、社交恐惧症、焦虑性障碍、急性神经和精神障碍诸如心脏搭桥手术和移植后脑缺损、卒中、缺血性卒中、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围产期缺氧、心脏停搏、低血糖性神经损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化、眼损害、视网膜病变、认知损害、肌肉痉挛、震颤、癫痫、与肌肉痉挛状态相关的疾患、谵妄、遗忘疾患、年龄相关的认知下降、分裂情感障碍、妄想性障碍、药物成瘾、运动障碍、慢性疲劳综合征、疲劳、药物引起的帕金森综合征、抽动秽语综合征(Jill-do La Tourette's syndrome)、舞蹈症、肌阵挛、抽动(tic)、不宁腿综合征、肌张力障碍、运动障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、

行为障碍、尿失禁、戒断症状、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、神经损害、视网膜病变、黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛、骨痛、关节痛、牙痛、猝倒和创伤性脑损伤 (TBI)。

[0345] 特别地,本发明的化合物可作用于发作性睡病、特发性嗜睡、嗜睡、睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病综合征、以嗜睡为特征的嗜睡综合征(例如,在帕金森病、吉兰-巴雷综合征或克莱恩-莱文综合征中)、阿尔茨海默病、肥胖、胰岛素抵抗综合征、心力衰竭、与骨质丢失相关的疾病、脓毒症、意识障碍诸如昏迷等、由于麻醉引起的副作用和并发症等的治疗或预防药物,或麻醉拮抗剂。

[0346] 在一种实施方式中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂活性,并且可用作发作性睡病的预防或治疗剂。

[0347] 在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作1型发作性睡病的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作2型发作性睡病的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作发作性睡病和白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作发作性睡病、猝倒和白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作发作性睡病和猝倒的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作特发性嗜睡的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物可用作阻塞性睡眠呼吸暂停的预防或治疗剂。

[0348] 在另一种实施方式中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂活性,并且可用作帕金森病中的嗜睡的预防或治疗剂。

[0349] 在另一种实施方式中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂活性,并且可用作嗜睡的预防或治疗剂。在另一种实施方式中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂活性,并且可用作与帕金森病相关的白天过度嗜睡的预防或治疗剂。

[0350] 在另一种实施方式中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂活性,并且可用作与癌症和/或化疗相关的白天过度嗜睡或疲劳的预防或治疗剂。

[0351] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0352] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的1型发作性睡病的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0353] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的2型发作性睡病的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0354] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病和白天过度嗜睡的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0355] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病、猝倒和白天过度嗜睡的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0356] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的发作性睡病和猝倒的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0357] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的白天过度嗜睡

的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的特发性嗜睡的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0359] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的白天过度嗜睡和特发性嗜睡的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0360] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的阻塞性睡眠呼吸暂停的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0361] 在另一种实施方式中,本发明提供了一种治疗有此需要的受试者的白天过度嗜睡和阻塞性睡眠呼吸暂停的方法,所述方法包括向所述受试者给药式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0362] 在本文所述的任何方法中,向受试者给药式I的化合物。在本文所述的任何方法中,向受试者给药式I-A的化合物。

[0363] 本文关于式I的化合物的用途描述的每种实施方式也适用于式I-A的化合物。

[0364] 在本文所述的任何组合物或方法中,式I-A或I的化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量存在和/或给药。

[0365] 给药/剂量/制剂

[0366] 在另一方面,本文提供了包括至少一种本发明的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0367] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以获得有效实现特定患者、组合物和给药方式的期望治疗反应而对患者没有毒性的活性成分的量。

[0368] 特别地,选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的具体化合物的活性,给药时间,化合物的排泄速率,治疗的持续时间,其他药物,与该化合物组合使用的化合物或材料,待治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0369] 具有本领域普通技术的医生,例如医师或兽医,可以容易地确定并开出所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以开始给药药物组合物,以低于实现期望治疗效果所需水平的水平来计量给药(dose)所公开的化合物,并逐渐增加剂量直至实现期望效果。

[0370] 在特定的实施方式中,以剂量单位形式配制化合物以易于给药和剂量均匀是尤其有利的。如本文使用的,剂量单位形式是指适合作为单位剂量用于待治疗患者的物理上离散的单位;计算包含预定量的所公开的化合物的每个单位,以产生与所需的药物负载体联合的期望治疗效果。本发明的剂量单位形式决定于并直接依赖于(a)所公开的化合物的独特特性和要达到的具体治疗效果,以及(b)混合/配制这样的所公开的化合物用于治疗患者的发作性睡病或猝倒的技术中固有的限制。

[0371] 在一种实施方式中,本发明的化合物使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体来配制。在一种实施方式中,本发明的药物组合物包括治疗有效量的公开的化合物和药学上可接受的载体。

[0372] 在一些实施方式中,公开的化合物的剂量为约1mg至约1,000mg。在一些实施方式

中,在本文描述的组合物中使用的公开的化合物的剂量是小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约20mg或小于约10mg。例如,剂量是约10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240、260mg、280mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg或约600mg。

[0373] 本发明的组合物中任一种的给药途径包括口服、鼻、直肠、阴道内、肠胃外、口腔、舌下或局部。用于本发明的化合物可以被配制用于通过任何合适途径给药,诸如用于口服或肠胃外,例如经皮、经黏膜(例如,舌下、舌、(经)口腔、(经)尿道、阴道(例如,经阴道和阴道周围)、鼻(内)和(经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌内、真皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部给药。在一种实施方式中,优选的给药途径是口服。

[0374] 合适的组合物和剂型包括,例如,片剂、胶囊、囊片、丸剂、明胶胶囊(gel caps)、糖锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、糖浆、颗粒剂、珠粒、经皮贴剂、凝胶、散剂、球粒(pellets)、乳浆剂、锭剂、乳膏、糊剂、膏药、洗剂、圆盘状剂(discs)、栓剂、用于鼻或口服给药的液体喷雾剂、用于吸入的干散剂或雾化制剂、用于膀胱内给药的组合物和制剂等。应当理解,本发明中将有用的制剂和组合物不限于本文描述的具体制剂和组合物。

[0375] 对于口服应用,特别合适的是片剂、糖衣丸、液体、滴剂、栓剂或胶囊、囊片和明胶胶囊。旨在用于口服用途的组合物可以根据本领域已知的任何方法制备,并且这样的组合物可以包含一种或多种选自由适合于制造片剂的惰性、无毒的药学赋形剂组成的组的剂。这样的赋形剂包括,例如,惰性稀释剂,诸如乳糖;造粒和崩解剂,诸如玉米淀粉;粘合剂,诸如淀粉;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁。片剂可以不包衣,或者它们可以通过已知技术进行包衣,以精良品质或者延迟活性成分的释放。用于口服用途的制剂也可以呈硬明胶胶囊存在,其中活性成分与惰性稀释剂混合。

[0376] 对于肠胃外给药,所公开的化合物可被配制用于注射或输注,例如,静脉内、肌内或皮下注射或输注,或用于以推注剂量(bolus dose)或持续输注给药。可以使用油性或水性负载体中的混悬剂、溶液或乳剂,任选地包含其他配方剂,诸如悬浮剂、稳定剂或分散剂。

[0377] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述的特定程序、实施方式、权利要求和实施例的许多等同物。这样的等同物被认为在本发明的范围内并且被本文所附权利要求所覆盖。例如,应当理解,采用本领域公认的替代方案并且仅使用常规实验的反应条件包括但不限于反应时间、反应大小/体积和实验试剂诸如溶剂、催化剂、压力、大气条件(例如氮气气氛)和还原/氧化剂的修改,都在本申请的范围。

[0378] 应当理解,无论本文何处提供了值和范围,由这些值和范围所涵盖的所有值和范围均意指涵盖在本发明的范围内。此外,本申请还考虑了落入这些范围内的所有值以及值范围的上限或下限。以下实施例进一步说明了本发明的方面。然而,它们绝不限制本文所列的本发明的教导或公开内容。

[0379] 实施例

[0380] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例不应该被解释为进一步限制。除非另有说明,否则本发明的实践将采用有机合成、细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学和免疫学的常规技术,这些都在本领域的技术内。

[0381] 通用程序

[0382] 实施例1:合成程序

[0383] 对于本领域的普通技术人员来说,用于制备本发明化合物的合成程序是容易获得的。除非另有说明,否则起始材料通常获得自商业来源。相关化合物的合成程序可在例如2021年12月20日提交的美国申请号:17/556,295和2021年12月21日提交的PCT申请号:PCT/US21/64484中找到;两者均以其全文通过援引明确地并入本文。

[0384] 在以下合成实施例中可使用以下缩写:

[0385] DCM=二氯甲烷

[0386] MeOH=甲醇

[0387] EtOH=乙醇

[0388] DIPEA或DIEA=N,N-二异丙基乙胺

[0389] PE=石油醚

[0390] EtOAc=乙酸乙酯

[0391] TFA=三氟乙酸

[0392] THF=四氢呋喃

[0393] DMSO=二甲基亚砜

[0394] i-PrOH=异丙醇

[0395] Boc=叔丁氧羰基

[0396] Ms=甲磺酰基

[0397] Bn=苄基

[0398] Bz=苯甲酰基

[0399] Et=乙基

[0400] Ph=苯基

[0401] min=分钟

[0402] h=小时

[0403] n-BuLi=正丁基锂

[0404] Boc<sub>2</sub>O=二碳酸二叔丁酯

[0405] DMAP=4-(二甲基氨基)吡啶

[0406] TEA=三乙胺

[0407] SM=起始材料

[0408] (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>=聚甲醛

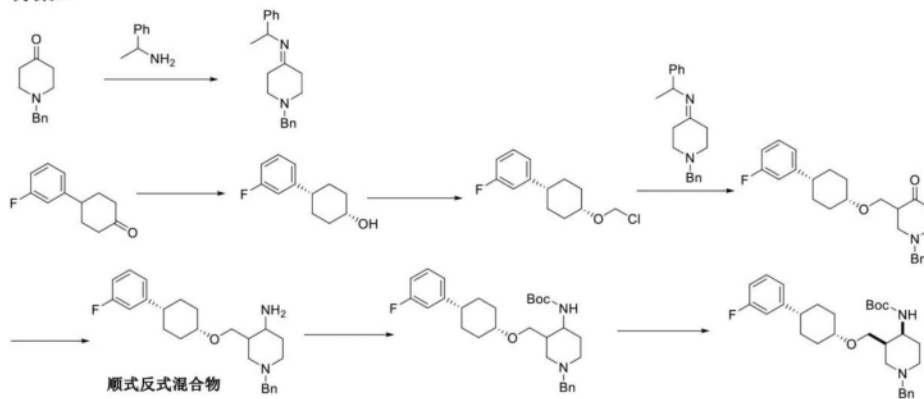
[0409] HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0410] DMF=二甲基甲酰胺

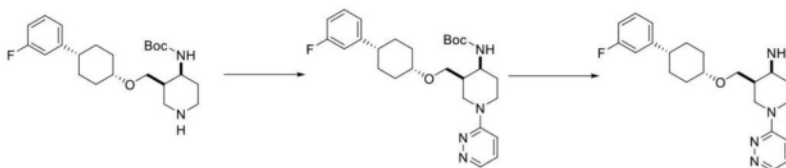
[0411] Pd(OH)<sub>2</sub>=氢氧化钯

[0412] PEPPSI=吡啶增强的预催化劑制备稳定引发。

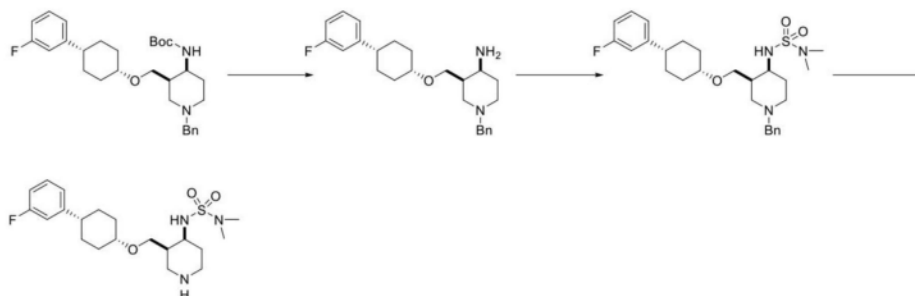
## 方案1:



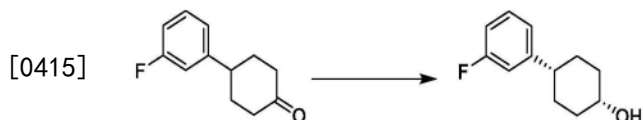
[0413]



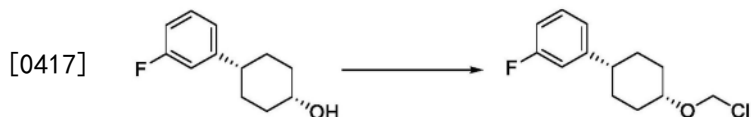
## 方案2:



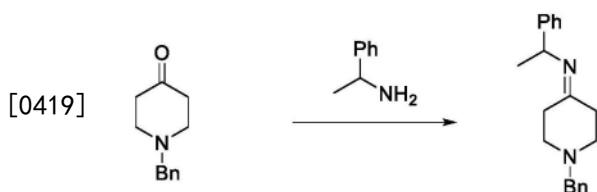
[0414] 中间体



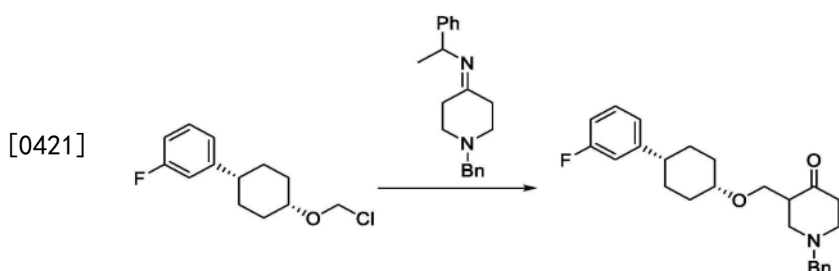
[0416] 在氮气气氛下在0℃下向4-(3-氟苯基)环己烷-1-酮(10.0g, 1当量, 52.02mmol)在THF (100mL) 中的搅拌混合物中滴加三仲丁基硼氢化锂(L-selectride) 1M于THF中的溶液(104.0mL, 1摩尔, 2.0当量, 104.0mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌6小时。在0℃下通过添加EtOH (40mL) 和H<sub>2</sub>O (10mL) 来淬灭反应。将所得混合物在25℃下搅拌30min。添加NaOH (100mL, 2N) 和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (40mL) 的溶液, 并且将所得混合物在0℃下搅拌30min。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后, 将滤液在减压下浓缩。将粗品通过硅胶上的快速色谱法纯化, 并用EtOAc/PE (1/20) 洗脱, 以得到(1s, 4s)-4-(3-氟苯基)环己烷-1-醇(10.0g, 51.5mmol, 99.0%), 为固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.33-7.20 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 3H), 4.16 (p, J=3.0Hz, 1H), 2.56 (td, J=11.8, 5.8Hz, 1H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.70 (tp, J=8.9, 2.3Hz, 5H)。MR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.81 (s, 2H)。



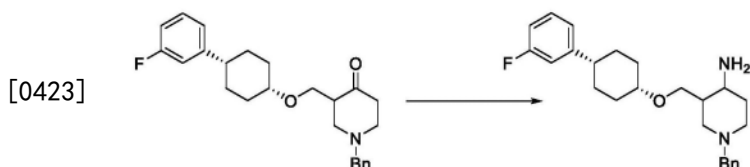
[0418] 向(1s,4s)-4-(3-氟苯基)环己烷-1-醇(26.7g,1当量,137mmol)在氯三甲基硅烷(14.9g,260mL,1当量,137mmol)中的溶液中添加 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (4.54g,1.1当量,151mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12小时。过滤之后,将滤液在减压下浓缩。粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。



[0420] 向1-苄基哌啶-4-酮(18.9g,100mmol,1当量)和1-苯基乙烷-1-胺(12.1g,100mmol,1当量)在甲苯(600mL)中的溶液中添加 $\text{MgSO}_4$ (2当量),并在室温下搅拌混合物过夜。过滤出固体,并且浓缩滤液以得到亚胺为粗产物,该粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。



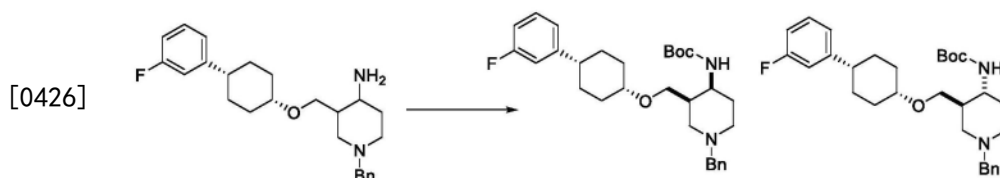
[0422] 在氮气气氛下在-78℃下向二乙胺(6.0g,8.5mL,1.2当量,82mmol)在THF(200mL)中的搅拌混合物中滴加n-BuLi(40mL,1.2当量,82mmol)的溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌1小时。在氮气气氛下在-78℃下向上述混合物中滴加1-苄基-N-(1-苯基乙基)哌啶-4-亚胺(20g,1当量,68mmol)在THF(50mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌另外1小时。在氮气气氛下在-78℃下向上述混合物中滴加1-((1s,4s)-4-(氯甲氧基)环己基)-3-氟苯(22g,1.3当量,89mmol)在THF(50mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌另外2小时。在0℃下通过添加饱和氯化铵水溶液来淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶上的快速色谱法纯化粗品,以得到1-苄基-3-(((1s,4s)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-酮(28g,71mmol,100%),为油。LCMS:m/z(ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=396$   $^1\text{H NMR}$ (400MHz,氯仿-d) $\delta$ 7.39-7.27(m,5H),7.25-7.20(m,1H),7.03-6.77(m,3H),3.76(dd,J=9.6,4.8Hz,1H),3.70(d,J=13.1Hz,1H),3.61(d,J=13.1Hz,1H),3.56(p,J=3.0Hz,1H),3.46(dd,J=9.6,8.3Hz,1H),3.28(ddd,J=11.3,5.7,2.4Hz,1H),3.07-2.97(m,1H),2.93-2.81(m,1H),2.59(dddd,J=13.5,10.7,5.6,1.3Hz,1H),2.50(td,J=10.8,3.3Hz,2H),2.46-2.32(m,2H),1.97(dq,J=14.1,3.7,2.9Hz,2H),1.66(tdd,J=13.0,11.7,3.4Hz,2H),1.61-1.51(m,2H),1.51-1.45(m,1H),1.45-1.38(m,1H)。



[0424] 在0℃下向1-苄基-3-(((1s,4s)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-酮

(5.00g, 1当量, 12.6mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液中添加  $ZnCl_2$  (68.9mg, 722 $\mu$ L, 0.7摩尔, 0.04当量, 506 $\mu$ mol)。将所得混合物在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 10min。在 0 $^{\circ}$ C 下向上述混合物中添加  $NaBH_3CN$  (4.77g, 6当量, 75.8mmol) 和  $HCOONH_4$  (15.9g, 20当量, 253mmol)。

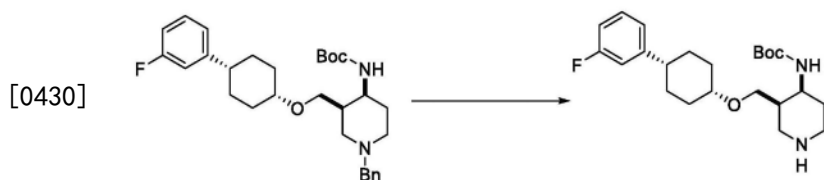
[0425] 将所得混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌另外 4 小时。在 0 $^{\circ}$ C 下通过添加饱和  $NH_4Cl$  水溶液来淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤之后, 将滤液在减压下浓缩。粗产物无需进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 397.3



[0427] 在氮气气氛下, 向 1-苄基-3-(((1s, 4s)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-胺 (5.00g, 1当量, 12.6mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中添加三乙胺 (2.55g, 3.51mL, 2.0当量, 25.2mmol) 和  $Boc_2O$  (4.13g, 4.22mL, 1.5当量, 18.9mmol)。将所得混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。在 0 $^{\circ}$ C 下通过水来淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤之后, 将滤液在减压下浓缩。通过反相快速色谱法纯化粗品, 以得到 (1-苄基-3-(((1s, 4s)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (4.9g, 9.9mmol, 78%), 为油。LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 497.30

[0428] 将粗产物通过 Achiral-SFC 用以下条件纯化: 柱: Triart Diol-HILIC, 3\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相 A: CO<sub>2</sub>, 流动相 B: ACN:MEOH = 4:1; 流速: 100mL/min; 梯度: 等度 15% B; 柱温度 ( $^{\circ}$ C): 35; 背压 (巴): 100; 波长: 220nm; RT1 (min): 3.48; RT2 (min): 4.78。

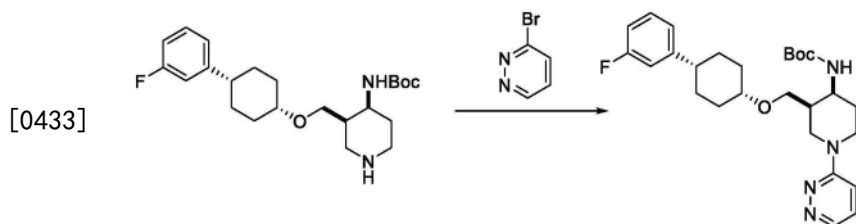
[0429] 蒸发溶剂以得到 ((3R, 4S)-1-苄基-3-(((1s, 4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (6a) (6g, 0.01mol, 30%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.24 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.78 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.76 (s, 0H), 3.62 (s, 1H), 3.42 (d, J = 7.4Hz, 2H), 2.56 (d, J = 11.2Hz, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 26.6, 13.3Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 3H), 1.34 (s, 9H) 以及 ((3R, 4R)-1-苄基-3-(((1s, 4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (6b) (10g, 20mmol, 50%) 作为油; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.4Hz, 4H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.99 (d, J = 10.9Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.3Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 23.4, 13.3Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.71 (d, J = 8.6Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.48 (d, J = 13.1Hz, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。



[0431] 在氮气气氛下, 向 ((3R, 4S)-1-苄基-3-(((1s, 4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 1当量, 2.01mmol) 在 2-丙醇 (20mL) 中的溶液中添加钯 (429mg, 10% Wt, 0.2当量, 403 $\mu$ mol) 和  $Pd(OH)_2$  (283mg, 10% Wt, 0.1当量, 201 $\mu$ mol)。

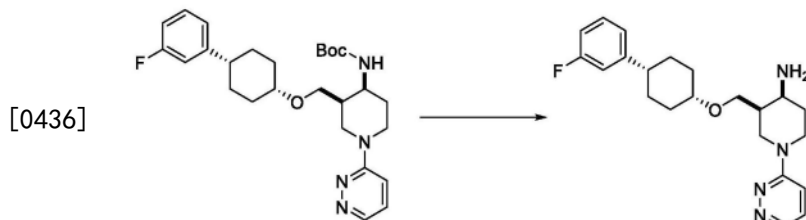
使用氢气球在氢气气氛下在室温下将所得混合物氢化8h。将反应溶液通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0432] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=407.1



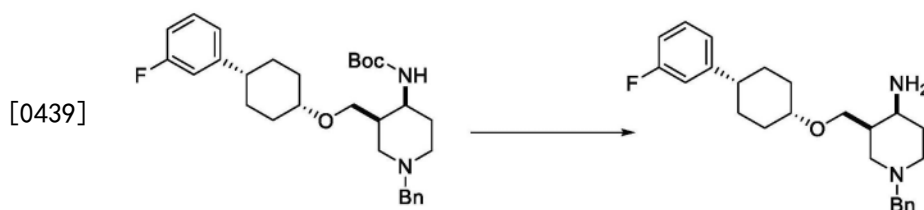
[0434] 在氮气气氛下,向((3R,4S)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(650mg,1当量,1.60mmol)和3-溴吡啶(381mg,1.5当量,2.40mmol)在DMSO(8mL)中的溶液中添加Pd-PEPSSI-IPentCl 2-甲基吡啶(邻甲基吡啶)(134mg,0.1当量,160 $\mu$ mol)和碳酸铯(1.04g,2当量,3.20mmol)。将所得混合物在120 $^{\circ}$ C下搅拌4h。将所得混合物用H<sub>2</sub>O(100mL)稀释并用DCM(3X100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1X200mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过反相快速色谱法纯化粗品,以得到((3R,4S)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(415mg,0.81mmol,51%,90%纯度),为油。

[0435] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=485.45。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.49(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),7.21(dd,J=9.4,1.3Hz,1H),7.09-6.94(m,4H),3.92(s,1H),3.86-3.75(m,1H),3.74-3.61(m,2H),3.60-3.51(m,1H),3.44(dd,J=9.3,6.5Hz,2H),3.27(dd,J=9.3,7.4Hz,1H),2.57(d,J=11.7Hz,1H),2.16-2.08(m,1H),1.91(t,J=12.7Hz,2H),1.77-1.59(m,4H),1.49(d,J=28.8Hz,4H),1.38(s,9H)。



[0437] 在室温下,向((3R,4S)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,1当量,722 $\mu$ mol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1g,1mL,0.01mol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌30min。在0 $^{\circ}$ C下通过添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液来调节pH至8。向反应混合物中添加水(10mL),然后用二氯甲烷(3X20 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减压下浓缩以得到粗产物(300mg),其无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

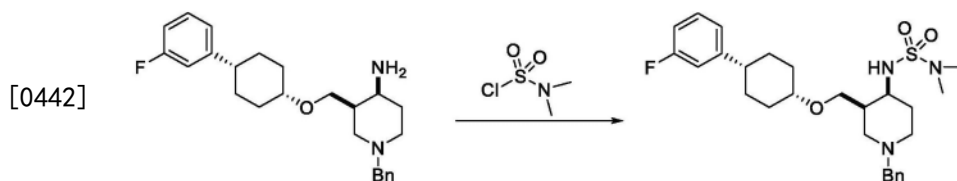
[0438] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=385.3



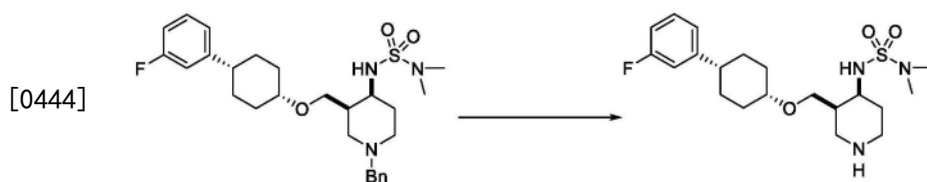
[0440] 向((3R,4S)-1-苄基-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-

基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g,1当量,20.13mmol)和HCl在1,4-二噁烷(12.54g,25.17mL,4摩尔,5当量,100.7mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中。将所得混合物在25℃下搅拌1小时。将所得溶液在减压下蒸发。用碳酸钠溶液将混合物碱化至pH 8。将所得混合物用乙酸乙酯(3X200 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减压下浓缩,以得到(3R,4S)-1-苄基-3-(((1s,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-胺(7.52g,18.4mmol,91.2%,96.8%纯度),为油。

[0441] LCMS(SNB54-875):m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=397.1



[0443] 在0℃下,向(3R,4S)-1-苄基-3-(((1s,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-胺(1.00g,1当量,2.52mmol)和TEA(766mg,1.05mL,3当量,7.57mmol)在DCM(25mL)中的溶液中滴加二甲基氨磺酰氯(543mg,1.5当量,3.78mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将所得溶液在减压下蒸发。将残余物通过制备型TLC(MeOH/DCM=1/15)纯化,以得到产物(1.19g,2.35mmol,64.0%,99.5%纯度),为油。LCMS(SNB54-877):m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=504.15

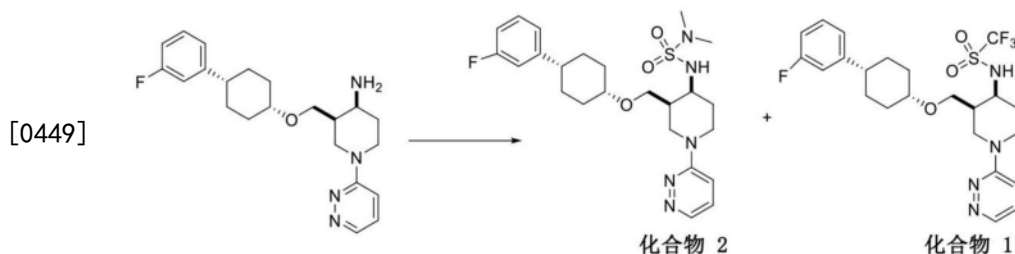


[0445] 在氮气气氛下,向上述磺酰胺起始材料(1.19g,1当量,2.36mmol)在i-PrOH(30mL)中的溶液中添加Pd(OH)<sub>2</sub>(332mg,20% Wt,0.2当量,473μmol)和珀尔曼(Pearlman's)催化剂(503mg,10% Wt,0.2当量,473μmol)。使用氢气球在氢气气氛下在室温下将所得混合物氢化16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩以得到粗产物。

[0446] LCMS(SNB54-878):m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=414.1

[0447] 本发明的化合物

[0448] 化合物1和2



[0450] 方法1:向(3R,4S)-3-(((1s,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺(200mg,1当量,520μmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(158mg,217μL,3当量,1.56mmol)和二甲基氨磺酰氯(314mg,4.2当量,2.18mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌1天。LCMS示出29.7%的产物和26.8%的SM。向反应混合物中添加水(20mL),然后用二氯甲烷(3X30 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减

压下浓缩。通过反相快速色谱法用以下条件纯化粗产物(以得到粗产物(110mg,0.21mmol)。使用TFA作为添加剂,通过制备型手性HPLC纯化粗产物。蒸发有机溶剂,然后冻干,得到为固体的化合物2(22.3mg,44.5 $\mu$ mol,21.9%,98.1%纯度)和为副产物的化合物1(4.6mg,9.5 $\mu$ mol,46%,99.6%纯度)。

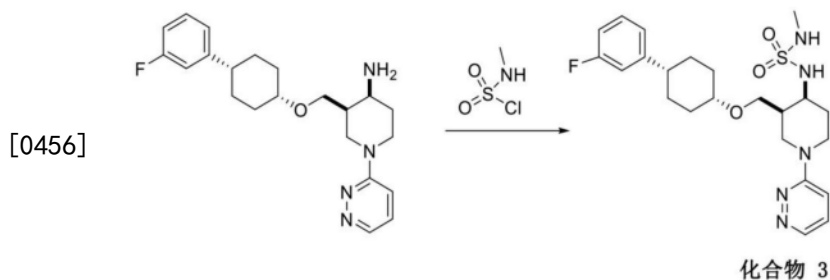
[0451] 化合物1:

[0452] LCMS(SNB83-674A1):m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=481.2。1H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.44(dd,J=4.3,1.3Hz,1H),7.35(dd,J=9.4,4.3Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),7.00(dt,J=7.7,1.2Hz,1H),6.95-6.82(m,2H),4.36(dt,J=9.4,4.6Hz,1H),4.30-4.14(m,2H),3.57(d,J=7.0Hz,3H),3.49(dd,J=13.6,3.4Hz,1H),3.36(ddd,J=13.4,9.3,4.1Hz,1H),2.56(tt,J=11.9,3.5Hz,1H),2.44(tq,J=5.8,3.5,2.8Hz,1H),2.06-1.84(m,4H),1.82-1.65(m,2H),1.65-1.48(m,4H)。

[0453] 化合物2:

[0454] LCMS(SNB83-679A1):m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=492.2。1H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.42(dd,J=4.3,1.3Hz,1H),7.34(dd,J=9.4,4.3Hz,1H),7.31-7.16(m,2H),7.03(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),6.94(dt,J=10.6,2.1Hz,1H),6.91-6.82(m,1H),4.15(dt,J=13.0,5.0Hz,1H),4.00(ddd,J=13.6,6.0,1.5Hz,1H),3.79-3.66(m,2H),3.61-3.48(m,3H),3.43(ddd,J=13.1,8.5,4.1Hz,1H),2.80(s,6H),2.62-2.51(m,1H),2.37-2.27(m,1H),2.04(d,J=12.8Hz,2H),1.99-1.67(m,4H),1.66-1.49(m,4H)。

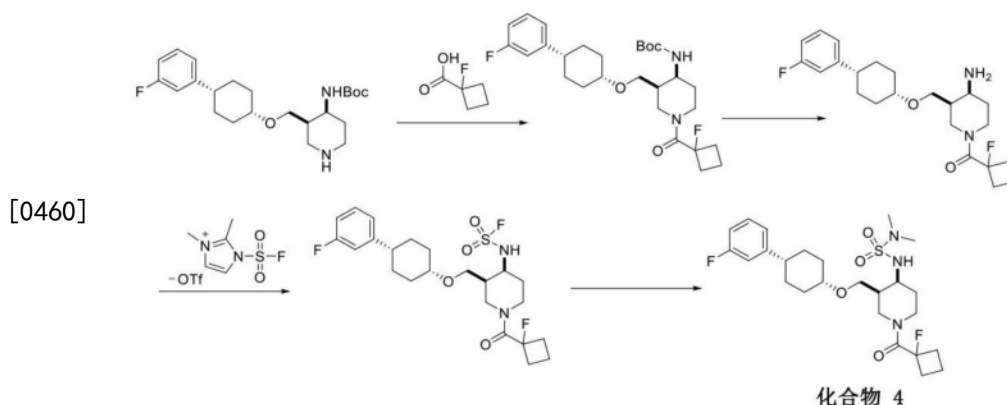
[0455] 化合物3



[0457] 使用方法1合成化合物3。

[0458] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=478.15。1H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.42(dd,J=4.3,1.3Hz,1H),7.34(dd,J=9.4,4.3Hz,1H),7.32-7.21(m,2H),7.03(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),6.94(dt,J=10.5,2.1Hz,1H),6.91-6.81(m,1H),4.17(dt,J=12.9,4.9Hz,1H),4.02(ddd,J=13.6,5.8,1.3Hz,1H),3.71(td,J=8.8,8.1,4.8Hz,2H),3.60-3.50(m,3H),3.50-3.37(m,1H),2.66(s,3H),2.62-2.51(m,1H),2.33(s,1H),2.04(d,J=12.6Hz,2H),1.99-1.69(m,4H),1.65-1.50(m,4H),1.39-1.25(m,1H)。

[0459] 化合物4



[0461] 向((3R,4S)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1当量,1.23mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)(354mg,1.5当量,1.84mmol)、1-氟环丁烷-1-甲酸(218mg,1.5当量,1.84mmol)、1-羟基-1H-苯并三唑(249mg,254 $\mu$ L,1.5当量,1.84mmol)和二异丙基乙胺(477mg,638 $\mu$ L,3当量,3.69mmol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩。通过反相快速色谱法纯化粗产物,以得到((3R,4S)-1-(1-氟环丁烷-1-羰基)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(522mg,0.90mmol,73%,87%纯度),为固体。

[0462] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=507

[0463] 向((3R,4S)-1-(1-氟环丁烷-1-羰基)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1当量,987 $\mu$ mol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加HCl(360mg,241 $\mu$ L,10当量,9.87mmol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化至pH 9,然后用乙酸乙酯(3X50 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤之后,将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用于下一步骤。

[0464] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=407

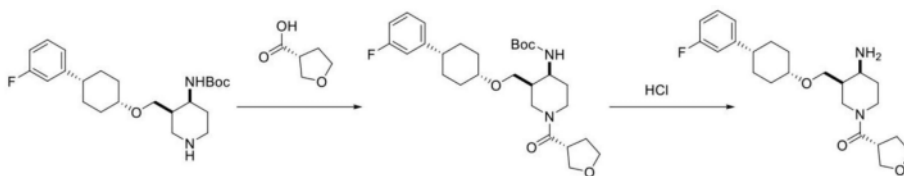
[0465] 在0 $^{\circ}$ C下,向((3R,4S)-4-氨基-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-1-基)(1-氟环丁基)甲酮(100mg,1当量,246 $\mu$ mol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加1-(氟磺酰基)-2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲磺酸盐(96.9mg,1.2当量,295 $\mu$ mol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌12h。将所得混合物在减压下浓缩。向反应混合物中添加水(10mL),然后用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用于下一步骤。

[0466] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=489

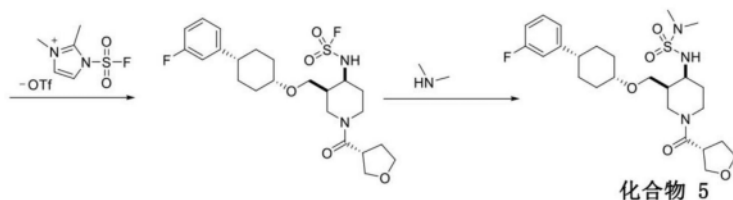
[0467] 在氮气气氛下,向((3R,4S)-1-(1-氟环丁烷-1-羰基)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基磺酰氟(120mg,1当量,246 $\mu$ mol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加DMAP(9.00mg,0.3当量,73.7 $\mu$ mol)、TEA(74.6mg,103 $\mu$ L,3当量,737 $\mu$ mol)和二甲胺(210mg,10.5当量,2.58mmol)。将所得混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。将所得混合物在减压下浓缩。通过反相快速色谱法纯化粗产物,以得到作为异构体的混合物的产物(48mg,93 $\mu$ mol,21%,99%纯度),为固体。通过制备型手性HPLC纯化该混合物。蒸发溶剂得到化合物4(9.8mg,18 $\mu$ mol,16%,94.0%纯度),为固体。

[0468] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=514.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.30-7.20 (m, 1H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.86 (q, J=8.3Hz, 1H), 4.04-3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.54-3.33 (m, 3H), 2.78 (d, J=1.6Hz, 8H), 2.43 (dt, J=20.9, 10.5Hz, 2H), 2.14 (d, J=71.6Hz, 3H), 1.97-1.69 (m, 5H), 1.59 (t, J=12.2Hz, 5H)。

[0469] 化合物5



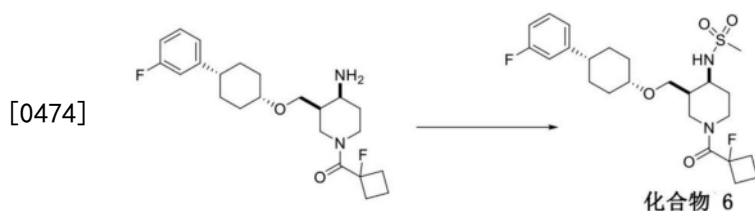
[0470]



[0471] 使用对于化合物4所述类似的方法合成化合物5(13.9mg, 92.6%纯度, 固体)。

[0472] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=512。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.30-7.19 (m, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.87 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.01-3.34 (m, 13H), 2.78 (d, J=5.4Hz, 6H), 2.59 (q, J=12.7Hz, 1H), 2.29-1.96 (m, 5H), 1.92-1.69 (m, 4H), 1.61 (dd, J=21.2, 13.6Hz, 4H)。

[0473] 化合物6

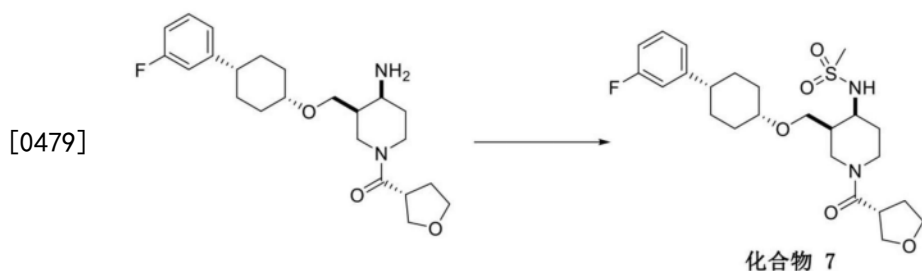


[0475] 方法2:在氮气气氛下在0℃下,向((3R,4S)-4-氨基-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-1-基)(1-氟环丁基)甲酮(130mg, 1当量, 320μmol)和TEA(97.1mg, 134μL, 3当量, 959μmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加甲磺酸酐(83.6mg, 1.5当量, 480μmol)。将所得混合物在25℃下搅拌4h。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,以得到化合物6(100mg, 197μmol, 61.5%, 94.5%纯度)。

[0476] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=485.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.32-

[0477] 7.18 (m, 1H), 7.13-6.94 (m, 2H), 6.86 (q, J=7.4Hz, 1H), 3.99 (dd, J=61.0, 13.7Hz, 1H), 3.81 (d, J=29.2Hz, 1H), 3.75-3.53 (m, 3H), 3.53-3.35 (m, 2H), 3.22 (d, J=33.4Hz, 1H), 3.00 (d, J=3.8Hz, 3H), 2.72 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.28-1.98 (m, 3H), 1.97-1.68 (m, 5H), 1.68-1.45 (m, 5H)。

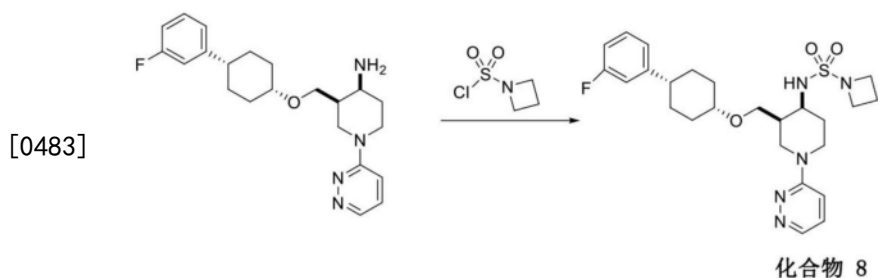
[0478] 化合物7



[0480] 使用方法2合成化合物7(22.8mg, 47.1 $\mu$ mol, 22.7%, 99.7%纯度), 为固体。

[0481] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 483.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.31-6.81 (m, 4H), 4.01 (dt, J=34.8, 8.2Hz, 1H), 3.90-3.37 (m, 12H), 3.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.59 (dt, J=15.6, 11.9Hz, 1H), 2.27-1.96 (m, 5H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.60 (td, J=9.6, 3.8Hz, 4H)。

[0482] 化合物8

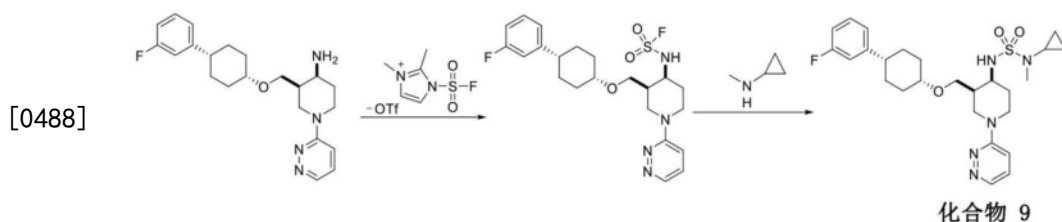


[0484] 使用方法1合成化合物8(60mg, 0.11mmol, 38%, 95%纯度), 为固体。

[0485] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 504.1

[0486] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.42 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 4.3Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.95 (dd, J=10.8, 2.5Hz, 1H), 6.87 (td, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.97 (dd, J=13.5, 6.1Hz, 1H), 3.86 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.79 (dt, J=8.6, 4.3Hz, 1H), 3.67 (dd, J=9.5, 5.6Hz, 1H), 3.56 (dt, J=8.3, 3.5Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (p, J=7.6Hz, 2H), 2.04 (d, J=13.5Hz, 2H), 1.96-1.68 (m, 3H), 1.60 (t, J=13.2Hz, 3H), 1.54 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.29 (s, 1H)。

[0487] 化合物9



[0489] 方法3: 在0 $^{\circ}$ C下, 向((3R, 4S)-3-(((1S, 4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-(吡嗪-3-基)哌啶-4-胺(250mg, 1当量, 650 $\mu$ mol)在乙腈(4mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸盐(116mg, 1.2当量, 780 $\mu$ mol)和1-(氟磺酰基)-2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓(140mg, 1.2当量, 780 $\mu$ mol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌4小时。将所得混合物用H<sub>2</sub>O(100mL)稀释并用DCM(3X100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3X200 mL)洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后, 将滤液在减压下浓缩。粗产物无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0490] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 467.0

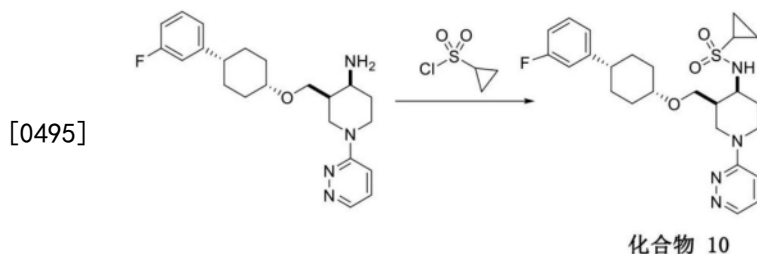
[0491] 在氮气气氛下, 向((3R, 4S)-3-(((1S, 4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-

(哒嗪-3-基)哌啶-4-基)氨磺酰氟(125mg,1当量,268 $\mu$ mol)、三乙胺(81.3mg,3当量,804 $\mu$ mol)和DMAP(9.82mg,0.3当量,80.4 $\mu$ mol)在乙腈(25mL)中的溶液中添加N-甲基环丙烷胺(22.9mg,1.2当量,322 $\mu$ mol)。将所得混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌4h。将所得混合物用H<sub>2</sub>O(300mL)稀释并用DCM(3X300 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3X500 mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤之后,将滤液在减压下浓缩。通过反相快速色谱法纯化粗产物,以得到作为异构体的混合物的产物(60mg,0.11mmol,41%,95.3%纯度),为固体。通过手性HPLC纯化该混合物,以得到化合物9。

[0492] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=518.1

[0493] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.42(dd,J=4.4,1.4Hz,2H),7.38-7.21(m,6H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.98-6.83(m,3H),4.18(d,J=13.4Hz,1H),4.03(dd,J=13.4,5.9Hz,2H),3.74(m,4H),3.57(s,2H),3.55-3.47(m,3H),3.40(m,2H),2.85(s,6H),2.57(t,J=11.9Hz,2H),2.38(t,J=5.3Hz,1H),2.04(d,J=13.6Hz,4H),1.95-1.85(m,3H),1.84-1.67(m,2H),1.58(q,8H),1.29(s,1H),0.73(d,J=6.5Hz,8H)。

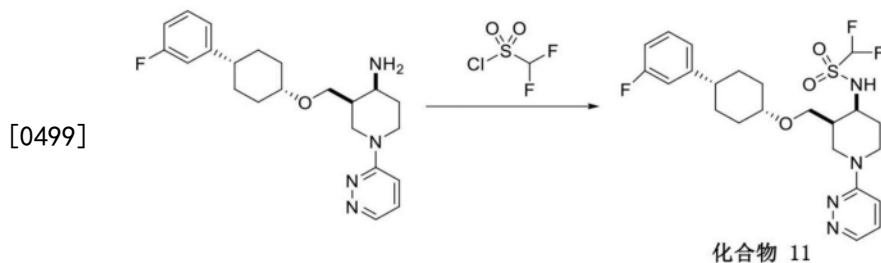
[0494] 化合物10



[0496] 使用方法2合成化合物10(6.4mg,12 $\mu$ mol,46%,94.0%纯度),为固体。

[0497] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=489.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 8.33(dd,J=4.3,1.3Hz,1H),7.25(dd,J=9.4,4.3Hz,1H),7.22-7.11(m,2H),6.93(d,J=7.7Hz,1H),6.84(dt,J=10.3,2.1Hz,1H),6.77(m,1H),3.98(dt,J=11.5,5.1Hz,1H),3.84-3.73(m,2H),3.64-3.52(m,2H),3.51-3.37(m,2H),3.29(s,8H),2.59-2.49(m,1H),2.48(s,2H),2.22(s,1H),1.94(d,J=14.1Hz,3H),1.83(dd,J=7.2,4.4Hz,1H),1.75-1.62(m,1H),1.50(s,4H),1.48-1.41(m,1H),1.33-1.22(m,1H),1.20(s,5H),1.19(s,2H),1.05-0.90(m,3H),0.80(t,J=6.8Hz,1H)。

[0498] 化合物11

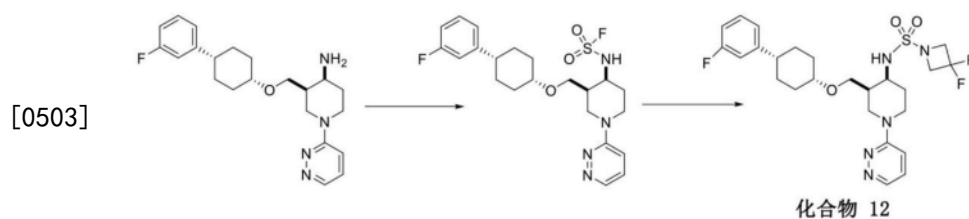


[0500] 使用方法2合成化合物11(7.1mg),为固体。

[0501] LCMS:m/z(ES+),[M+H]<sup>+</sup>=499.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.60(s,2H),8.50(d,J=4.2Hz,1H),7.31(dd,J=9.3,4.8Hz,2H),7.22(d,J=9.2Hz,1H),7.09-6.94(m,5H),3.85(s,3H),3.78-3.66(m,2H),3.62(s,3H),3.53-3.43(m,3H),3.30(s,3H),2.57(s,1H),2.13(s,2H),2.08(s,1H),1.93(d,J=13.2Hz,4H),1.74(d,J=13.3Hz,6H),1.66(d,J=13.8Hz,

1H), 1.53 (s, 1H), 1.50 (s, 8H)。

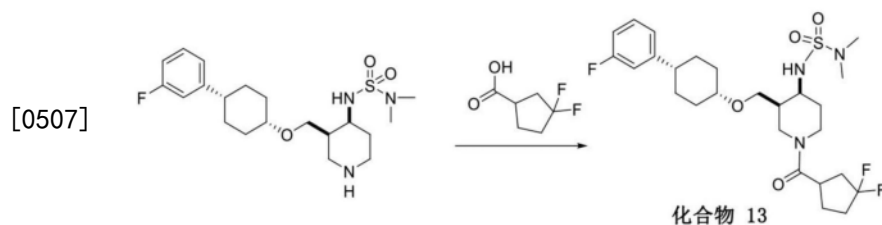
[0502] 化合物12



[0504] 使用方法3合成化合物12(1.01mg),为白色固体。

[0505] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=540.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.43 (dd, J=4.4, 1.3Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.94 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.23 (t, J=12.3Hz, 3H), 4.10 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 3H), 3.48 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.57 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.90 (dd, J=11.3, 6.8Hz, 2H), 1.78 (dd, J=24.5, 12.4Hz, 2H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.27 (d, J=12.6Hz, 2H)。

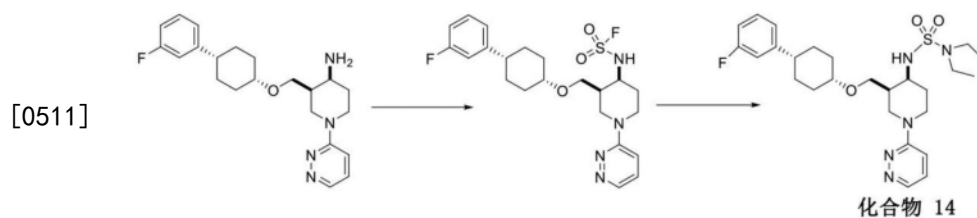
[0506] 化合物13



[0508] 方法4:向上述哌啶中间体(200.0mg, 1当量, 483.6μmol)和3,3-二氟环戊烷-1-甲酸(108.9mg, 1.5当量, 725.4μmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(275.8mg, 1.5当量, 725.4μmol)和DIEA(187.5mg, 253μL, 3当量, 1.451mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将所得溶液在减压下蒸发。将残余物通过制备型TLC纯化,以得到粗产物(185.0mg, 333μmol, 68.9%, 98.3%纯度),为油。

[0509] LCMS (SNB54-888):m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=546.1 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.30-7.22 (m, 1H), 7.05 (dd, J=15.1, 7.7Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 4.06-3.75 (m, 2H), 3.75-3.57 (m, 3H), 3.56-3.32 (m, 4H), 2.78 (d, J=5.7Hz, 6H), 2.66-2.32 (m, 2H), 2.32-1.97 (m, 7H), 1.94-1.69 (m, 5H), 1.61 (m, J=12.1, 10.9Hz, 4H)。

[0510] 化合物14

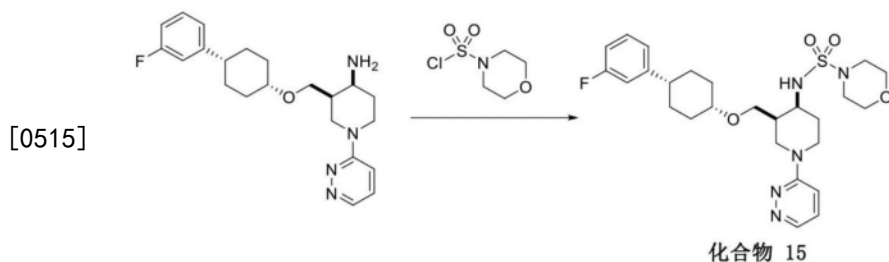


[0512] 使用方法3合成化合物14。

[0513] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=520.10。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.42 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H), 7.38-7.16 (m, 3H), 7.05-6.82 (m, 3H), 4.18 (dt, J=13.6, 4.7Hz, 1H), 4.03 (ddd, J=13.6, 6.0, 1.5Hz, 1H), 3.68 (ddd, J=13.8, 9.1, 4.8Hz, 2H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.40

(ddd,  $J=13.1, 8.8, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.28 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (tt,  $J=12.1, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.96-1.66 (m, 4H), 1.57 (tdd,  $J=17.4, 9.9, 3.5\text{Hz}$ , 4H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.20 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H)。

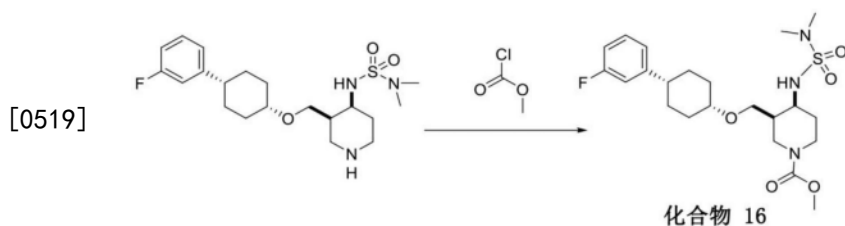
[0514] 化合物15



[0516] 使用方法2合成化合物15(20.0mg, 35.7 $\mu\text{mol}$ , 27.2%, 95.3%纯度), 为固体。

[0517] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+=534.3$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.43 (dd,  $J=4.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.41-7.21 (m, 3H), 7.03 (dd,  $J=7.6, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.16 (dd,  $J=13.5, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (dd,  $J=13.5, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.81-3.69 (m,  $J=5.5, 4.9\text{Hz}$ , 5H), 3.60-3.42 (m, 6H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.57 (t,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 2H), 1.99-1.67 (m, 4H), 1.58 (q,  $J=14.4\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 5H)。

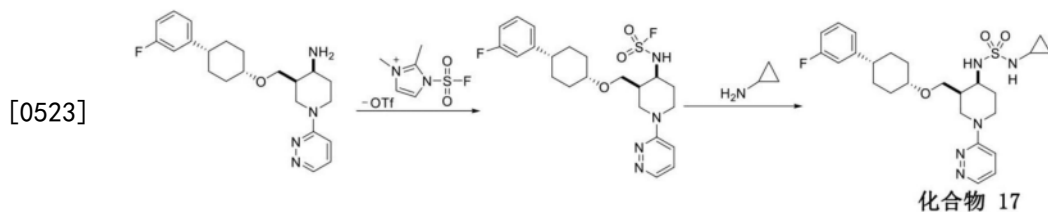
[0518] 化合物16



[0520] 使用方法1合成化合物16。

[0521] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+Na]^+=494.20$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.32-7.19 (m, 1H), 7.12-6.93 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 1H), 3.87-3.33 (m, 10H), 2.77 (s, 6H), 2.56 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.25-1.94 (m, 3H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.60 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 4H)。

[0522] 化合物17

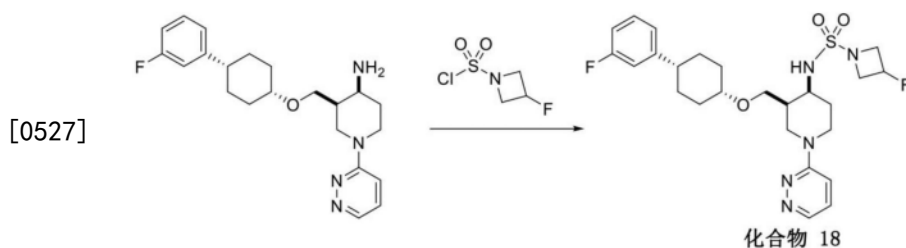


[0524] 使用方法3合成化合物17(60mg, 0.11mmol, 42%, 93.8%纯度)。

[0525] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+=504.1$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (dd,  $J=4.3, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.21 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (dd,  $J=13.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (dd,  $J=9.6, 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.57 (t,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.37 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.78 (t,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 1.57 (d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 4H), 1.35 (t,  $J=$

7.3Hz, 1H), 0.67-0.59 (m, 4H)。

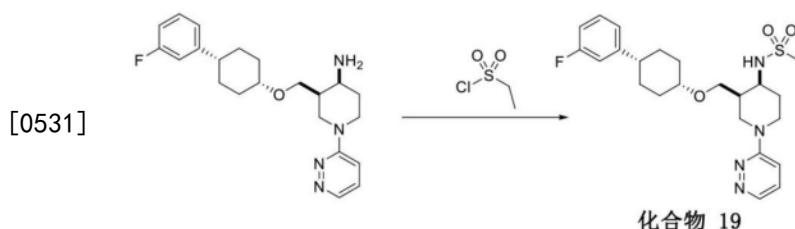
[0526] 化合物18



[0528] 使用方法1合成化合物18(80mg, 0.14mmol, 41%, 90.5%纯度), 为油。

[0529] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 522.2$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd,  $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 3H), 7.09-6.83 (m, 2H), 5.41-5.14 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.95 (dddd,  $J = 20.6, 9.6, 4.1, 1.2$ Hz, 3H), 3.81 (dt,  $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.70-3.43 (m, 5H), 2.57 (t,  $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d,  $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 4H), 1.39-1.27 (m, 1H)。

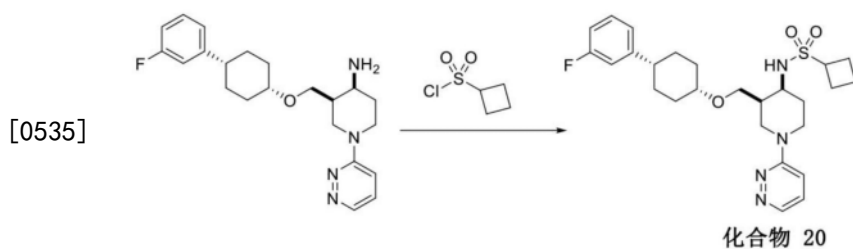
[0530] 化合物19



[0532] 使用方法2合成化合物19(14.5mg, 29.4 $\mu$ mol, 19%, 96.7%纯度), 为固体。

[0533] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 477.05$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.44-7.19 (m, 3H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.99-6.81 (m, 2H), 4.09 (dt,  $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.68 (dd,  $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.76 (dtd,  $J = 25.6, 12.9, 3.7$ Hz, 2H), 1.58 (dt,  $J = 16.5, 13.0$ Hz, 4H), 1.34 (dt,  $J = 20.1, 7.3$ Hz, 4H)。

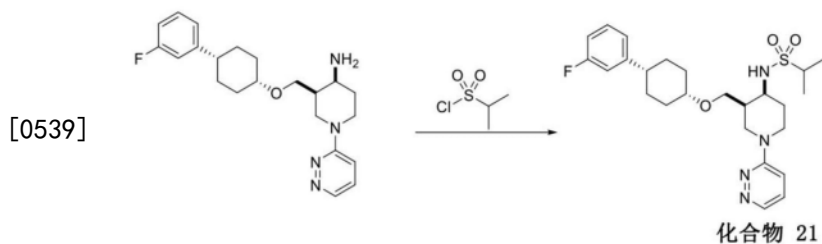
[0534] 化合物20



[0536] 使用方法2合成化合物20(10.2mg, 19.7 $\mu$ mol, 25%, 97.3%纯度), 为固体。

[0537] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 503.0$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd,  $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.03 (dt,  $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (dt,  $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 4.12-3.93 (m, 2H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 4.1$ Hz, 1H)。

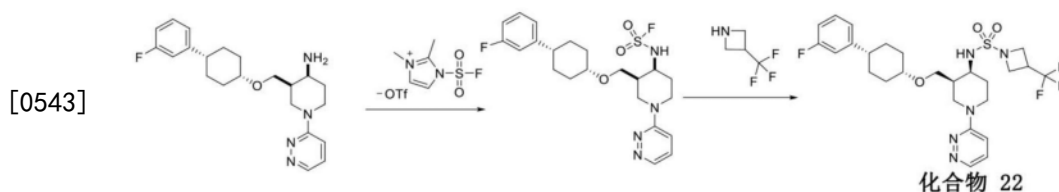
[0538] 化合物21



[0540] 使用方法2合成化合物21(11.1mg, 22.6 $\mu$ mol, 37%, 99.9%纯度), 为固体。

[0541] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 491.25。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd, J = 4.4, 1.3Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.97-6.82 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 13.1, 6.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.6, 6.0Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 8.6, 4.7Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.5, 6.0Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.03 (d, J = 13.6Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7.0Hz, 6H)。

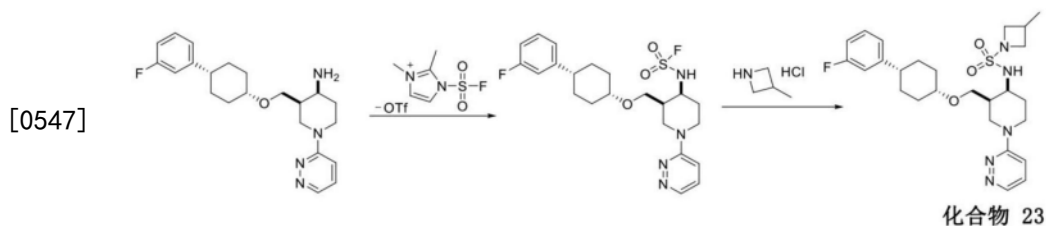
[0542] 化合物22



[0544] 使用方法3合成化合物22(6.2mg, 97.5%, 10.8 $\mu$ mol), 为固体。

[0545] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 572.25。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd, J = 4.4, 1.3Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 7.11-6.76 (m, 3H), 4.24-3.99 (m, 3H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.79 (dt, J = 8.7, 4.5Hz, 1H), 3.69-3.38 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.95-1.68 (m, 4H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.36-1.22 (m, 1H)。

[0546] 化合物23

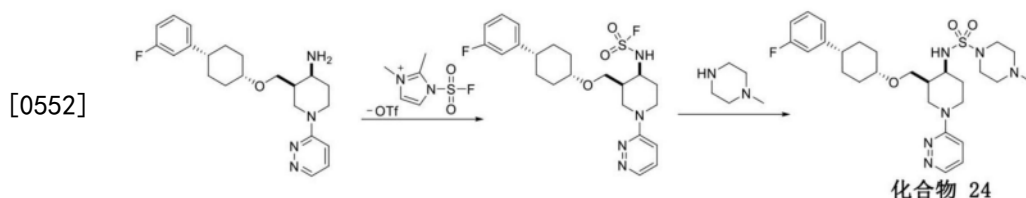


[0548] 使用方法3合成化合物23(7.6mg, 0.014mmol, 90%纯度), 为固体。

[0549] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 518.30。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$

[0550] 8.42 (dd, J = 4.4, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.4, 4.3Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.78 (dt, J = 8.8, 4.3Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 9.4, 5.5Hz, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.65 (td, J = 15.4, 14.8, 7.7Hz, 2H), 2.56 (d, J = 12.0Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, J = 13.6Hz, 2H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.58 (q, J = 14.1Hz, 4H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

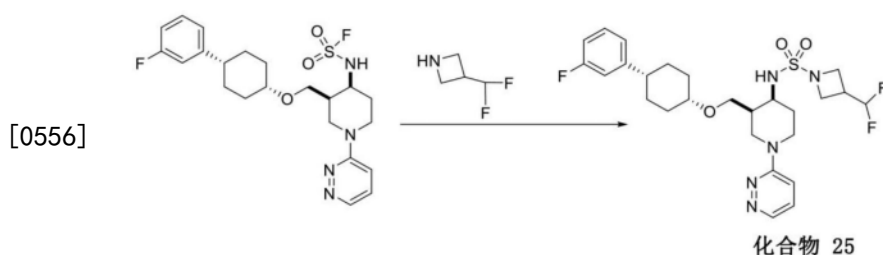
[0551] 化合物24



[0553] 使用方法3合成化合物24(11.3mg, 20.6 $\mu$ mol, 9.61%, 99.6%纯度), 为固体。

[0554] LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 547.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.24 (t, 4H), 2.64-2.45 (m, 5H), 2.31 (s, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.31 (d, 2H)。

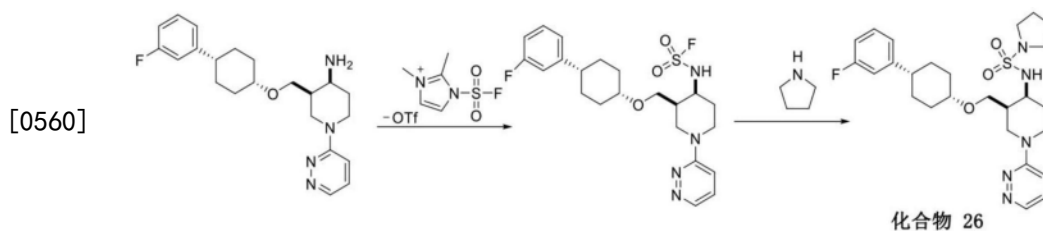
[0555] 化合物25



[0557] 使用方法3合成化合物25(21.6mg, 38.8 $\mu$ mol, 32%, 99.4%纯度), 为固体。

[0558] LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 552.15. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.57 (dd, J = 4.5, 1.2Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.46 (d, J = 5.4Hz, 1H), 5.99 (td, J = 56.1, 4.8Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 13.7, 6.0Hz, 1H), 4.01 (td, J = 8.6, 3.9Hz, 3H), 3.84 (ddd, J = 11.6, 9.2, 4.8Hz, 4H), 3.69 (dd, J = 9.9, 4.1Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.37 (ddd, J = 12.8, 8.5, 3.6Hz, 1H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 13.1, 7.4Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.06 (ddt, J = 21.5, 12.9, 4.3Hz, 3H), 1.94 (ddt, J = 9.9, 6.3, 3.5Hz, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.54 (pd, J = 11.6, 6.2Hz, 2H)。

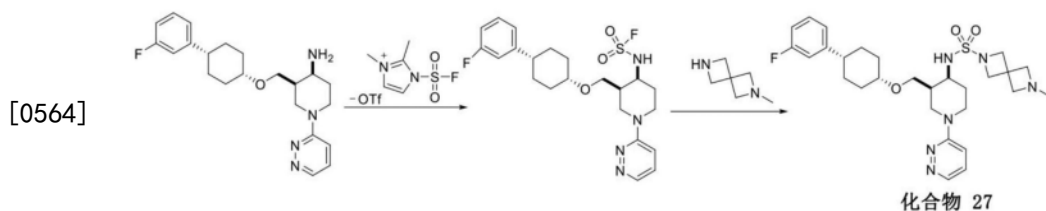
[0559] 化合物26



[0561] 使用方法3合成化合物26(17.5mg, 99.7%纯度), 为固体。

[0562] LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 518.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.33 (dd, J = 4.3, 1.4Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.4, 4.3Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 10.6, 2.1Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 8.8, 4.3Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.5, 5.5Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.94 (d, J = 13.3Hz, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 10.2, 5.5Hz, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (d, J = 13.6Hz, 1H), 1.26-1.17 (m, 2H)。

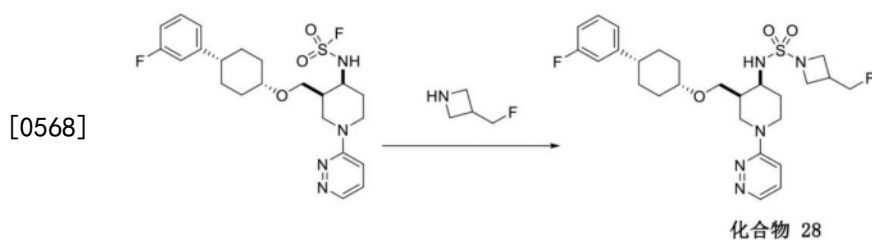
[0563] 化合物27



[0565] 使用方法3合成化合物27(9.7mg, 17 $\mu$ mol, 4.02%, 99.7%纯度), 为固体。

[0566] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=559.25。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.43 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.31 (d, 3H)。

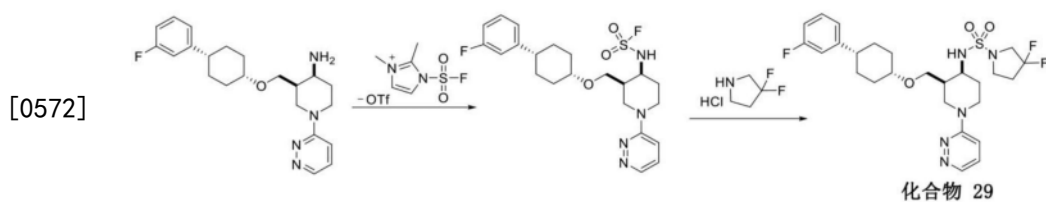
[0567] 化合物28



[0569] 使用方法3合成化合物28(17.4mg, 31.7 $\mu$ mol, 26%, 97.7%纯度), 为固体。

[0570] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=536.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.42 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.02-3.87 (m, 3H), 3.84-3.62 (m, 4H), 3.61-3.38 (m, 4H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.82-1.20 (m, 9H)。

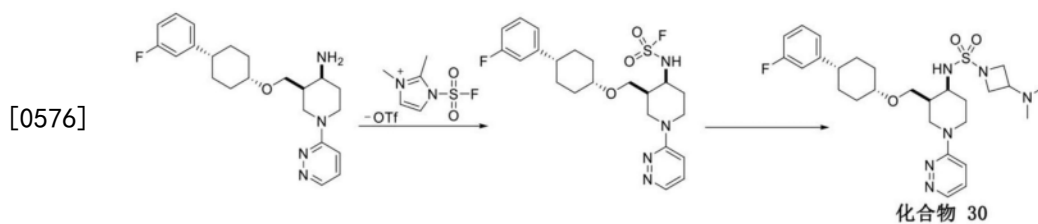
[0571] 化合物29



[0573] 使用方法3合成化合物29(10.4mg, 18.7 $\mu$ mol, 26%, 99.6%纯度), 为固体。

[0574] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=554.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.43 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 4.3Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.87 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.15 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.98 (dd, J=13.7, 6.1Hz, 1H), 3.82 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.56-3.41 (m, 5H), 2.57 (t, J=12.2Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, J=14.1, 7.3Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, J=13.7Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.58 (q, J=14.6Hz, 4H), 0.10 (s, 1H)。

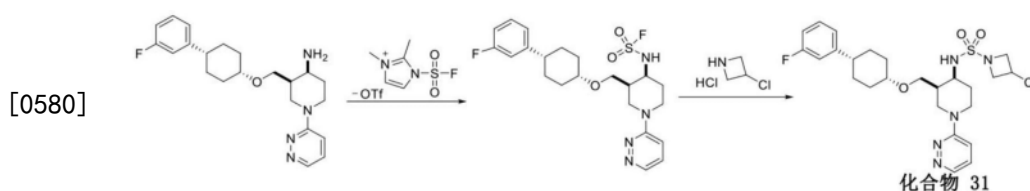
[0575] 化合物30



[0577] 使用方法3合成化合物30(10.2mg, 18.7 $\mu$ mol, 25.5%), 为固体。

[0578] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 547.3$ . <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 3H), 7.02 (dt,  $J = 23.5, 9.0$ Hz, 3H), 3.99 (dt,  $J = 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.69 (q,  $J = 7.0, 6.4$ Hz, 3H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.48 (q,  $J = 9.2, 7.4$ Hz, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.99 (p,  $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (d,  $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.93 (d,  $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 4H)。

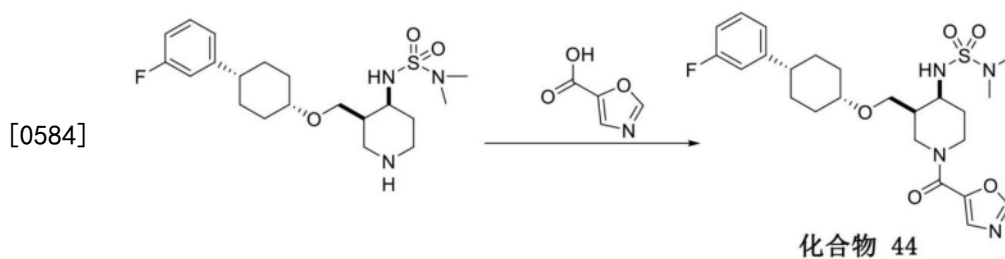
[0579] 化合物31



[0581] 使用方法3合成化合物31(19.8mg, 94.6%纯度), 为固体。

[0582] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 538.1$ . <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.33 (dd,  $J = 4.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.26-7.12 (m, 4H), 6.93 (d,  $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.19 (m, 5H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.85 (dt,  $J = 8.9, 7.4$ Hz, 6H), 3.71 (dt,  $J = 8.6, 4.4$ Hz, 2H), 3.56 (dd,  $J = 9.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 4H), 2.48 (t,  $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.52 (d,  $J = 14.5$ Hz, 7H), 1.47 (d,  $J = 3.1$ Hz, 2H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 16.6$ Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.88 (t,  $J = 7.4$ Hz, 1H)。

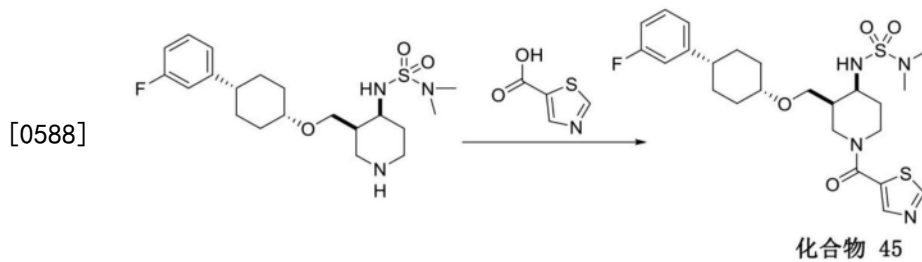
[0583] 化合物44



[0585] 使用方法4合成化合物44(29.2mg, 56.0 $\mu$ mol, 33%, 97.5%纯度), 为固体。

[0586] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+ = 509.1$ . <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.94 (dt,  $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (tdd,  $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.05 (dd,  $J = 13.7, 6.4$ Hz, 2H), 3.84-3.60 (m, 6H), 2.81 (s, 6H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.32 (d,  $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.03 (d,  $J = 13.8$ Hz, 3H), 1.90 (dq,  $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 2H)。

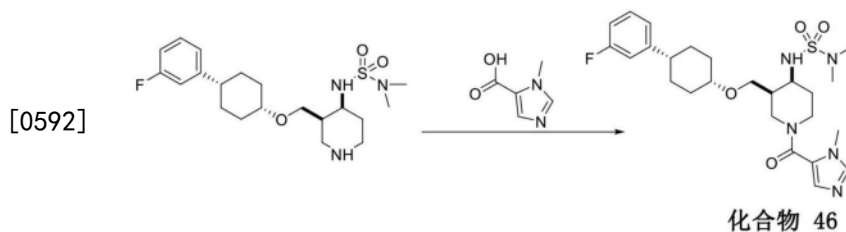
[0587] 化合物45



[0589] 使用方法4合成化合物45(14.9mg, 26.8 $\mu$ mol, 14.1%, 94.4%纯度), 为固体。

[0590] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 525.0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, J=8.0, 6.1Hz, 1H), 7.04-6.82 (m, 3H), 3.97 (d, J=14.6Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, J=12.4, 5.7, 4.6Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, J=9.6, 5.7Hz, 2H), 3.50 (d, J=45.9Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.52 (d, J=12.1Hz, 1H), 2.33-2.24 (m, J=8.9, 4.1Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93-1.47 (m, 9H)。

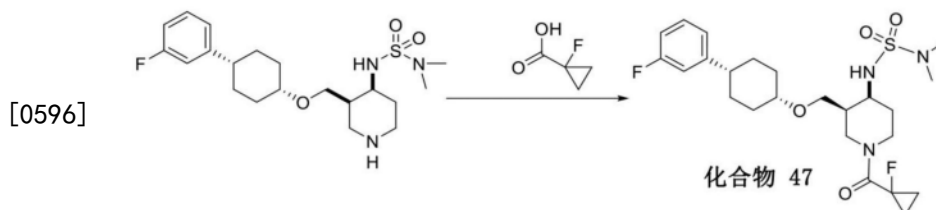
[0591] 化合物46



[0593] 使用方法4合成化合物46(34.0mg, 63.8 $\mu$ mol, 26.4%, 97.9%纯度), 为固体。

[0594] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 522.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (dd, J=10.5, 2.5Hz, 1H), 6.86 (td, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.00 (dd, J=14.3, 7.0Hz, 2H), 3.84-3.60 (m, 9H), 2.81 (s, 6H), 2.52 (dd, J=12.9, 7.5Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 2H)。

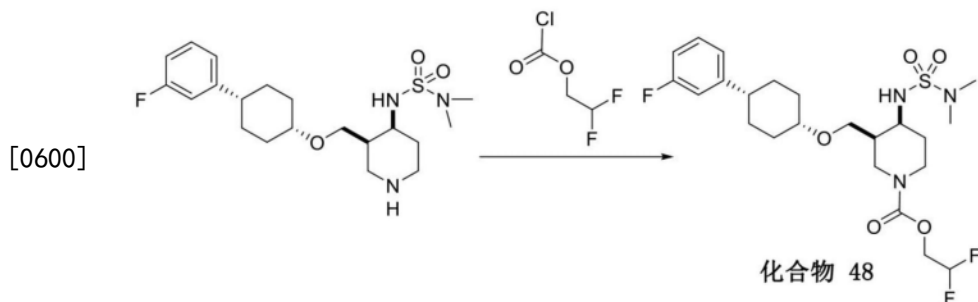
[0595] 化合物47



[0597] 使用方法4合成化合物47(37.7mg, 75.2 $\mu$ mol, 34.1%, 99.6%纯度), 为油。

[0598] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 500.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.86 (td, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 3.96 (d, J=41.4Hz, 2H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.50 (dd, J=9.6, 7.7Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.58 (t, J=13.4Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.04 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.80 (q, J=12.9Hz, 4H), 1.60 (d, J=12.7Hz, 4H), 1.36-1.12 (m, 5H)。

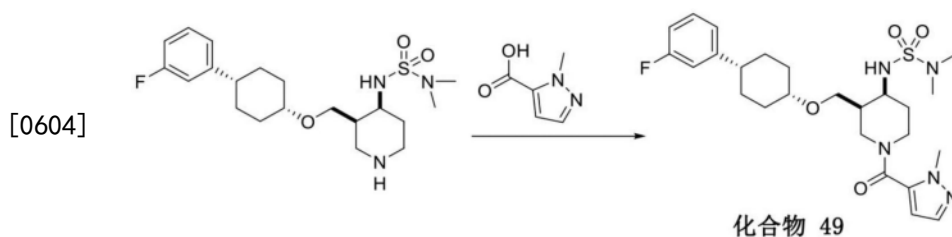
[0599] 化合物48



[0601] 使用方法1合成化合物48(40.1mg, 72.8 $\mu$ mol, 31.6%, 94.7%纯度), 为固体。

[0602] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 522.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.31 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, J = 8.4, 8.4Hz, 1H), 6.43-5.94 (m, 1H), 4.28 (t, J = 15.3, 15.3Hz, 2H), 3.51 (d, J = 34.8Hz, 7H), 3.30 (s, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 1.97 (d, J = 32.2Hz, 3H), 1.66 (d, J = 29.3Hz, 4H), 1.52 (s, 4H)。

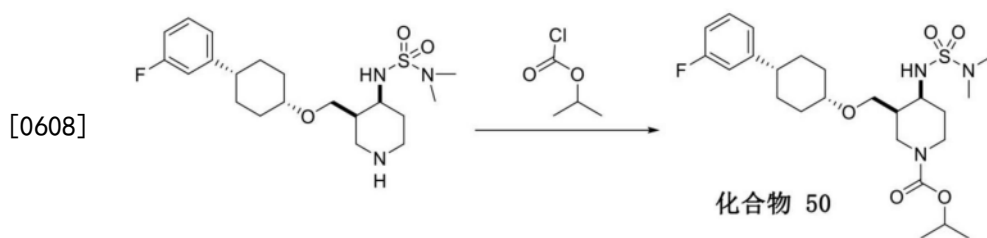
[0603] 化合物49



[0605] 使用方法4合成化合物49(35.4mg, 66.9 $\mu$ mol, 26.2%, 98.6%纯度), 为固体。

[0606] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 522.25 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.44 (d, J = 29.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09-6.80 (m, 3H), 6.50 (d, J = 26.8Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.85-3.33 (m, 7H), 2.78 (s, 6H), 2.57 (d, J = 26.6Hz, 1H), 2.26 (d, J = 33.1Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.53 (d, J = 21.7Hz, 5H), 1.36-1.22 (m, 1H)。

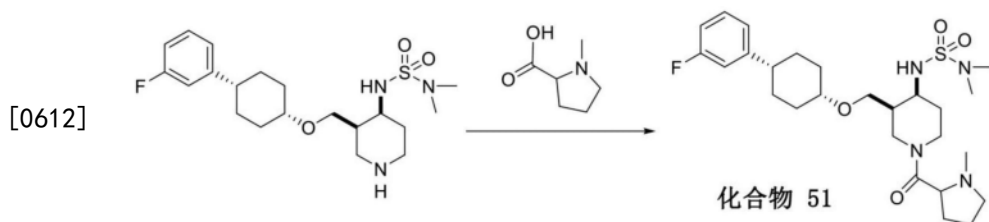
[0607] 化合物50



[0609] 使用方法1合成化合物50(26.5mg, 51.0 $\mu$ mol, 21.2%, 96.2%纯度), 为油。

[0610] LCMS: m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup> = 500.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.30 (td, J = 13.4, 12.2, 7.6Hz, 2H), 7.15-6.92 (m, 3H), 4.87-4.58 (m, 1H), 3.67-3.40 (m, 6H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.58 (s, 1H), 1.95 (d, J = 12.3Hz, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (d, J = 20.0Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.2Hz, 6H)。

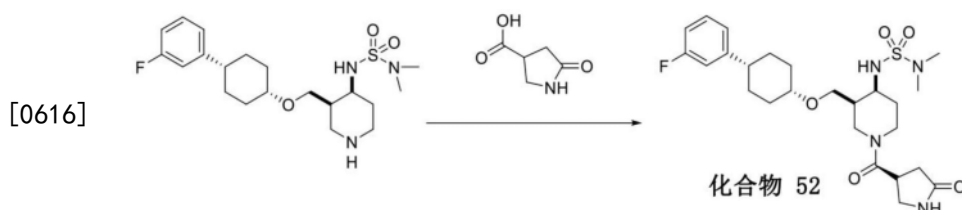
[0611] 化合物51



[0613] 使用方法4合成化合物51(16.4mg,30.8 $\mu$ mol,16.2%,98.7%纯度),为固体。

[0614] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=525.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 7.29-7.21 (m, 1H), 7.05 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 3.83-3.59 (m, 6H), 3.55-3.39 (m, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.78 (d, J=4.8Hz, 6H), 2.58 (dd, J=14.5, 11.0Hz, 1H), 2.38 (d, J=7.2Hz, 4H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.94-1.71 (m, 7H), 1.61 (t, J=12.1Hz, 4H)。

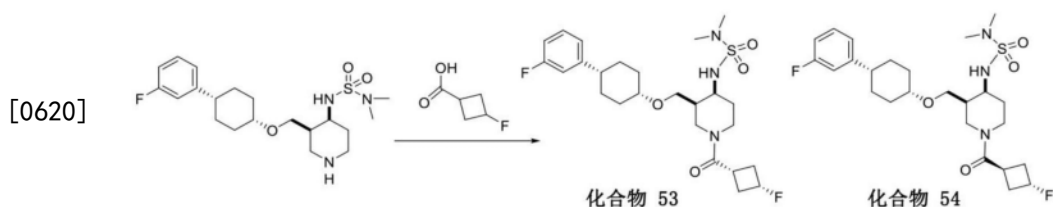
[0615] 化合物52



[0617] 使用方法4合成化合物52(10.1mg,18.0 $\mu$ mol,15.1%,97.5%纯度),为固体。

[0618] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=523.1 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.23 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.93 (dt, J=10.4, 2.1Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.85 (dd, J=13.6, 7.3Hz, 1H), 3.72-3.55 (m, 9H), 3.41 (s, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.69 (dd, J=16.8, 6.7Hz, 1H), 2.54 (d, J=9.4Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.25 (s, 1H)。

[0619] 化合物53和54



[0621] 使用方法4合成化合物53和54(14.6mg,28.1 $\mu$ mol,11.8%,98.950%纯度),为固体。

[0622] 化合物53:

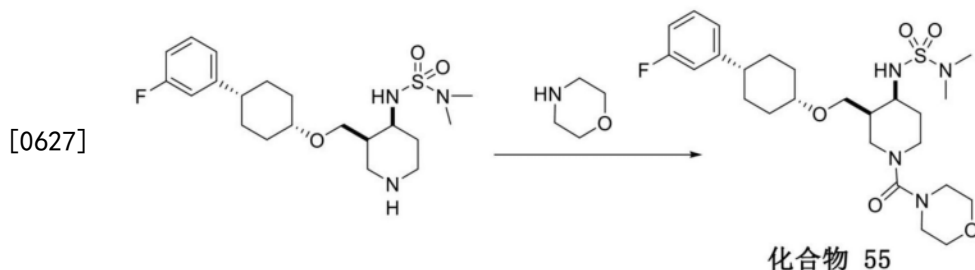
[0623] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=514.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 7.26 (tt, J=8.0, 5.7Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 1H), 5.18-4.91 (m, 1H), 3.90 (ddd, J=26.9, 13.2, 6.0Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.63 (dq, J=6.3, 2.3Hz, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.47 (dd, J=9.5, 7.1Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=18.9, 10.7, 4.6Hz, 2H), 2.77 (d, J=4.5Hz, 6H), 2.73-2.25 (m, 5H), 2.18 (dd, J=9.7, 4.4Hz, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 4H)。

[0624] 化合物54:

[0625] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=514.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 7.32-7.21 (m, 1H),

7.11-6.92 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (td,  $J=17.7, 15.1, 9.6\text{Hz}$ , 4H), 3.48 (tt,  $J=19.0, 10.5\text{Hz}$ , 3H), 2.92 (dt,  $J=16.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.78 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 6H), 2.61 (d,  $J=29.2\text{Hz}$ , 3H), 2.47 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (dd,  $J=29.5, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (s, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.64 (d,  $J=27.4\text{Hz}$ , 4H)。

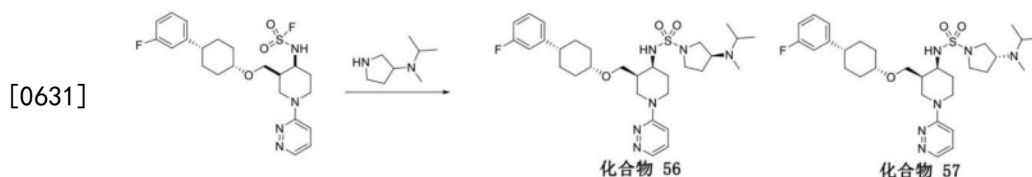
[0626] 化合物55



[0628] 方法5:向吗啉(42.1mg, 2当量, 484 $\mu\text{mol}$ )在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(115mg, 117 $\mu\text{L}$ , 6当量, 1.45mmol)。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下将三光气(71.8mg, 45 $\mu\text{L}$ , 1当量, 242 $\mu\text{mol}$ )添加到混合物溶液中。将混合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时。将所得混合物在减压下浓缩以得到粗中间体。将起始哌啶中间体(100mg, 1当量, 242 $\mu\text{mol}$ )和TEA(73.4mg, 101 $\mu\text{L}$ , 3当量, 725 $\mu\text{mol}$ )在DCM(2mL)中的溶液添加到混合物中。将所得混合物搅拌1小时。通过LCMS监测反应。将残余物通过制备型TLC, 然后通过手性HPLC纯化, 产生化合物55(10.6mg, 19.7 $\mu\text{mol}$ , 10.4%, 98.0%纯度), 为油。

[0629] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+=527.25$   $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (dt,  $J=10.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (td,  $J=8.5, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.25 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (dd,  $J=9.8, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.72-3.67 (m, 5H), 3.63 (dd,  $J=6.0, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (dd,  $J=13.6, 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.30-3.22 (m, 5H), 3.14 (ddd,  $J=12.9, 8.2, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (s, 6H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.03 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 1.94 (tt,  $J=8.5, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.55 (q,  $J=14.8, 13.9\text{Hz}$ , 2H)。

[0630] 化合物56和57



[0632] 使用方法3合成化合物56和化合物57(10.3mg, 17.3 $\mu\text{mol}$ , 13%, 99.1%纯度), 为固体。

[0633] 化合物56

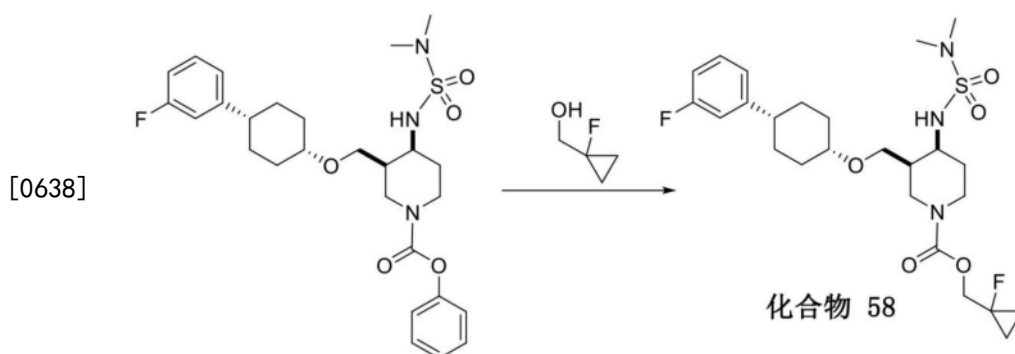
[0634] LCMS:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>),  $[M+H]^+=589.3$   $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.43 (dd,  $J=4.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=9.4, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.03 (dt,  $J=7.7, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dt,  $J=10.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.79 (dt,  $J=8.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (dd,  $J=9.5, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.62-3.40 (m, 6H), 3.34 (dd,  $J=10.0, 3.3\text{Hz}$ , 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.97-1.68 (m, 5H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.28 (s, 2H), 1.07 (dd,  $J=6.6, 3.1\text{Hz}$ ,

6H)。

[0635] 化合物57

[0636] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=589.3 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.43 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 4.3Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.03 (m, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.95 (m, J=10.6, 2.1Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, J=13.6, 6.1Hz, 1H), 3.79 (m, J=8.7, 4.3Hz, 1H), 3.70 (dd, J=9.5, 5.6Hz, 1H), 3.63-3.41 (m, 6H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.37 (d, J=28.9Hz, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.03 (t, J=8.5Hz, 2H), 1.96-1.67 (m, 5H), 1.67-1.48 (m, 4H), 1.30 (d, J=16.7Hz, 1H), 1.07 (dd, J=6.6, 3.1Hz, 6H)。

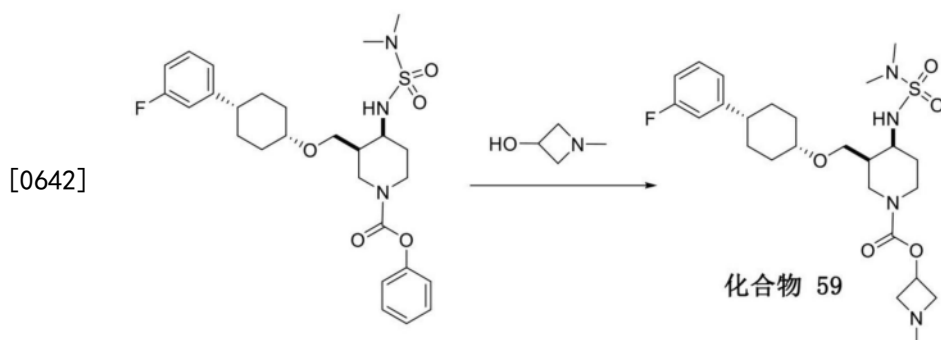
[0637] 化合物58



[0639] 方法6:在0℃下,向(3R,4S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-3-(((1S,4S)-4-(3-氟苯基)环己基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苯酯(90.0mg,1当量,169μmol)和(1-氟环丙基)甲醇(45.6mg,3当量,506μmol)在DMF(2mL)中的搅拌混合物中添加氢化钠(24.3mg,6当量,1.01mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌另外2h。将残余物通过制备型TLC,然后通过制备型手性反相柱纯化,以得到化合物58(16.4mg,30.5μmol,26.9%,98.5%纯度),为半固体。

[0640] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=530.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.31 (qd, J=7.1, 6.2, 4.4Hz, 2H), 7.13-6.93 (m, 3H), 4.30 (d, J=23.1Hz, 2H), 3.72-3.45 (m, 6H), 3.40 (t, J=5.9Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (t, J=12.2Hz, 1H), 1.97 (d, J=31.6Hz, 3H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 4H), 1.02 (s, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H)。

[0641] 化合物59

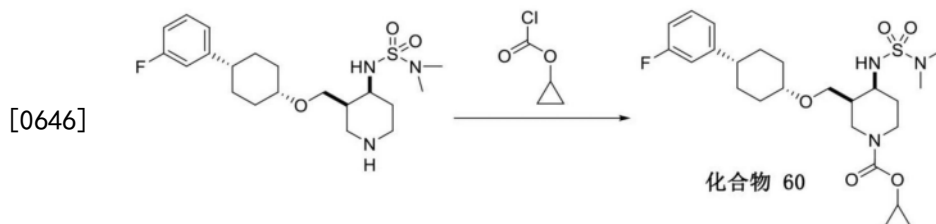


[0643] 使用方法6合成化合物59(10.4mg,19.7μmol,14.8%,99.8%纯度),为固体。

[0644] LCMS:m/z (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=527.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.26 (q, J=7.4Hz, 1H), 7.12-6.80 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (q, J=4.2Hz, 5H), 3.49 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.13

(d,  $J=29.6\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.34 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 3H), 2.12 (d,  $J=53.0\text{Hz}$ , 3H), 1.93-1.70 (m, 4H), 1.61 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 4H)。

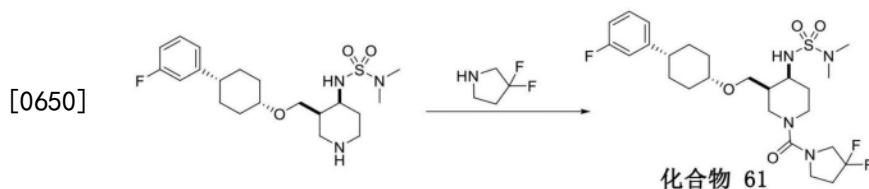
[0645] 化合物60



[0647] 使用方法1合成化合物60(14.4mg, 28.8 $\mu\text{mol}$ , 14.3%, 99.4%纯度), 为油。

[0648] LCMS:  $m/z$  (ES+),  $[M+H]^+=498.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40-7.19 (m, 2H), 7.13-6.90 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (d,  $J=19.5\text{Hz}$ , 6H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.58 (t,  $J=10.6, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.84 (m, 3H), 1.70 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2H), 1.62-1.39 (m, 6H), 0.55 (d,  $J=32.1\text{Hz}$ , 4H)。

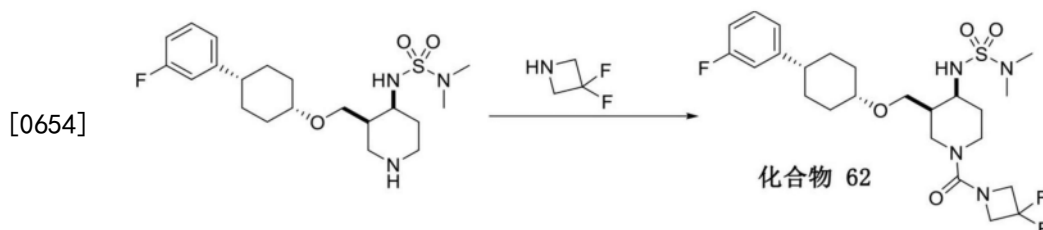
[0649] 化合物61



[0651] 使用方法5合成化合物61(15.7mg, 28.3 $\mu\text{mol}$ , 31%, 98.7%纯度), 为固体。

[0652] LCMS:  $m/z$  (ES+),  $[M+H]^+=547.0$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.29-7.22 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 6.89-6.83 (m,  $J=8.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.70-3.47 (m, 9H), 3.26 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.20-3.12 (m,  $J=9.2, 8.7, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (s, 6H), 2.58 (t,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.18 (m, 3H), 2.04 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.60 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 4H)。

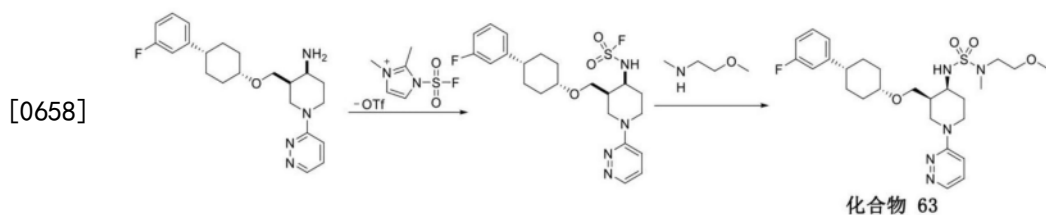
[0653] 化合物62



[0655] 使用方法5合成化合物62(6.8mg, 13 $\mu\text{mol}$ , 23%, 99.5%纯度), 为固体。

[0656] LCMS:  $m/z$  (ES+),  $[M+H]^+=533.20$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.26 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.20 (m,  $J=39.7, 11.7\text{Hz}$ , 4H), 3.73-3.56 (m, 5H), 3.48 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.40-3.33 (m,  $J=13.5, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 3.24 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (s, 6H), 2.58 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.19 (s, 1H), 2.06 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 2H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.68-1.52 (m,  $J=20.6, 11.9\text{Hz}$ , 4H)。

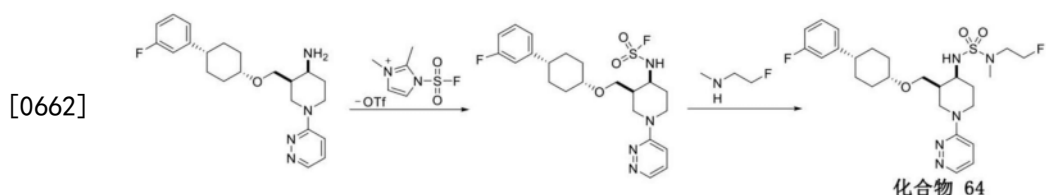
[0657] 化合物63



[0659] 使用方法3合成化合物63(16.7mg,98.3%纯度),为油。

[0660] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=536.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.42 (dd, J=4.4, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.3, 4.3Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.94 (dd, J=10.5, 2.2Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, J=13.7, 6.0Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.37 (dd, J=9.8, 6.5Hz, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.96-1.68 (m, 3H), 1.58 (m, 4H)。

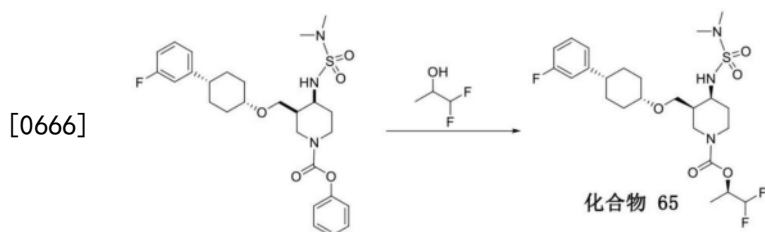
[0661] 化合物64



[0663] 使用方法3合成化合物64(14.1mg,95.0%纯度),为油。

[0664] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=524.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.33 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.4, 4.3Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=10.9Hz, 1H), 6.77 (td, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 4.56 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.06 (dd, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 3.91 (dd, J=13.6, 5.9Hz, 1H), 3.64 (dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 5H), 3.31 (dt, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.94 (d, J=13.7Hz, 2H), 1.87-1.58 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.19 (s, 0H)。

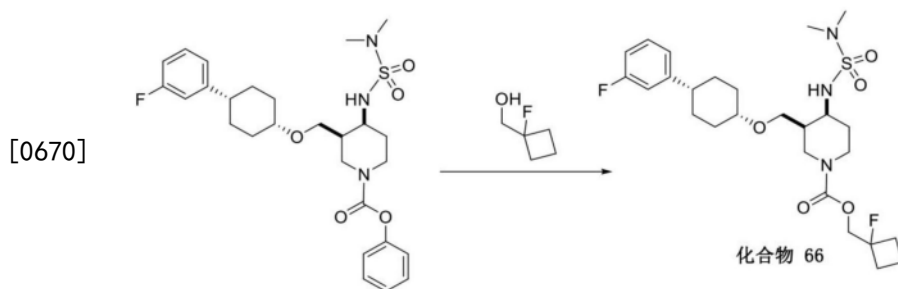
[0665] 化合物65



[0667] 使用方法6合成化合物65(11.5mg,19.8μmol,26.5%,92.1%纯度),为半固体。

[0668] LCMS:m/z (ES<sup>+</sup>), [M+Na]<sup>+</sup>=558.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.31 (m, J=7.1, 6.2, 4.3Hz, 2H), 7.18-6.91 (m, 3H), 6.08 (m, J=55.0, 19.1Hz, 1H), 4.91 (d, J=6.6Hz, 1H), 3.56 (s, 5H), 2.67 (s, 6H), 2.59 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.97 (d, J=30.5Hz, 3H), 1.80-1.41 (m, 8H), 1.20 (t, J=10.9Hz, 3H)。

[0669] 化合物66



[0671] 使用方法6合成化合物66(27.9mg, 51.2 $\mu$ mol, 34.3%, 99.7%纯度), 为半固体。

[0672] LCMS: m/z (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 544.3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.25 (m, J = 7.9, 6.0Hz, 1H), 7.01 (d, J = 31.4Hz, 2H), 6.90-6.82 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 2H), 3.77 (d, J = 34.1Hz, 2H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.54-3.33 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.57 (t, J = 11.0Hz, 1H), 2.34-2.12 (m, 5H), 2.05 (d, J = 13.5Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 7.8, 4.4Hz, 5H), 1.65-1.47 (m, 5H)。

[0673] 实施例2: 人OX<sub>2</sub>R IP1测定

[0674] 稳定过表达人食欲素-2受体 (OX<sub>2</sub>R)的T-Rex CHO细胞在T225烧瓶中用1 $\mu$ g/mL多西环素诱导过夜。诱导后24小时, 用accutase将细胞提起, 并以30,000个细胞/孔铺板于384-孔替代板 (well proxy plate) 中。然后, 在37 $^{\circ}$ C下用不同的测试化合物在pH 7.4的1X刺激缓冲液中处理细胞1小时, 该刺激缓冲液包含10mM HEPES、1mM CaCl<sub>2</sub>、0.5mM MgCl<sub>2</sub>、4.2mM KCl、146mM NaCl、5.5mM葡萄糖和50mM LiCl。温育后, 通过添加检测混合物来终止反应, 该检测混合物由在裂解缓冲液中稀释的IP1-d2和抗-IP1-穴合物以及1X刺激缓冲液构成。使板在室温下温育1小时, 并且然后在EnVision<sup>®</sup>多模式读板仪 (plate reader) 中读取, 测量肌醇磷酸水平。

[0675] Cisbio IP1是一种量化肌醇单磷酸 (IP) 的积累的基于细胞的功能测定, 该肌醇单磷酸是作为通过磷脂酶C-Gq信号通路激活食欲素2受体的结果而释放的代谢物。这是一种竞争性免疫测定, 在其中受体激活后由细胞产生的IP1与偶联至d2荧光团上的IP1类似物 (受体) 竞争, 用于与标记有Eu穴合物的抗IP1单克隆抗体 (供体) 结合。测量的基于HTRF-FRET的信号与产生的IP1浓度成反比。

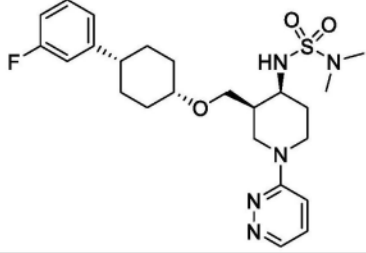
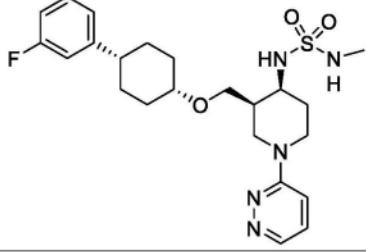
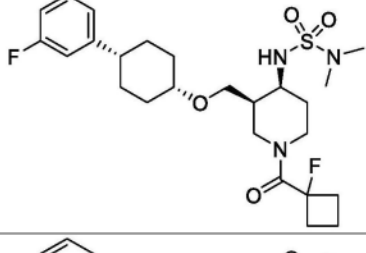
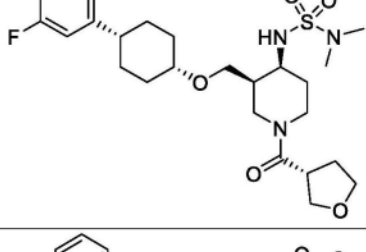
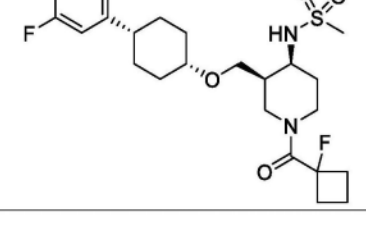
[0676] 根据以上描述的人OX<sub>2</sub>R IP1测定获得表2中报告的EC<sub>50</sub>值。数据是平均EC<sub>50</sub>值 $\pm$ S.E.M。

[0677] 表2.

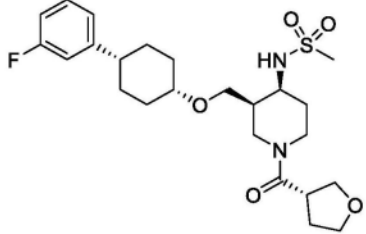
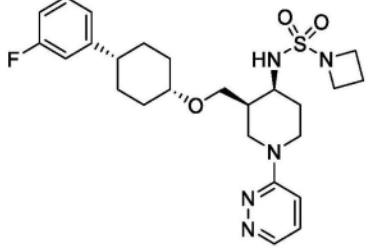
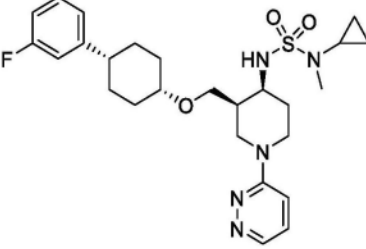
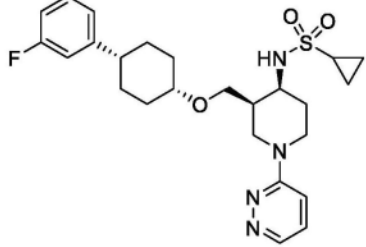
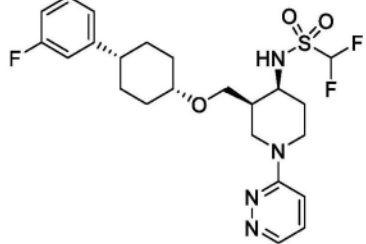
结构	化合物编号	EC <sub>50</sub> (nM)
	1	***

[0678]

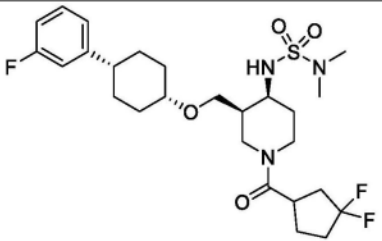
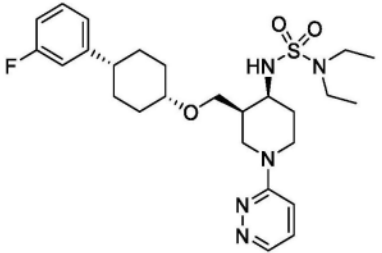
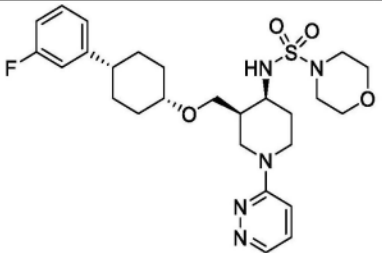
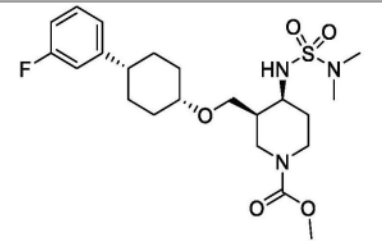
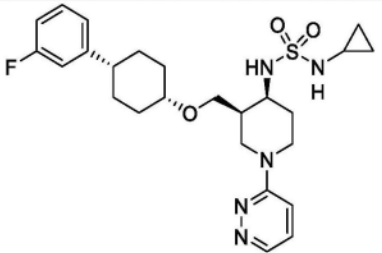
[0679]

	2	***
	3	***
	4	***
	5	***
	6	***

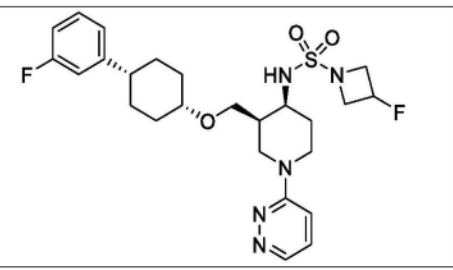
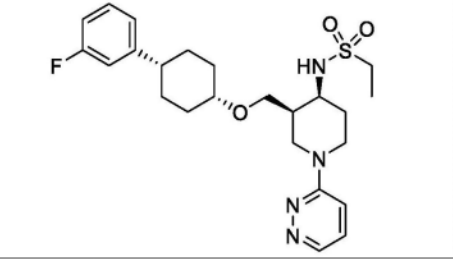
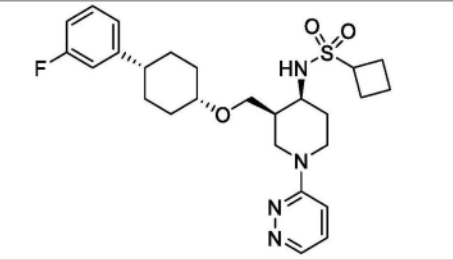
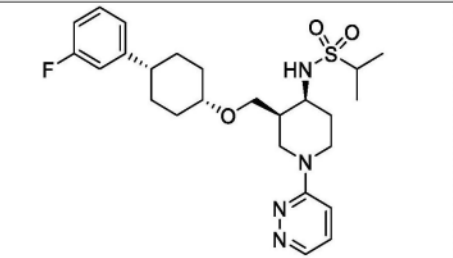
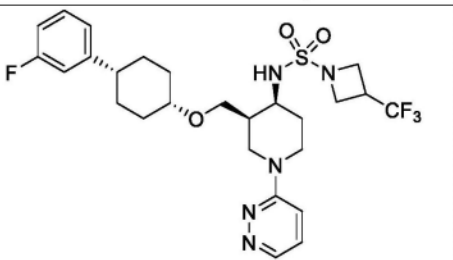
[0680]

	7	***
	8	**
	9	**
	10	***
	11	***

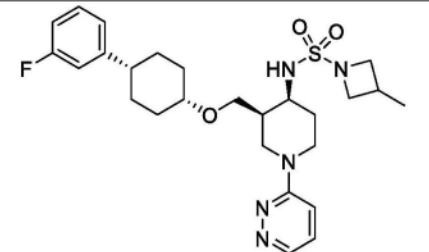
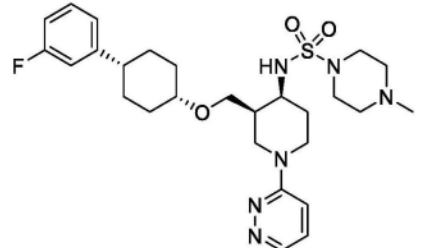
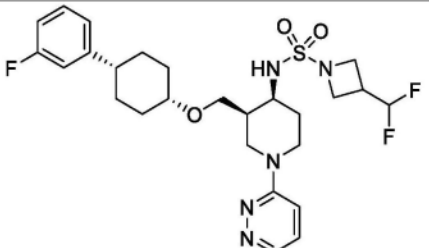
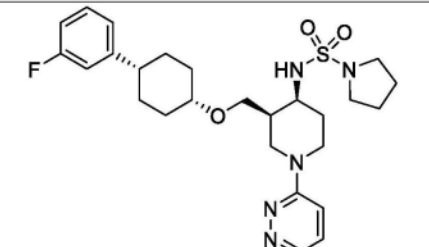
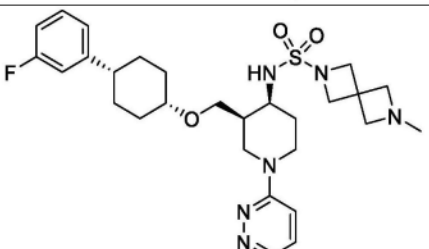
[0681]

	13	*
	14	*
	15	*
	16	*
	17	**

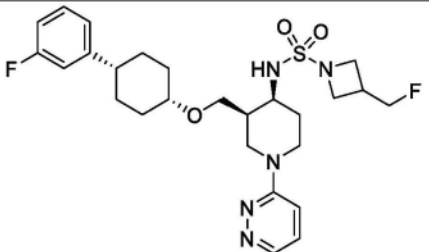
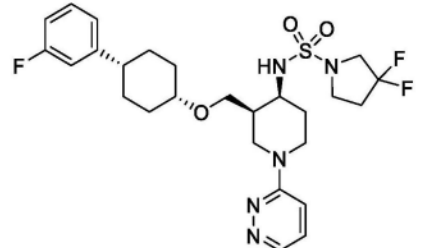
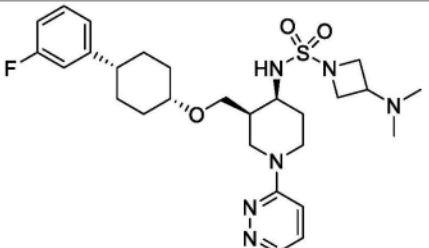
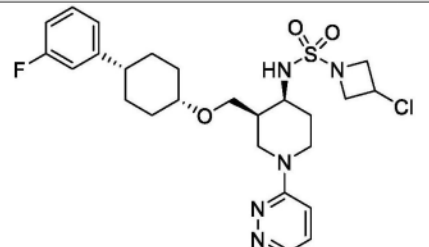
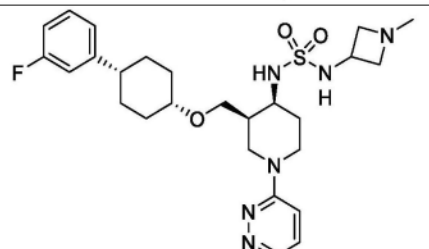
[0682]

	18	**
	19	***
	20	*
	21	***
	22	*

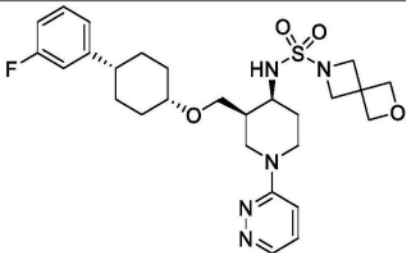
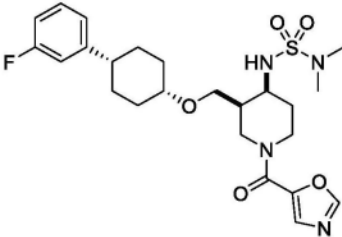
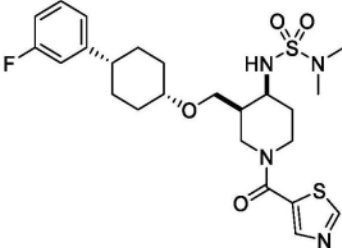
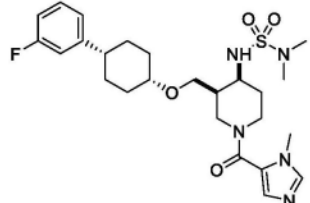
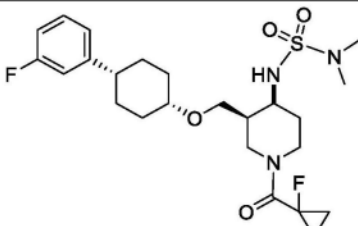
[0683]

	23	*
	24	*
	25	*
	26	*
	27	*

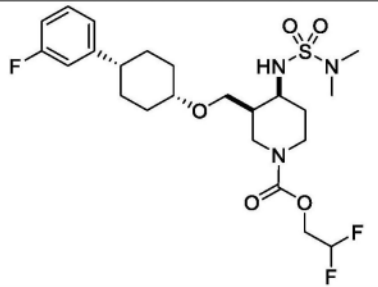
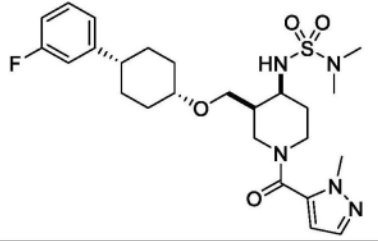
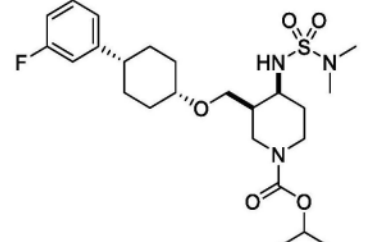
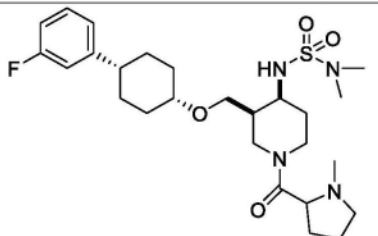
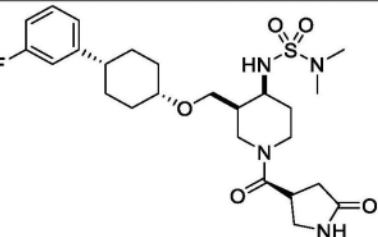
[0684]

	28	*
	29	*
	30	*
	31	*
	33	*

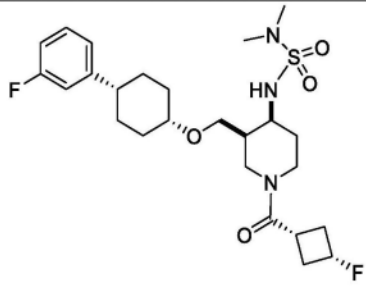
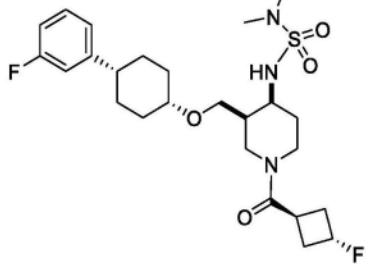
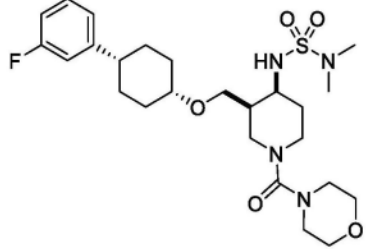
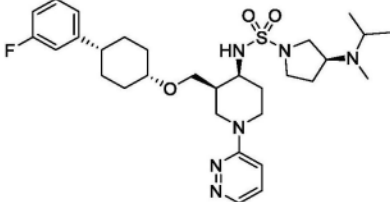
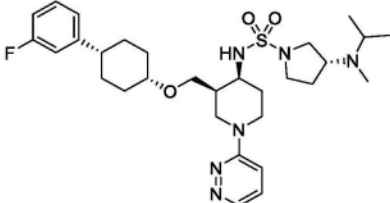
[0685]

	34	*
	44	***
	45	***
	46	**
	47	***

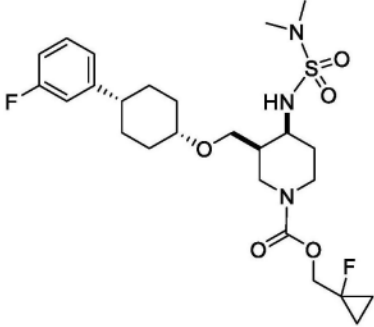
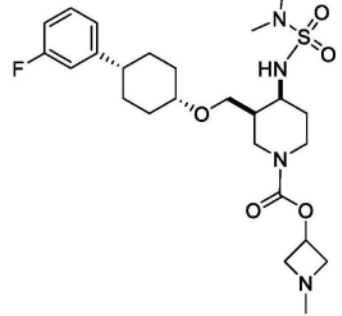
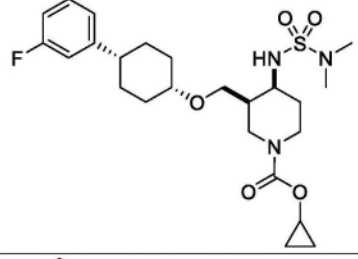
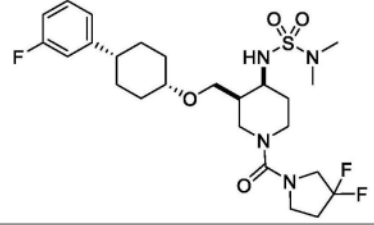
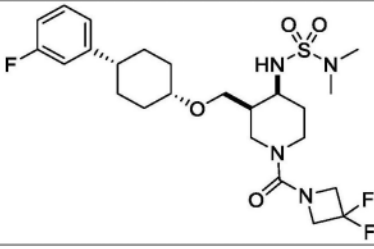
[0686]

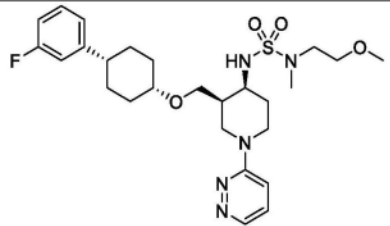
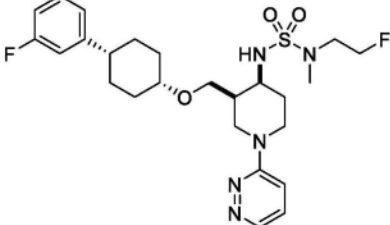
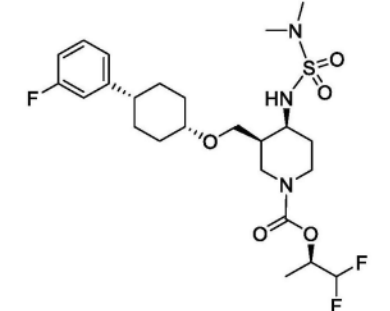
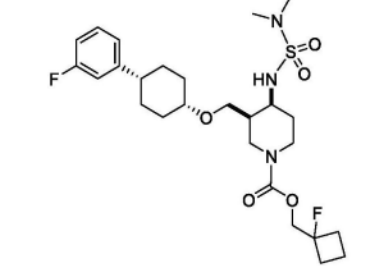
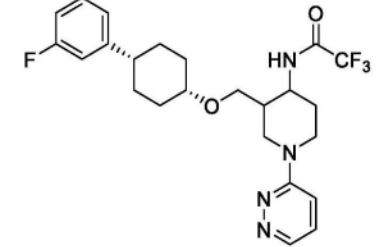
	48	***
	49	*
	50	**
	51	*
	52	*

[0687]

	53	***
	54	***
	55	***
	56	*
	57	*

[0688]

	58	*
	59	*
	60	*
	61	***
	62	***

		63	*
		64	*
[0689]		65	**
		66	*
		67	*

[0690] \*\*\*是 $EC_{50} < 100\text{nM}$ \*\*是 $EC_{50} 100-1,000\text{nM}$

[0691] \*是 $EC_{50} > 1,000\text{nM}$

[0692] 尽管已经参照本发明的优选实施方式特别示出和描述了本发明,但是本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求所涵盖的本发明范围的情况下,可以在本文中作出形式和细节上的各种改变。