

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580035082.2

[51] Int. Cl.

C07D 231/40 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 14 日

[11] 公开号 CN 101072757A

[22] 申请日 2005.10.11

[21] 申请号 200580035082.2

[30] 优先权

[32] 2004.10.16 [33] GB [31] 0423044.7

[86] 国际申请 PCT/GB2005/003890 2005.10.11

[87] 国际公布 WO2006/040529 英 2006.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.13

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 C·约翰斯顿 D·麦克埃雷彻

K·G·皮克 M·J·沃林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 关立新 李连涛

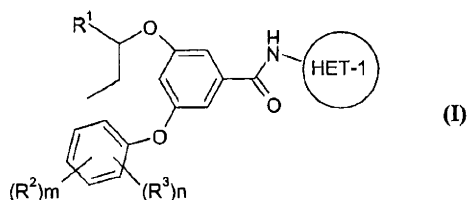
权利要求书 7 页 说明书 73 页

## [54] 发明名称

苯甲酰胺衍生物对葡萄糖激酶酶的作用

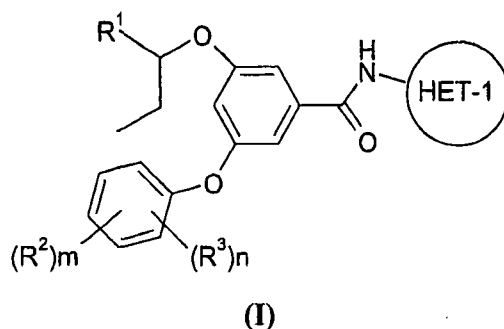
## [57] 摘要

提供式(I)化合物、或其盐、或其前药、或其溶剂化物,及其作为 GLK 激活剂的应用、含有其的药物组合物和制备方法,其中: R<sup>1</sup>为羟甲基; R<sup>2</sup>选自 -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>和 HET-2; HET-1 是任选取代的 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环; HET-2 是任选取代的 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环; R<sup>3</sup>选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基; R<sup>4</sup>选自氢、任选取代的(1-4C)烷基和 HET-2; R<sup>5</sup>是氢或(1-4C)烷基;或者 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系; HET-3 是任选取代的 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环; p(在不同情况下独立地)为 0、1 或 2; m 是 0 或 1; 和 n 是 0、1 或 2; 条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2。



(I)

## 1. 式(I)化合物:



其中:

$R^1$  为羟甲基;

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2;

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 在 2-位含有氮和任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子; 环任选地被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基, 在有效碳原子上被取代, 或者在环氮原子上被取代, 条件是没有由此被季铵化;

HET-2 是 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环, 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中  $-CH_2-$  基团可任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团, 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代;

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基;

或者  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系;

$R^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基  $S(O)_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基

氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环, 任选地包含 1 个 N (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代; 其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个选自羟基 (不是在氮上) 和  $R^3$  的取代基取代;

$R^8$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2;

或其盐、前药或者溶剂化物。

2. 权利要求 1 所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物, 条件是排除 WO2004/076420 中所示例的落入本发明范围的那些化合物。

3. 权利要求 1 或 2 所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物, 其中  $R^1$  是(S)构型。

4. 权利要求 1、2 或 3 所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中 HET-1 是 5 元环。

5. 权利要求 1-4 之一所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中  $R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ ，和  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系。

6. 权利要求 1-5 之一所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中 HET-3 是 4-6 元环。

7. 权利要求 4 所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中  $R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ ，和  $R^4$  选自 (1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2。

8. 权利要求 1-4 之一所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中  $R^2$  是  $-SO_2R^4$ ，和  $R^4$  选自 (1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2。

9. 权利要求 1-4 之一所述的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中  $R^2$  是 HET-2。

10. 权利要求 1 所述的式(I)化合物，是以下一种或多种化合物：

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-氟-4-(3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基)-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[4-(乙磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-氯-4-(3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基)-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺;

3-氯-4-(3-[(1-乙基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基)-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基]-N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺;

3-[4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

或其盐、前药或者溶剂化物。

11. 权利要求 10 所述的式(I)化合物, 是以下一种或多种化合物:

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

或其盐、前药或者溶剂化物。

12. 一种药物组合物，含有权利要求 1-11 之一所述的任何一种化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，和可药用稀释剂或载体。

13. 用作药物的权利要求 1-11 任何之一所述的化合物或其药用盐、溶剂化物或者前药。

14. 权利要求 1-11 任何之一所述的化合物或其药用盐、溶剂化物或者前药在制备用于治疗 GLK 介导疾病的药物中的应用。

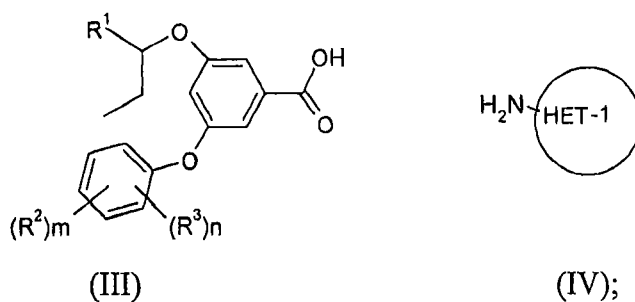
15. 权利要求 1-11 任何之一所述的化合物或其药用盐、溶剂化物或者前药在制备用于治疗 II 型糖尿病的药物中的应用。

16. 治疗 GLK 介导的疾病的方法，将治疗有效量的权利要求 1-11 之一所述式(I)化合物给予对此有需要的哺乳动物。

17. 权利要求 16 所述方法，其中 GLK 介导的疾病是 II 型糖尿病。

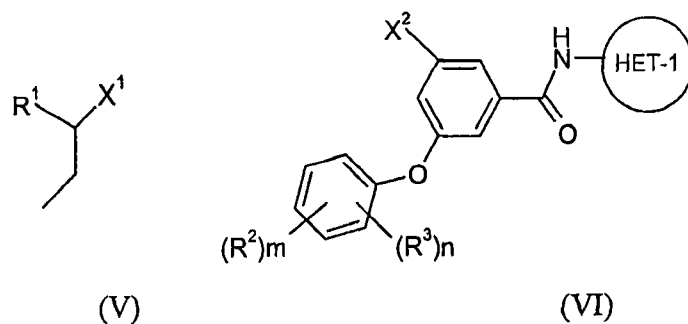
18. 制备权利要求 1-11 之一所述式(I)化合物的方法，包括方法 a) 至 e) (除非另有说明，其中各变量如其在权利要求 1 所述式(I)化合物中的定义)：

(a) 式(III)化合物的酸或其活化的衍生物与式(IV)化合物反应，其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；



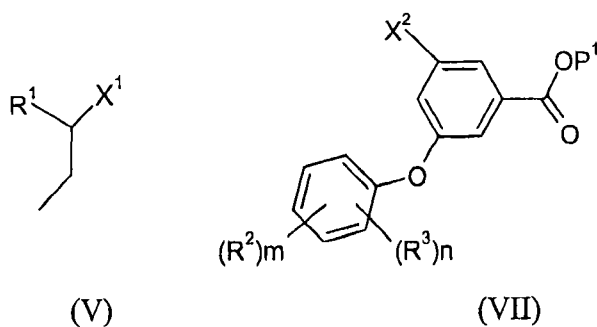
或者

(b) 式(V)化合物与式(VI)化合物反应，



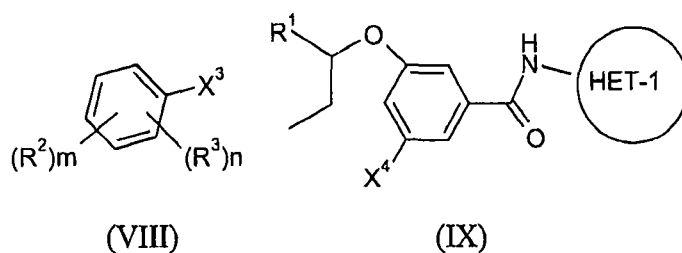
其中  $X^1$  是离去基团和  $X^2$  是羟基，或者  $X^1$  是羟基和  $X^2$  离去基团，其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；

[或者与式(VII)化合物的中间体酯反应，其中  $P^1$  是保护基，然后酯水解和酰胺形成]；



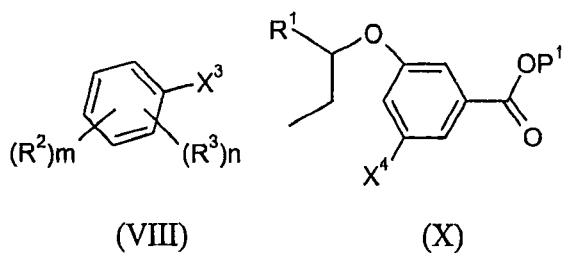
或者

(c) 式(VIII)化合物与式(IX)化合物反应，



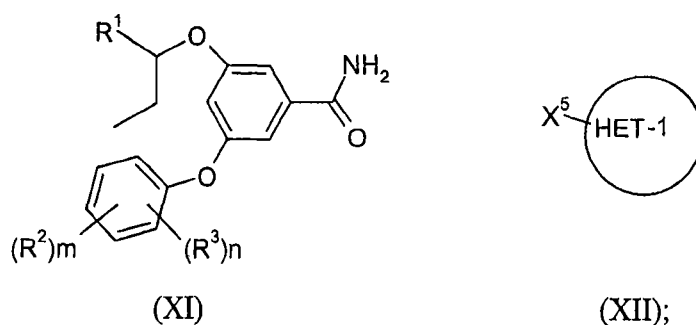
其中  $X^3$  是离去基团或有机金属试剂，和  $X^4$  是羟基，或者  $X^3$  是羟基和  $X^4$  是离去基团或有机金属试剂，和其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；

[或者反应或者(VIII)与式(X)化合物的中间体酯反应，然后酯水解和酰胺形成]；



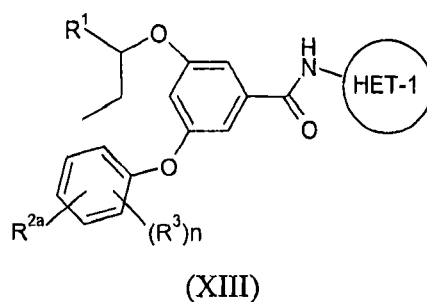
或者

(d) 式(XI)化合物与式(XII)化合物反应，



其中  $X^5$  是离去基团，和其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；或者

e) 式(XIII)化合物与式- $NR^4R^5$ 的胺反应，



其中  $R^{2a}$  是  $R^2$  的前体，例如羧酸、酯或酸酐 ( $R^2 = -CONR^4R^5$ ) 或者磺酸等价物 ( $R^2$  为  $-SO_2NR^4R^5$ )；

和如有必要，则随后：

- i) 将式(I)化合物转化为另一种将式(I)化合物；
- ii) 脱去保护基；和/或
- iii) 形成盐、前药或溶剂化物。



## 苯甲酰胺衍生物对葡萄糖激酶酶的作用

本发明涉及一组苯甲酰氨基杂环化合物，所述化合物用于治疗或预防葡萄糖激酶(GLK 或 GK)介导的疾病或医学病状，从而降低了刺激胰岛素分泌的葡萄糖阈值。所述化合物预计是通过增加肝脏葡萄糖摄取来降低血液葡萄糖。这些化合物可用于治疗 II 型糖尿病和肥胖症。本发明还涉及含有所述化合物的药物组合物，及其采用所述方法用于治疗 GLK 或 GK)介导的疾病的方法。

在胰  $\beta$  细胞和肝实质细胞中，主要的质膜葡萄糖转运体是 GLUT2。在生理学葡萄糖浓度下，GLUT2 转运葡萄糖穿过质膜的速率不受这些细胞对葡萄糖摄取的总速率的限制。葡萄糖的摄取速率受葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸酯(G-6-P)的速率限制，而该磷酸化由葡萄糖激酶(GLK)催化[1]。GLK 对葡萄糖具有高的(6-10mM)  $K_m$ ，并且不受 G-6-P 的生理学浓度的限制[1]。GLK 表达受少量几种组织和细胞类型的限制，其中最明显的是受胰  $\beta$  细胞和肝细胞的限制[1]。在这些细胞中，GLK 活性的速率受限于葡萄糖利用，因此调节了葡萄糖诱导的胰岛素分泌和肝糖元合成的程度。这些过程对维持整个机体的葡萄糖体内平衡相当重要，而且在糖尿病患者中均发生功能障碍[2]。

在一种亚型糖尿病，即 II 型青春晚期糖尿病(MODY-2)中，该糖尿病是由功能突变的 GLK 缺失引起的[3、4]。MODY-2 患者的高血糖来源于胰腺和肝脏中的缺损性葡萄糖利用[5]。MODY-2 患者胰腺中的缺损性葡萄糖利用导致了葡糖促胰岛素分泌的阈值升高。相反，稀有的 GLK 的激活突变作用，降低了该阈值从而导致家族性高胰岛素血症[6、6a、7]。除了在 MODY-2 糖尿病中观察到的降低的 GLK 活性以外，II 型糖尿病中的肝脏葡萄糖激酶活性也降低[8]。重要的是，GLK 的全面或肝脏选择性的过表达，阻止或逆转了该疾病的饮食和遗传模型中糖尿病表型的发展[9-12]。此外，用果糖对 II 型糖尿病的急性治疗，是通过刺激肝脏葡萄糖利用来改善葡糖耐量[13]。据信，这种效应是通过下述机制[13]由果糖诱发的肝细胞中胞质 GLK 活性增高来介导的。

通过与 GLK 调节蛋白(GLKRP)缔合可抑制肝脏 GLK 的活性。结合到 GLKRP 上的果糖-6-磷酸(F6P)可以稳定 GLK/GLKRP 复合物, 而且通过果糖-1-磷酸(F1P)置换这种糖磷酸可使复合物去稳定化。在果糖激酶介导的膳食果糖的磷酸化作用介导下生成 F1P。所以, GLK/GLKRP 复合物的完整性和肝脏 GLK 活性以营养依赖的方式受到调节, 因为 F6P 在吸收后状态下占优势, 而 F1P 在进餐后状态下占优势。与肝细胞形成对照, 胰腺  $\beta$ -细胞在 GLKRP 不存在的条件下表达 GLK。所以,  $\beta$ -细胞 GLK 活性广泛地受到其底物葡萄糖的可利用性的调节。小分子可以直接或者通过使 GLK/GLKRP 复合物去稳定化, 来激活 GLK。前一类化合物预计可促进肝脏和胰腺两者中的葡糖利用, 而后一类化合物预计仅选择性地肝脏中起作用。然而, 预计具有上述任一种性能的化合物均会呈现出治疗 II 型糖尿病的治疗效益, 这是因为这种疾病的特征在于: 上述两种组织中均出现了缺损性的葡糖利用。

GLK、GLKRP 和  $K_{ATP}$  通道表达在下丘脑的神经元中, 下丘脑是调节能量平衡和控制食物摄取的非常重要的脑区域[14-18]。已经证实, 这些神经元表达增进食欲神经肽和厌食神经肽[15、19、20], 并且被推断是下丘脑内的葡萄糖传感神经元, 它们通过环境葡糖浓度的改变来抑制或兴奋[17、19、21、22]。这些神经元感觉葡糖水平变化的能力, 在多种遗传学和试验诱导的肥胖模型中缺损[23-28]。经脑室内(icv)输注葡糖类似物(也就是葡糖激酶的竞争性抑制剂), 可以促进瘦弱大鼠的食物摄取[29、30]。与此相反的是, 经 icv 输注葡糖抑制进食[31]。所以, GLK 的小分子激活剂可以通过对 GLK 的中枢(central)作用而减少食物摄取和体重增加。所以, GLK 激活剂可以治疗性地用于治疗除糖尿病以外的进食性疾病(eating disorders), 包括肥胖。在这些化合物的加合或协同作用下, 下丘脑将在肝脏和/或胰腺中发挥使葡萄糖体内稳态正常化的作用, 例如治疗 II 型糖尿病。所以 GLK/GLKRP 系统可以描述为治疗“糖尿病肥胖”(Diabesity)的潜在靶点(作用于糖尿病和肥胖)。

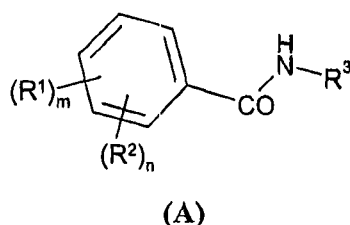
GLK 也在特定的肠内分泌细胞中表达, 据信在此控制肠降血糖素肽 GIP (糖依赖性胰岛素释放肽)和 GLP-I (高血糖素样肽-1)分别从肠 K-细胞和 L-细胞中的糖敏分泌 (32, 33, 34)。因此, 由于能刺激 GIP

和 GLP-I 从这些肠内分泌细胞中的分泌，GLK 的小分子激活剂对胰岛素分泌、 $\beta$ -细胞功能和存活以及体重具有附加的有益作用。

在 WO00/58293 和 WO01/44216(Roche)中，一系列苄基氨基甲酰基化合物被描述为 GLK 激活剂。在将 GLK 的活性与 NADH 的生成相关联的试验中，通过测定这些化合物的直接效应，确定了这些化合物激活 GLK 的机制。其中，通过光学性质可测定 NADH 的产生，详细内容可参见下文描述的体外测试。本发明的化合物可直接激活 GLK 或可通过抑制 GLKRP 与 GLK 的相互作用来激活 GLK。

更多的 GLK 激活剂，在 WO03/095438（取代的苯乙酰胺，Roche）、WO03/055482（甲酰胺和磺酰胺衍生物，Novo Nordisk）、WO2004/002481（芳基羰基衍生物，Novo Nordisk）和 WO03/080585（氨基-取代的苯甲酰基氨基杂环，Banyu）中有描述。

我们的国际申请 WO03/000267 描述了用作 GLK 激活剂的一组苯甲酰基氨基吡啶基羧酸。我们的国际申请 WO03/015774 描述了式(A)化合物：



其中

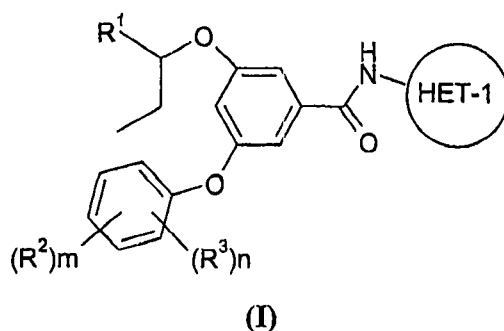
$\text{R}^3$  是取代的杂环而非羧酸取代的吡啶。

在国际申请 WO2004/076420(Banyu)中，描述了 WO03/015774 所记载化合物的亚类(subset)，其中例如  $\text{R}^1$  是（取代的）烷基醚和  $\text{R}^2$  是（取代的）苯氧基。

我们惊奇地发现，一小组选自 WO03/015774 所述化合物的亚类化合物，对 GLK 酶呈现出更加的效力，并且具有更有利的物理特性，包括例如具有更高的水溶性、更高的通透性、和/或更低的血浆蛋白结合。因此，在口服给药试验，例如在口服葡萄糖耐量试验(OGTTs)中，预期具有这些特性的此类化合物，将表现出更高的血浆游离药物浓度和更佳的体内效力。预期这组化合物将以低剂量提供更佳的经口服给药(oral exposure)效力，因此特别适于治疗或预防 GLK 介导的疾病或

医学病状。

这样，本发明的第一方面是提供式(I)化合物或其盐，前药或溶剂：



其中：

$R^1$  为羟基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2；

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环，在 2-位含有氮和任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；环任选地被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基，在有效碳原子上被取代，或者在环氮原子上被取代，条件是没有由此被季铵化；

HET-2 是 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环，含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选地被  $C(O)-$  替代，和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代）和  $C(O)NR^5R^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代）和 HET-2；

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系；

$R^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基  $S(O)_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基

氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自羟基 (不是在氮上) 和  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环, 任选地包含 1 个 N (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代; 其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个选自  $R^3$  的取代基取代;

$R^8$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C)烷基氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物, 条件是排除 WO2004/076420 中所示例的落入本发明范围的那些化合物。尤其是排除 WO2004/076420 实施例 19、102、111、128、137 中所示例的那些化合物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中

$R^1$  为羟基甲基;

$R^2$  选自  $-C(O)-HET-3$  和  $-SO_2-HET-3$ ;

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 在 2-位含有氮和任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子; 环任选地被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基, 在有效碳原子上被取代, 或者在环氮原子上被取代, 条件是没有由此被季铵化;

HET-2 是 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环, 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中  $-CH_2-$  基团可任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团, 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代;

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基; 或者

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系;

$R^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基  $S(O)_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的

N 原子之外)；其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub> 基团；环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>8</sup> 的取代基取代；或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环，任选地包含 1 个 N (除该连接的 N 原子之外)；其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代；其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个地选自羟基 (不是在氮上) 和 R<sup>3</sup> 的取代基取代；

R<sup>8</sup> 选自 -OR<sup>5</sup>、(1-4C)烷基、-C(O)(1-4C)烷基、-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和-S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>；

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环，含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

n 是 0、1 或 2；

条件是当 m 是 0 时，n 是 1 或 2。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中：

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环，任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子 (除该连接的 N 原子之外)；其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub> 基团；环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>8</sup> 的取代基取代。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中：

R<sup>1</sup> 为羟基甲基；

R<sup>2</sup> 选自 -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>51</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>51</sup> 和-S(O)<sub>p</sub>R<sup>41</sup>；

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环，在 2-位含有氮和任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；环任选地被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>6</sup> 的取代基，在有效碳原子上被取代，或者在环氮原子上被取代，条件是没有由此被季铵化；

HET-2 是 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环，含有 1、2、3

或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地被-C(O)-替代，和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub>基团，环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>7</sup> 的取代基取代；

R<sup>3</sup> 选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

R<sup>41</sup> 选自 (1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、-OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代）和-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup> 的基团取代]、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代）和 HET-2；

R<sup>51</sup> 是氢或(1-4C)烷基；

R<sup>4</sup> 选自 (1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、-OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代）和-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup> 的基团取代]、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代）和 HET-2；

R<sup>5</sup> 是氢或(1-4C)烷基；

或者 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系；

R<sup>6</sup> 独立地选自 (1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基 S(O)<sub>p</sub>(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4；

R<sup>7</sup> 选自 -OR<sup>5</sup>、(1-4C)烷基、-C(O)(1-4C)烷基、-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和-S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>；

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环，任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子（除该连接的 N 原子之外）；其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub>基团；环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>8</sup> 的取代基取代；或

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环，任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子（除该连接的 N 原子之外）；其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub>基团；环任选地在有效碳或氮原



子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代；或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环，任选地包含 1 个 N（除该连接的 N 原子之外）；其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代；其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个地选自羟基（不是在氮上）和  $R^3$  的取代基取代；

$R^8$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3（其中所述环是未取代的）、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-S(O)_pR^5$ ；

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环，含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；

p（在不同情况下独立地）为 0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

n 是 0、1 或 2；

条件是当 m 是 0 时，n 是 1 或 2。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中：

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代）和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]和 HET-2；

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环，任选地包含 1 个 N（除该连接的 N 原子之外）；其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代；其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个地选自羟基（不是在氮上）和  $R^3$  的取代基取代。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物、或其盐、前药或者溶剂化物，其中：

$R^1$  为羟基甲基；

$R^2$  是 HET-2；

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环，在 2-位含有氮和任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；环任选地被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基，在有效碳原子上被取代，或者在环氮原子上被取代，条件是没有由此被季铵化；

HET-2 是 C-或 N-连接的 4、5 元或 6 元杂环基环，含有 1、2、3

或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选地被  $-\text{C}(\text{O})-$  替代，和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团，环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^7$  的取代基取代；

$\text{R}^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$\text{R}^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $\text{R}^7$  的基团取代）和  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$  的基团取代]、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $\text{R}^7$  的基团取代）和 HET-2；

$\text{R}^5$  是氢或(1-4C)烷基；

或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系；

$\text{R}^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基  $\text{S}(\text{O})_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4；

$\text{R}^7$  选自  $-\text{OR}^5$ 、(1-4C)烷基、 $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ；

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环，任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子（除该连接的 N 原子之外）；其中  $-\text{CH}_2-$  基团任选地被  $-\text{C}(\text{O})-$  替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；或

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环，任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子（除该连接的 N 原子之外）；其中  $-\text{CH}_2-$  基团任选地被  $-\text{C}(\text{O})-$  替代，和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基二环，任选地包含 1 个 N（除该连接的 N 原子之外）；其中  $-\text{CH}_2-$  基团任选地被  $-\text{C}(\text{O})-$  替代；其中环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个地选自羟基（不是在氮上）和  $\text{R}^3$  的取代基取代；

$R^8$ 选自 $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3(其中所述环是未取代的)、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和 $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2。

可以理解的是, 当  $R^4$  是 $-C(O)NR^5R^5$  时, 每个  $R^5$  是独立地选自氢或(1-4C)烷基, 这样  $R^4$  的该定义包括(但不限于) $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$  和 $-CONMeEt$ 。

可以理解的是, 式(I)化合物含有多于一种的 HET-2 环, 它们彼此相同或不同。

可以理解的是, 式(I)化合物含有多于一种的  $R^4$  基团, 它们彼此相同或不同。

可以理解的是, 式(I)化合物含有多于一种的  $R^5$  基团, 它们彼此相同或不同。

可以理解的是, 式(I)化合物含有多于一种的  $R^8$  基团, 它们彼此相同或不同。

类似的约定, 适于上文定义的式(I)化合物中的所有其他基团和取代基。

可以理解的是, 为了保持环的芳族性, HET-1 中的任何单一碳原子可被一种  $R^6$  基团取代。HET-1 中多达 2 个不同的碳原子可被相同或不同的  $R^6$  基团取代, 条件是由此形成的结构是稳定和芳族性的。

可以理解的是,  $R^8$  可出现在  $NR^4R^5$  形成的杂环(HET-3)中任一或所有有效碳原子上, 每个碳原子可被 1 或 2 个相同或不同的  $R^8$  基团取代, 条件是由此形成的结构是稳定的(这样, 例如, 即不涉及双(gem)-二羟基取代)。类似地, 任一有效氮原子可被  $R^8$  取代, 条件是这种取代未导致氮的季铵化。优选地,  $NR^4R^5$  形成的杂环(HET-3)是在氮或碳原子上的单取代, 或者是未取代的。

式(I)化合物可形成落入本发明范围的盐类。优选可药用盐是可用

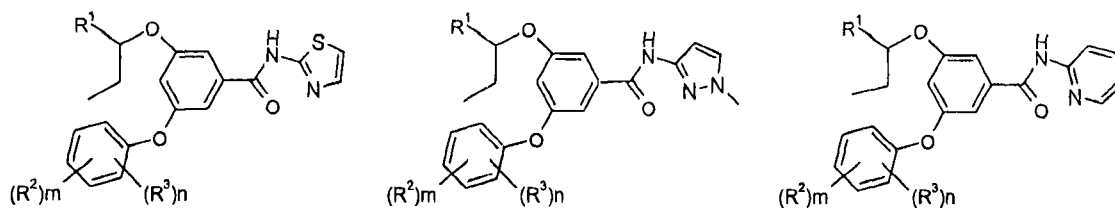
于例如分离或纯化化合物的其他盐类。

在另一方面，本发明涉及上文定义的式(I)化合物或者其可药用盐。

在另一方面，本发明涉及上文定义的式(I)化合物或其前药。适宜的式(I)化合物的前药示例是式(I)化合物的体内可水解的酯。因此，在另一发明，本发明涉及上文定义的式(I)化合物或其体内可水解的酯。

在本说明书中，通用术语“烷基”包括直链和支链烷基。然而，考虑到具体的烷基例如“丙基”，仅特指直链型式；和具体的支链烷基例如叔丁基，则特指支链型式。例如，“(1-4C)烷基”括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。上述约定也适用于其他通用术语。

为了避免引起疑虑，在 2-位含有氮的基团 HET-1，其 2-位是指相对于基团上酰胺氮原子的位置而言。例如，本发明包括（但不限于）以下结构：



在上文中定义的 5-6 元 C-连接的杂芳环型 HET-1，包括：噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基和三唑基。

可以理解的是，HET-2 可以是饱和或者部分或者完全不饱和环。

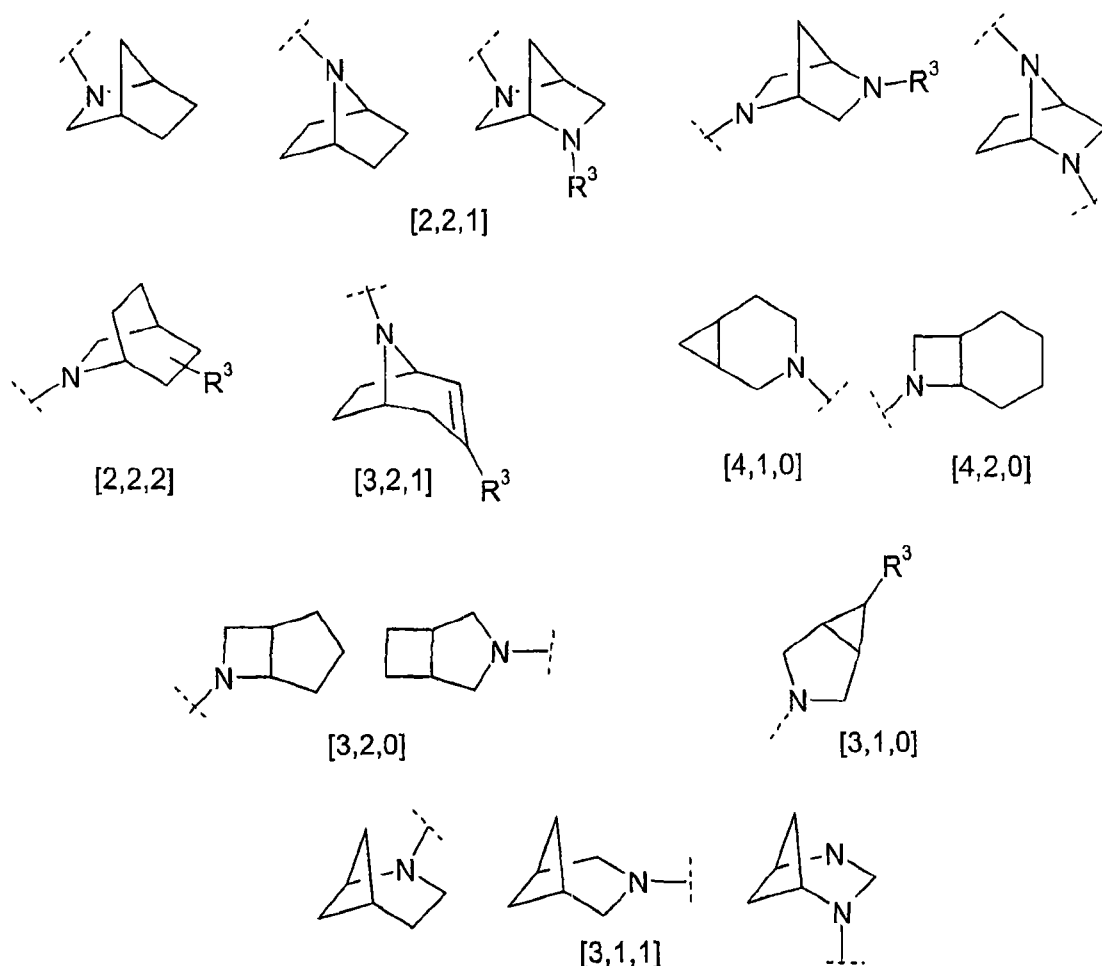
HET-2 的适宜示例包括：氮杂环丁烷(azetidiny)、咪唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、吡咯烷基、吡咯烷酮基(pyrrolidonyl)、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-氧咪唑烷基(oxoimidazolidinyl)、2,4-二氧咪唑烷基、2-氧代-1,3,4-(4-三唑基)、2-噁唑烷酮基 2-氧代四氢咪唑、四氢咪唑基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代(dioxothiomorpholino)、1,3-二氧戊烷基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、吡喃基和 4-吡啶酮基。

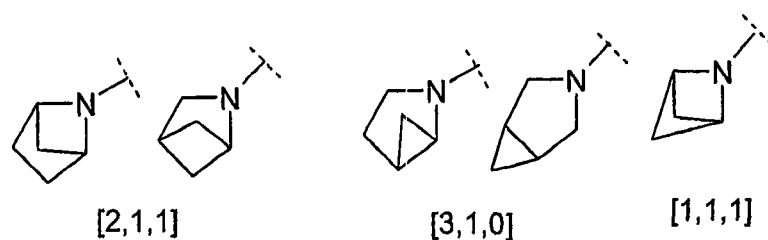
可以理解的是，HET-2 通过任何适宜的可利用的 C 或者 N 原子连接，因此例如，HET-2 “咪唑基” 包括 1-、2-、4-和 5-咪唑基。

4-6 元饱和或者部分不饱和杂环型的 HET-3 的适宜示例是：吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷。

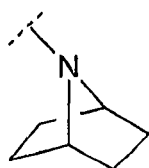
7-元饱和或者部分不饱和杂环型的 HET-3 示例是：高哌嗪基、高吗啉代、高硫代吗啉代（及其中硫被氧化成 SO 或者 S(O)<sub>2</sub> 基团的型式）和高哌啶基。

6-10 元双环杂环型的 HET-3 示例是二环的饱和或者部分不饱和杂环基环，例如如下所示结构的环（其中虚线表示与分子余部的连接点）。



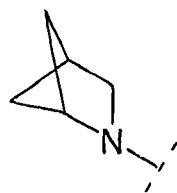


具体说，HET-3 具有例如以下结构：



(7-氮杂环[2.2.1]庚-7-基)

在另一个实施方案中，HET-3 具有例如以下的[2.1.1]结构：



(2-氮杂环[2.2.1]庚-7-基)

适宜的 HET-4 示例是呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(thiadiazolyl)、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基和三唑基。

可以理解的是，在杂环基 HET-1 至 HET-4 的定义包括其氮可被取代的杂芳基或杂环基环的情况下，这类取代不会产生荷季氮原子或不稳定结构（如 N-卤化合物）。可以理解的是，HET-1 至 HET-4 的定义不包括任何 O-O、O-S 或者 S-S 键。可以理解的是，HET-1 至 HET-4 的定义不包括不稳定的结构。

(1-4C)烷基的示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基；(3-6C)环烷基的示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基；卤素的示例包括氟、氯、溴和碘；羟基(1-4C)烷基的示例包括羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-羟基异丙基和 4-羟基丁基；(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基的示例包括甲氧甲基、乙氧甲基、叔丁氧甲基、2-甲氧乙基、2-乙氧乙基、甲氧丙基、2-甲氧丙基、和甲氧丁基；(1-4c)烷

基  $S(O)_p(I-4c)$  烷基的示例包括甲基亚磺酰甲基、乙基亚磺酰甲基、乙基亚磺酰乙基、甲基亚磺酰丙基、甲基亚磺酰丁基、甲基磺酰甲基、乙基磺酰甲基、乙基磺酰乙基、甲基磺酰丙基、甲基磺酰丁基、甲基硫甲基、乙基硫甲基、乙基硫乙基、甲基硫丙基和甲基硫丁基；氨基(I-4C)烷基的示例包括氨甲基、氨乙基、2-氨丙基、3-氨丙基、1-氨基异丙基和 4-氨丁基；(I-4C)烷基氨基(I-4C)烷基的示例包括(N-甲基)氨甲基、(N-乙基)氨甲基、1-((N-甲基)氨基)乙基、2-((N-甲基)氨基)乙基、(N-乙基)氨乙基、(N-甲基)氨丙基、和 4((N-甲基)氨基)丁基；二(I-4C)烷基氨基(I-4C)烷基的示例包括二甲氨基甲基、甲基(乙基)氨甲基、甲基(乙基)氨乙基、(N,N-二乙基)氨乙基、(N,N-二甲基)氨丙基和(N,N-二甲基)氨丁基；(I-4C)烷基氨基的示例包括甲氨基、乙氨基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基和叔丁胺基；二(I-4C)烷基氨基的示例包括二甲氨基、甲基(乙基)氨基、二乙氨基、异丙胺基、二异丙胺基和二丁胺基； $-C(O)(I-4C)$  烷基示例包括甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基和叔丁基羰基。

可以理解是，由于一种或多种不对称碳原子的原因，在上文中定义的式(I)化合物的范围内，可能存在光学活性或消旋体形式，上文中定义的本发明包括具有直接刺激 GLK 或抑制 GLK/GLKRP 相互作用性能的任何这类光学活性或消旋体形式合物。采用有机化学领域已知的技术，即可合成光学活性形式，例如可由光学活性的起始原料合成，或者通过拆分消旋体形式来获得。可以理解的是，某些化合物是以互变异构形式存在的。这样，本发明也涉及具有 GLK 激活活性的任一和所有互变异构形式的化合物。

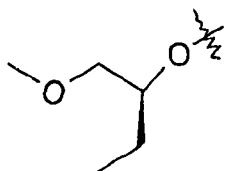
还可以理解的是，某些式(I)化合物及其盐是以溶剂化物、未溶剂化物例如水合的形式存在的。这样，本发明包括具有 GLK 激活活性的所有溶剂化物形式的化合物。

在一个实施方案中，本发明提供式(I)化合物。在另一个实施方案中，本发明提供式(I)化合物的可药用盐。在另一个实施方案中，本发明进一步提供式(I)化合物的体内可水解酯，和在另一个实施方案中，本发明进一步提供式(I)化合物的体内可水解的可药用盐。

每个可变化基团的优选变量如下所述。这类变量可用于上下文定义的变量、定义、权利要求书、方面或实施方案。具体地说，可单独

使用每一个变量，以限定式(I)化合物之最广的定义。另外，下述每一个变量可与一种或多种下述变量彼此组合，以限定式(I)化合物之最广定义。

(1)  $R^1$  是羟基甲基，优选为(S)构型，即：



(2)  $R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$

(3)  $R^2$  是  $-SO_2NR^4R^5$

(4)  $R^2$  是  $-S(O)_pR^4$

(5)  $R^2$  是 HET-2

(6)  $m$  是 1 和  $R^2$  是在相对于醚键的对位

(7)  $m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1

(8)  $m$  是 1 和  $n$  是 0

(9)  $m$  是 1,  $n$  是 0 和  $R^2$  是在相对于醚键的对位

(10)  $m$  是 1,  $n$  是 1,  $R^2$  是在相对于醚键的对位,  $R^3$  是在相对于醚键的邻位

(11)  $m$  是 1,  $n$  是 1,  $R^2$  是在相对于醚键的对位,  $R^3$  是在相对于醚键的邻位

(12)  $m$  是 1,  $n$  是 1,  $R^2$  是在相对于醚键的对位,  $R^3$  是在相对于醚键的间位

(13)  $n$  是 0

(14)  $n$  是 1

(15)  $n$  是 2

(16)  $n$  是 2 和两个  $R^3$  是卤素

(17)  $n$  是 2 和每个  $R^3$  独立地是卤素或甲氧基

(18)  $m$  是 1,  $n$  是 2 和  $R^2$  是在相对于醚键的对位

(19)  $m$  是 1,  $n$  是 2,  $R^2$  是在相对于醚键的对位, 每个  $R^3$  是在相对于醚键的邻位

(20)  $m$  是 1,  $n$  是 2, 两个  $R^3$  是卤素,  $R^2$  是在相对于醚键的对位,



每个  $R^3$  是在相对于醚键的邻位

(21)  $m$  是 1,  $n$  是 2, 两个  $R^3$  是卤素,  $R^2$  是在相对于醚键的对位, 一个  $R^3$  是在相对于醚键的邻位, 另一个  $R^3$  是在相对于醚键的间位

(22)  $R^3$  是氟甲基或二氟甲基

(23)  $R^3$  是卤素或三氟甲基

(24)  $R^3$  是卤素

(25)  $R^3$  是氯或氟

(26)  $R^3$  是氟

(27)  $R^3$  是甲氧基

(28)  $n$  是 2 和两个  $R^3$  是氟

(29)  $n$  是 2, 和一个  $R^3$  是氟和另一个  $R^3$  是氯

(30)  $n$  是 2, 两个  $R^3$  是氟, 是在相对于醚键的 3-和 5-位 (间位)

(31)  $m$  是 1,  $n$  是 2,  $R^2$  是在相对于醚键的对位, 两个  $R^3$  是氟, 和是在相对于醚键的 3-和 5-位

(32)  $p$  是 0

(33)  $p$  是 1

(34)  $p$  是 2

(35) HET-1 是 5-元杂芳环

(36) HET-1 是 6-元杂芳环

(37) HET-1 被独立地选自  $R^6$  的 1 或 2 个取代基取代

(38) HET-1 被独立地选自  $R^6$  的 1 个取代基取代

(39) HET-1 是未取代的

(40) HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基和三唑基

(41) HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基

(42) HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基

(43) HET-1 选自噻唑基、吡唑基和噁唑基

(44) HET-1 选自噻二唑基和噁二唑基

(45) HET-1 选自 1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基

(46) HET-1 选自 1,2,4-噁二唑基和 1,2,4-噁二唑基

(47) HET-1 选自吡唑基, 尤其是 N-甲基或 N-乙基吡唑基

(48) HET-1 是吡啶基或吡嗪基

(49) HET-1 是吡嗪基

(50) HET-1 选自噻唑基、吡唑基、噻二唑基和吡嗪基;

(51)  $R^6$  选自 (I-4C) 烷基、卤素、羟基 (I-4C) 烷基、二 (I-4C) 烷基氨基 (I-4C) 烷基和 HET-4

(52)  $R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基

(53)  $R^6$  选自 (I-4C) 烷基、卤素、羟基 (I-4C) 烷基、(I-4C) 烷氧基 (4C) 烷基、(I-4C) 烷基  $S(O)_p$  (I-4C) 烷基、氨基 (I-4C) 烷基、(I-4C) 烷基氨基 (I-4C) 烷基和二 (I-4C) 烷基氨基 (I-4C) 烷基

(54)  $R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基

(55)  $R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基和甲氧基甲基

(56)  $R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯和氟

(49)  $R^6$  是甲基

(57)  $R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、羟甲基和甲氧基甲基

(58)  $R^6$  选自甲基、乙基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、羟甲基和甲氧基甲基

(59)  $R^6$  选自 (I-4C) 烷基和 (I-4C) 烷氧基 (I-4C) 烷基

(60)  $R^6$  选自甲基、乙基、异丙基和甲氧基甲基

(61) 当  $R^6$  中存在 2 个取代基时, 二者选自甲基、乙基、溴、氯和氟, 优选均为甲基

(62)  $R^6$  选自 (I-4C) 烷基  $S(O)_p$  (I-4C) 烷基、(I-4C) 烷基氨基 (I-4C) 烷基、二 (I-4C) 烷基氨基 (I-4C) 烷基和 HET-4

(63)  $R^6$  是 HET-4

(64) HET-4 选自咪喃基、吡咯基和噻吩基

(65) HET-4 是咪喃基

(66)  $R^4$  是氢

(67)  $R^4$  是 (I-4C) 烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、-OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(3-6C) 环烷基 (任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代) 和-

**C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>的基团取代]**

(68) R<sup>4</sup>是(1-4C)烷基 [任选地被1个选自HET-2、-OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(3-6C)环烷基和-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>的基团取代]

(69) R<sup>4</sup>是(1-4C)烷基

(70) R<sup>4</sup>是-OR<sup>5</sup>取代的(1-4C)烷基

(71) R<sup>4</sup>是HET-2取代的(1-4C)烷基

(72) R<sup>4</sup>是(3-6C)环烷基,尤其是(3-6C)环丙基和(3-6C)环丁基

(73) R<sup>4</sup>是被1个选自R<sup>7</sup>的基团取代的(3-6C)环烷基

(74) R<sup>4</sup>是被1个选自-OR<sup>5</sup>和(1-4C)烷基的基团取代的(3-6C)环烷基

(75) R<sup>4</sup>选自(1-4C)烷基和(3-6C)环烷基

(76) R<sup>4</sup>选自甲基、乙基、环丙基和环丁基

(77) R<sup>4</sup>是HET-2

(78) R<sup>4</sup>选自氢、(1-4C)烷基和-OR<sup>5</sup>取代的(1-4C)烷基

(79) HET-2是未取代的

(80) HET-2被独立地选自(1-4C)烷基、羟基和(1-4C)烷氧基的1或2个取代基取代

(81) HET-2是完全饱和的环体系

(82) HET-2是完全未饱和的环体系

(83) HET-2选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和4-吡啶酮基

(84) HET-2选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基

(85) HET-2选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和1,2,3-三唑基

(86) HET-2选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、四氢

呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧四氢噻吩基和 2-氧咪唑烷基

(87) HET-2 选自吗啉代、呋喃基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧四氢噻吩基和 2-氧咪唑烷基

(88) HET-2 选自吗啉代、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧四氢噻吩基和 2-氧咪唑烷基

(89) HET-2 是噁二唑基或吡唑基

(90)  $R^5$  是氢

(91)  $R^5$  是(1-4)烷基, 优选甲基

(92)  $R^5$  是氢或甲基

(93)  $R^7$  选自  $OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基和羟基(1-4C)烷基

(94)  $R^7$  选自  $OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$  和羟基(1-4C)烷基

(95)  $R^7$  选自羟基、甲氧基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$  和羟甲基

(96)  $R^7$  选自(1-4C)烷基、羟基、和(1-4C)烷氧基

(97)  $R^7$  选自甲基、乙基、甲氧基和羟基

(98)  $R^8$  选自甲基、甲氧基、羟基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、羟甲基、羟乙基、 $-NHMe$  和  $-NMe_2$

(99)  $R^8$  选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷

(100)  $R^8$  选自甲基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、羟乙基和羟基

(101)  $R^8$  选自(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基

(102)  $R^8$  选自甲基、甲氧基和异丙氧

(103) HET-3 是完全饱和的环

(104) HET-3 选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷

(105)  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系

(106) HET-3 选自吡咯烷基和氮杂环丁烷

(107) HET-3 是氮杂环丁烷

(108) HET-3 是上文定义的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环

(109) HET-3 是上文定义的 7 元饱和或部分不饱和杂环

(110) HET-3 是上文定义的 6-10 元饱和或部分不饱和杂环

(111) HET-3 是 7-氮杂环[2.2.1]庚-7-基

(112) HET-3 是 7-氮杂环[2.2.1]庚-7-基或是 7-氮杂环[2.1.1]庚-7-基

(113) HET-3 选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷

(114) HET-3 是不饱和

(115) HET-3 被甲基、甲氧基或异丙基取代

按照本发明另一方面，提供本发明化合物的下述优选基团：

在本发明另一方面中，提供式(I)化合物，其中

$R^1$  是羟基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2；

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环，在 2-位含有氮和任选含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；环任选地被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基，在有效碳原子上被取代，或者在环氮原子上被取代，条件是没有由此被季铵化；

HET-2 是 C-或 N-连接的 5 元或 6 元杂环基环，含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选地被  $-C(O)-$  替代，和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被  $-OR^5$  取代]、(3-6C)环烷基 [任选地被  $-OR^5$  取代]，(3-6C) 环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的 4-6 元杂环基环体系；

$R^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基

(1-4C)烷基、(1-4C)烷基 S(O)<sub>p</sub>(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4;

R<sup>7</sup>选自-OR<sup>5</sup>和(1-4C)烷基;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子(除该连接的 N 原子之外); 其中-CH<sub>2</sub>-基团任选地被-C(O)-替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub>基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>8</sup>的取代基取代;

R<sup>8</sup>选自-OR<sup>5</sup>和(1-4C)烷基;

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2。

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

R<sup>1</sup>是羟基甲基;

R<sup>2</sup>选自-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>和 HET-2;

HET-1 是 C-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 在 2-位含有氮和任选含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子; 环任选地被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>6</sup>的取代基, 在有效碳原子上被取代, 或者在环氮原子上被取代, 条件是没有由此被季铵化;

HET-2 是 C-或 N-连接的 5 元或 6 元杂环基环, 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地被-C(O)-替代, 和其中杂环上的硫原子可任选地被氧化成 S(O)或 S(O)<sub>2</sub>基团, 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自 R<sup>7</sup>的取代基取代;

R<sup>3</sup>选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

R<sup>4</sup>选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被-OR<sup>5</sup>取代]、(3-6C)环烷基[任选地被-OR<sup>5</sup>取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自 R<sup>7</sup>的基团取代)

和 HET-2;

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基;

或者  $R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成如 HET-3 所定义的杂环基环体系;

$R^6$  独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基  $S(O)_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子(除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代;

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的另外的杂原子(除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代, 和其中环上的硫原子可任选地被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或

HET-3 是 6-10 元饱和或部分不饱和杂环基环, 任选地包含 1 个 N 原子的另外的原子(除该连接的 N 原子之外); 其中  $-CH_2-$  基团任选地被  $-C(O)-$  替代; 环任选地在有效碳或氮原子上被 1 个选自羟基(不再氮上)和  $R^3$  的取代基取代; 或

$R^8$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基;

HET-4 是未取代的 C 或 N-连接的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p (在不同情况下独立地) 为 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是当 m 是 0 时, n 是 1 或 2。

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 是上文定义的 5 元或 6 元杂芳环;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基(任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代)和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代];

$R^5$  是氢或甲基;

HET-2 是上文定义的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 是上文定义的 5 元或 6 元杂芳环, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基(任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代)和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 是任选取代的上文定义的 5 元或 6 元杂芳环, 含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;



HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基；其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、

四氢吡喃基、1,1-二氧化硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和4-吡啶酮基；其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (I-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (I-4C) 烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (I-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (I-4C) 烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

m 是 1 和 n 是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是氢、(1-4C) 烷基 [任选地被  $-OR^5$  取代]、(3-6C) 环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自吗啉代、呋喃基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧四氢噻吩基和 2-氧咪唑烷基, 其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

m 是 1 和 n 是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 $-OR^5$ 取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自吗啉代、咪唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧四氢噻吩基和 2-氧咪唑烷基, 其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代; 和

$R^7$  选自 $-OR^5$ 和(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

m 是 1 和 n 是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是 $-C(O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自(1-4C)烷基、[任选地被 $-OR^5$ 取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、2-氧代四氢咪唑基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、2-氧代咪唑烷基和 2,4-二氧代咪唑烷基, 其中 HET-2 任选被选自  $R^7$  的取代基取代; 和

$R^7$  是(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自(1-4C)烷基 [被  $-OR^5$  取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 是哌啶基和哌嗪基，其中 HET-2 任选地被选自  $R^7$  的取代基取代; 和

$R^7$  是(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-2 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  是哌啶基，任选被甲基取代;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自(1-4C)烷基 [任选地被  $-OR^5$  取代]和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧代咪唑烷基和 2,4-二氧代咪唑烷基；其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  是(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基，任选被选自  $R^6$  的取代基取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  选自(1-4C)烷基、[任选地被  $-OR^5$  取代]、和 HET-2；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 是哌啶基和哌嗪基，其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  是(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷环，其中环任选在碳原子或氮原子上被  $R^8$  取代；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲

基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

$R^8$  选自羟基、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷环，其中环任选在碳原子或氮原子上被  $R^8$  取代；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

$R^8$  是吡咯烷或哌啶；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷环，其中环任选在碳原子或氮原子上被(1-4C)烷基取代；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和咪嗪基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷环, 其中环任选在碳原子或氮原子上被(1-4C)烷基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成哌啶基或哌嗪基环, 其中环任选在碳原子或氮原子上被(1-4C)烷基取代或被吡咯烷环基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环, 其中环任选在碳原子上被羟基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;



$m$  是 1 和  $n$  是 1;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^3$  是氯或氟;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环, 其中环任选在碳原子上被羟基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、*N*-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成 7-元环 HET-3, 其中环任选在碳原子上或氮原子上被甲基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、*N*-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被选自  $R^6$  的取代基取代;

$R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与其连接的氮原子一起形成任选取代的 6-10 元双环杂环 HET-3;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、*N*-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1；

HET-1 是 5 元或 6 元杂芳环；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

$p$  是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基(任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代)和 $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

HET-2 是上文定义的 5 元或 6 元杂芳环，含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1；

HET-1 是上文定义的 5 元或 6 元杂芳环，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

$p$  是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基(任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代)和 $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 是任选取代的上文定义的 5 元或 6 元杂环，含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

$p$  是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是(1-4C)烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)环烷基和 $-C(O)NR^5R^5$ 的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基，其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  选自 $-OR^5$ 和(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

$p$  是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被 $-OR^5$ 取代]、(3-6C)环烷基（任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代）和 HET-2；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自咪唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

p 是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选地被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的基团取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢咪唑、四氢咪唑基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基，其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C)烷基 [任选地被  $-OR^5$  取代]、(3-6C)环烷基 (任选地被 1 个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自咪喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和(1-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是(1-4C)烷基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^4$  是(1-4C)烷基;

$R^6$  是甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^4$  是(3-6C)环烷基;

$R^6$  是甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是(1-4C)烷基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、 $N$ -甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 是上文定义的 5 元或 6 元杂环;

$R^2$  是 HET-2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^5$  是氢或(1-4C)烷基;

HET-2 是上文定义的 5 元或 6 元杂环, 含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (I-4C) 烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是 HET-2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^5$  是氢或甲基;

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基, 其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (I-4C) 烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

$m$  是 1 和  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是 HET-2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^5$  是氢或甲基;

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代; 和

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (I-4C) 烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

R<sup>1</sup> 是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

R<sup>2</sup> 是 HET-2；

R<sup>3</sup> 是卤素或三氟甲基；

R<sup>5</sup> 是氢或甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基，其中 HET-2 任选被 R<sup>7</sup> 取代；和

R<sup>7</sup> 选自 -OR<sup>5</sup> 和 (1-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

R<sup>1</sup> 是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，任选被 R<sup>6</sup> 取代；

R<sup>2</sup> 是 HET-2；

R<sup>3</sup> 是卤素或三氟甲基；

R<sup>5</sup> 是氢或甲基；

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；其中 HET-2 任选被 R<sup>7</sup> 取代；和

R<sup>7</sup> 选自 -OR<sup>5</sup> 和 (1-4C) 烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

R<sup>1</sup> 是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁



唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基，其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  是(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代；和

$R^7$  是(1-4C)烷基；

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面，提供上文定义的式(I)化合物，其中：

$R^1$  是羟基甲基；

m 是 1 和 n 是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，任选被  $R^6$  取代；

$R^2$  是 HET-2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自氮杂环丁烷、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧吡咯烷基、1,1-二氧四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉代、1,3-二氧戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基, 其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代; 和

$R^7$  是(I-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

m 是 1 和 n 是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基, 任选被  $R^6$  取代;

$R^2$  是 HET-2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 其中 HET-2 任选被  $R^7$  取代; 和

$R^7$  是(I-4C)烷基;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在本发明的另一方面, 提供上文定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  是羟基甲基;

m 是 1 和 n 是 0 或 1;

HET-1 是吡唑基, 在氮原子上被甲基或乙基取代;

$R^2$  选自二甲基氨基羰基、N-氮杂环丁烷羰基、N-吡咯烷基羰基、甲磺酰基和甲磺酰基;

$R^3$  是氟或氯;

或其盐、前药或者溶剂化物。

本发明其他优选的化合物是实施例制备的每个化合物,其各自构成本发明的一个独立方面。在其他方面,本发明也包括实施例中任何2个或多种化合物。

在一方面,本发明特定化合物包括以下中的一个或多个:

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氯-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-氟-4-(3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基)-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(乙磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-氯-4-(3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基)-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺;

3-氯-4-(3-[(1-乙基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基)-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺;

3-[4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

或其盐、前药或者溶剂化物。

在一方面，本发明特定化合物包括以下中的一个或多个：

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氯-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

或其盐、前药或者溶剂化物。

本发明的化合物可以以前药的形式给药。前药是在机体内可降解为生成本发明化合物的生物前体或药学可接受化合物（例如本发明化合物的酯或酰胺，特别是体内可水解的酯）。所属领域了解多种形式的前药。所述前药衍生物的示例，参见：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology, 42 卷, 309-396 页, K. Widder 等编辑 (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 编辑;

c) H. Bundgaard, 第 5 章 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard 编辑, 113-191 页 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard,等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); 和

f) N. Kakeya,等 *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

上述引用文献的内容在此引入并作为参考。

前药的示例如下所示。含有羧基或者羟基的本发明化合物的体内可水解的酯是, 例如在人或者动物体内水解产生母体酸或醇的可药用酯。可水解成羧基的适宜的可药用酯包括:  $C_1$ - $C_6$  烷氧基甲基酯例如甲氧甲基,  $C_1$ - $C_6$  烷酰基氧甲基酯例如新戊酰基氧甲基, 酰基酯,  $C_3$ - $C_8$  环烷氧基羧基  $C_1$ - $C_6$  烷基酯例如 1-环己基羧基乙基; 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯, 例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基 (onylmethyl); 和  $C_{1-6}$  烷氧基羧基乙基酯。

含有羟基的本发明化合物的体内可水解的酯, 包括无机酯例如磷酸酯(包括氨基磷酰环状酯)和  $\alpha$ -酰氧基烷基醚和相关化合物, 其是酯在体内水解而分解得到母体的羟基。  $\alpha$ -酰氧基烷基醚的示例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。可在体内水解形成羟基的酯选自: 烷酰基、苯酰、苯乙酰以及取代的苯酰和苯乙酰、烷氧羰基(得到碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。

本发明化合物的适宜的可药用盐是, 例如本发明碱性化合物的酸-加成盐, 例如与例如无机或者有机酸, 例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、柠檬酸或者马来酸, 形成的酸-加成盐。可以理解的是, 与具有足够碱性的基团, 例如 HET-1 中的基团或者例如是取代基  $R^2$  反应, 可形成酸-加成盐

此外, 本发明酸性苯并噁嗪酮(benzoxazinone)衍生物盐的适宜可药用盐是碱金属盐, 例如钠或者钾盐, 碱土金属盐例如钙或者镁盐, 铵盐, 或者与有机碱(其提供生理学可接受的阳离子)成的盐, 例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或者三-(2-羟乙基)胺成的盐。

本发明的另一个特征是提供药物组合物, 其中含有上文定义的式(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药, 和可药用稀释剂或载体的。

按照本发明另一方面, 提供用作药物的上文定义的式(I)化合物。

按照本发明另一方面, 提供式(I)化合物在制备用于治疗 GLK 介

导的疾病、尤其是 II 型糖尿病的药物中的应用。

适宜地，本发明化合物可配制成适于这种应用的药物制剂。

按照本发明另一方面，提供治疗 GLK 介导的疾病尤其是糖尿病的方法，包括将治疗有效量的(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药给予对此有需要的哺乳动物。

可采用本发明化合物或组合物治疗的特定疾病包括：未伴随严重低血糖危险的 II 型糖尿病中的血糖降低（并有效治疗 I 型）、血脂障碍、肥胖症、胰岛素抵抗、胰岛素抵抗综合征 X (metabolic syndrome X)、葡萄糖耐量降低。

如上面所讨论的，GLK/GLKRP 系统可以描述为治疗“糖尿病肥胖”的潜在靶点（作用于糖尿病和肥胖）。这样，按照本发明另一方面，提供(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗糖尿病和肥胖症的药物中的应用。

按照本发明另一方面，提供(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗或预防肥胖症的药物中的应用。

按照本发明另一方面，进一步提供联合治疗糖尿病和肥胖症的方法，将治疗有效量的(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药给予对此有需要的哺乳动物。

按按照本发明另一方面，进一步提供治疗和肥胖症的方法，将治疗有效量的(I)化合物、及其盐、溶剂化物或前药给予对此有需要的哺乳动物。

由于具有例如适宜的物理和/或药物代谢动力学特性和/或毒理学特性和/或效力，因此本发明化合物尤其适用于药物制剂。

本发明的组合物可以是：适于口服使用的形式（例如，片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油混悬剂、乳剂，可分散的散剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂），局部使用的形式（例如，霜剂、软膏、凝胶、或水或油溶液或混悬剂），吸入给药的形式（例如，微粉散剂或液体气雾剂），或非肠道给药的形式（例如，供静脉内、皮下、肌肉内或肌肉内给药的灭菌水性或由溶液用于，或供直肠给药的栓剂）。通常，优选采用适于口服使用的剂型。

通过常规方法，利用该领域熟知的常规药物赋形剂，可获得本发明的组合物。所以，用于口服使用的组合物可以含有，例如，一种或

多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

适于片剂制剂的可药用赋形剂包括：例如，惰性稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；制粒和崩解剂例如玉米淀粉和藻酸；粘合剂例如淀粉；润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯，和抗氧化剂，例如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的，也可以采用包衣以改变其崩解作用以及活性成分在胃肠道内的后续吸收作用，或改进其稳定性和/或外观，在任意情况中，均可使用该领域熟知的常规包衣剂和方工艺。

口服使用的组合物可以是硬明胶胶囊的形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂（例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合，或是软明胶胶囊形式，其中活性成分与水或油（例如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

水性混悬剂一般含有微粉形式的活性成分和一种或多种助悬剂，所述助悬剂例如为羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯-吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或湿润剂，例如卵磷脂或烯基氧化物与脂肪酸的缩合物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七氧化亚乙基鲸蜡醇（Heptadecaethyleneoxycetanol），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯）、抗氧化剂（例如抗坏血酸）、着色剂、矫味剂、和/或甜味剂（例如蔗糖，糖精和阿司帕坦）。

可通过将活性成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液体石蜡）中，来配制油性混悬剂。油性混悬剂也可含有增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可以加入如上所述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来防腐。

适于通过加入水制成水性混悬剂的可分散的散剂和颗粒剂中，一般含有活性成分和分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。适当的分散或湿润剂和助悬剂如上所述。也可含有附加的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以水包油乳剂的形式存在。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或任何这些的混合物。适当的乳化剂可以是，例如，天然树胶例如阿拉伯胶或西黄芪胶，天然磷脂例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯（例如脱水山梨糖醇一油酸酯），以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。乳剂也可含有甜味剂、矫味剂和防腐剂。

糖浆剂和酞剂可与甜味剂（例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿司帕坦或蔗糖）配制，并且也可含有缓和剂(demulcent)、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

所述药物组合物还可以是注射用无菌水性或油性混悬剂的形式，其可以按照已知方法利用一种或多种适宜的分散或湿润剂和助悬剂来配制，这些试剂如上所述。无菌注射制剂也可以是存在于无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌水性或油性混悬剂，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。

经吸入给药的组合物，可以是能分配活性成分的常规加压气雾剂或者是含有微粉固体或液滴的气雾剂的形式。可使用常规的气雾剂抛射剂（例如挥发性氟化烃或烃），气雾剂装置通常是能定量分配活性成分的装置。

有关制剂的其他信息可参考 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷，25.2 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

根据被治疗宿主和具体给药途径的不同，来确定活性成分与一种或多种赋形剂混合以制备单剂量形式的量。例如，用于对人口服给药的制剂一般含有，例如，0.5mg-2g 的活性剂以及的适当和常规量的赋形剂（约占组合物总重的 5-98%）。单位制剂中一般约含有 1mg-500mg 的活性成分。有关给药途径和给药方案的进一步信息可参考 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷，25.3 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

至于供治疗或预防目的的式(I)化合物的给药量，应根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别和给药途径、按照药物的已知原理来改变。



在基于治疗或预防目的使用式(I)化合物时，一般是以日剂量在例如 0.5mg-75mg/kg 体重的范围内给药，如有需要可以分剂量给药。通常，以非肠道途径给药时采用较低剂量。所以，例如经静脉内给药时，一般采用例如 0.5mg-30mg/kg 体重范围内的剂量。同样地，经吸入给药时，可采用例如 0.5mg-25mg/kg 体重范围内的剂量。然而，优选口服给药。

本发明的所述 GLK 活性升高，可应用于单独疗法中，或者与一种或多种其他物质和/或适应症疗法组合。通过各个治疗组分的同时、顺序或分开施用的方式，即可达到这样的联合治疗。同时疗法可以是单一片剂或在分开的片剂形式。例如，在糖尿病的治疗中，化疗可以包括下列主要类型的治疗：

1)胰岛素和胰岛素类似物；

2)胰岛素促分泌剂，包括磺酰脲（例如格列本脲、格列吡嗪）、膳食葡萄糖调节剂（例如瑞格列奈、那格列奈）；

3)促进肠降血糖素作用的药物（例如二肽基肽酶抑制剂、GLP-I 激动剂）；

4)胰岛素敏化剂，包括 PPAR $\gamma$  激动剂（例如吡格列酮和罗格列酮），和具有 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  活性的物质；

5)调节肝葡萄糖平衡的药物（例如二甲双胍、1,6-二磷酸果糖、6-磷酸果糖抑制剂、磷酸化酶抑制剂、糖原合酶激酶抑制剂）；

6)减少肠内葡萄糖吸收的药物（例如阿卡波糖）；

7)防止葡萄糖被肾重吸收的药物（SGLT 抑制剂）；

8)治疗长期高血糖的并发症的药物（例如醛糖还原酶抑制剂）；

9) 抗肥胖药物（例如西布曲明和奥利司他）；

10) 抗脂血障碍(dyslipidaemia)药物，例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）；PPAR $\alpha$  激动剂（氯贝特，例如吉非贝齐）；胆酸螯合剂（考来烯胺）；胆固醇吸收抑制剂（植物谷甾醇(stanol)，合成抑制剂）；胆酸吸收抑制剂(IBATi)和烟酸和类似物（烟酸和缓释制剂）；

11)抗高血压药物，例如 $\beta$  阻滞剂（例如阿替洛尔、普萘洛尔）；ACE 抑制剂（例如赖诺普利）；钙拮抗剂（例如尼非地平）；血管紧张素受体拮抗剂（例如坎地沙坦）， $\alpha$  拮抗剂和利尿剂（例如呋塞米和苄噻嗪）；

12) 淤血(Haemostasis)调节剂, 例如抗血栓形成药, 纤维蛋白溶解的激活剂和抗血小板药物; 凝血酶拮抗剂; Xa 因子抑制剂; VIIa 因子抑制); 抗血小板药 (例如阿斯匹林, 氯吡格雷); 抗凝剂 (肝素和低分子量类似物, 水蛭素) 和华法令;

13) 拮抗胰高血糖素活性药剂;

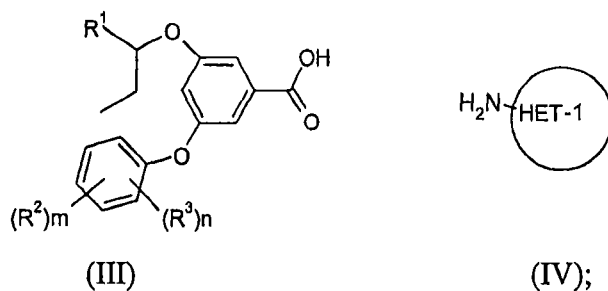
14) 抗炎剂, 例如非甾族抗炎药 (例如阿斯匹林) 和甾族抗炎药 (例如可的松)。

按照本发明的另一方面, 提供下列实施例中制备的终产物的各个化合物、或其盐、溶剂化物或前药物。

可通过用于制备此类化合物或结构上相关化合物的任何已知方法, 制备本发明化合物或其盐。可以利用常规方法, 对官能团进行保护和脱保护。保护基例如氨基和羧酸保护基的示例 (及其形成的方式和最后的脱保护), 参见 T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 2 版, John Wiley & Sons, New York, 1991。

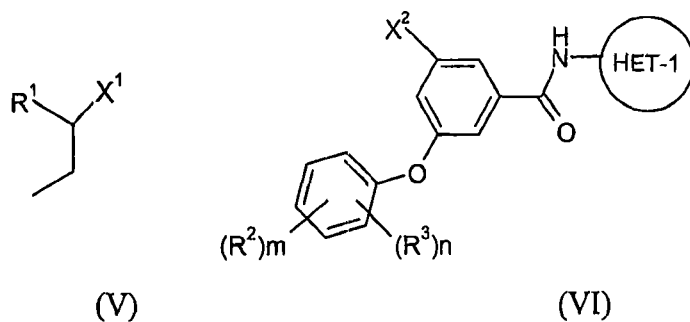
本发明的另一个特征是, 提供合成式(I)化合物的方法。这样, 按照本发明的另一个方面, 提供制备式(I)化合物的方法, 包括方法 a) 至 e) (除非另有说明, 其中各变量如其在式(I)化合物中的定义):

(a) 式(III)化合物的酸或其活化的衍生物与式(IV)化合物反应, 其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式;



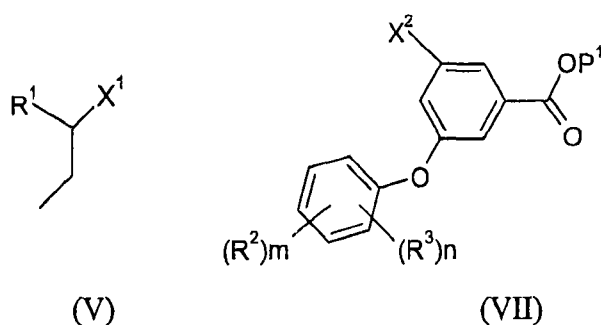
或者

(b) 式(V)化合物与式(VI)化合物反应,



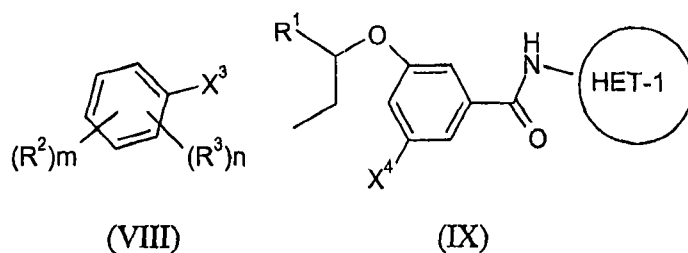
其中  $X^1$  是离去基团和  $X^2$  是羟基，或者  $X^1$  是羟基和  $X^2$  离去基团，其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；

也可以经本领域已知工艺，采用式(VII)化合物的中间体酯反应，其中  $P^1$  是下文所述的保护基，然后酯水解和酰胺形成，从而完成方法(b)；



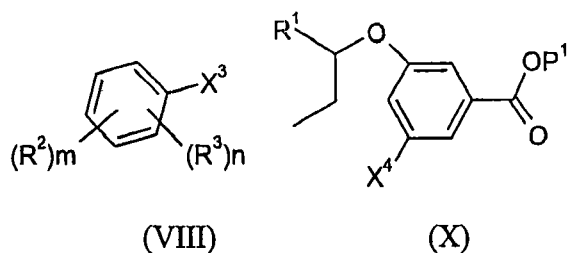
或者

(c) 式(VIII)化合物与式(IX)化合物反应，



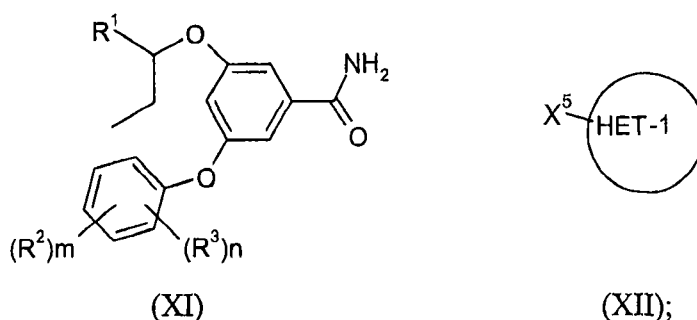
其中  $X^3$  是离去基团或有机金属试剂，和  $X^4$  是羟基，或者  $X^3$  是羟基和  $X^4$  是离去基团或有机金属试剂，和其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；

也可以经本领域已知工艺，采用(VIII)与式(X)化合物的中间体酯反应，然后酯水解和酰胺形成，从而完成方法(c)；



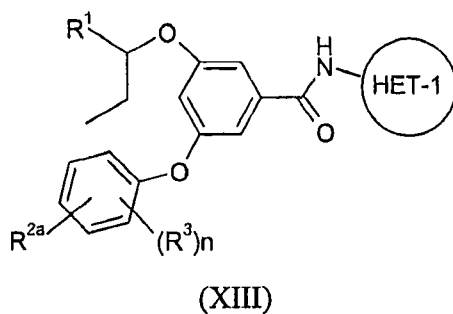
或者

(d) 式(XI)化合物与式(XII)化合物反应，



其中  $X^5$  是离去基团，和其中  $R^1$  是羟基甲基或其受保护的型式；或者

e) 式(XIII)化合物与式  $-NR^4R^5$  的胺反应，



其中  $R^{2a}$  是  $R^2$  的前体，例如羧酸、酯或酸酐 ( $R^2 = -CONR^4R^5$ ) 或者磺酸等价物 ( $R^2$  为  $-SO_2NR^4R^5$ )；

和如有必要，则随后：

- i) 将式(I)化合物转化为另一种将式(I)化合物；
- ii) 脱去保护基；和/或
- iii) 形成盐、前药或溶剂化物。

方法 b) 至 d) 中的适宜的离去基团  $X^1$  至  $X^5$ ，是适于这类反应的本领域熟知的任何离去基团，例如卤素、烷氧基、三氟甲磺酰氧基、甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基；或者可被原位转化为离去基团（例如

氧三苯基 (oxytriphenylphosphonium)) 的基团 (例如羟基)。

适宜的受保护羟基  $R^1$  是本领域已知的任何适宜的受保护羟基, 例如简单的醚, 例如甲醚, 或甲硅烷基醚类例如  $-\text{OSi}[(1-4\text{C})\text{烷基}]_3$  (其中每个(1-4C)烷基独立地选自甲基乙基、丙基、异丙基和叔丁基)。这类三烷基甲硅烷基的示例, 是三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔丁基二甲基基甲硅烷基。其它适宜的甲硅烷基醚是含有苯基和取代的苯基的那些甲硅烷基醚, 例如  $-\text{Si}(\text{PhMe}_2)$  和  $-\text{Si}(\text{TolMe}_2)$  (其中 Tol = 甲苯)。其它适宜的受保护基的羟基在下文中给出。

式(III)-(XII)是市售的, 或是本领域已知的化合物, 或是可通过本领域已知的方法制得, 例如如实施例所示。关于这类化合物制备方法的更加详尽的资料, 参见我们的 PCT 申请 WO03/000267、WO03/015774 和 WO03/000262 以及其中的参考文献。通常, 可以理解的是, 任选地在适宜碱的存在下, 通过亲核取代或金属催化法, 可形成任何芳基-O 或或烷基-O 键。

可通过例如方法 a) 至 d) 所示的方法, 和/或通过上述用于制备式(III)-(XII)化合物的方法, 制备式(XIII)化合物。

将式化合物(I)转化为另一种式化合物(I)的方法, 是本领域技术人员熟知的, 包括官能团互变, 例如水解、氢化、氢解、氧化或还原反应, 和/或采用标准反应例如酰胺或者金属催化的偶合作进一步官能化, 或者亲核取代反应。一种示例是, 例如在适宜溶剂例如 THF/甲醇或乙醇中, 通过与氢在常压或高压下反应, 除去  $R^3 = \text{氯取代基}$ 。

可以理解的是, 取代基  $R^8$ 、 $R^6$  和/或  $R^7$  可在合成过程中被引入分子的任何适当位置, 或存在于起始原料中。在方法 a) 至 e) 过程中, 这些取代基之一的前体可存在于分子上, 然后转化为期望的取代基, 作为最后的步骤形成式(I)化合物; 接着, 在必要的情况下,

- i) 将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- ii) 脱掉任一保护基; 和/或
- iii) 形成它们的盐或前药。

上述反应的专属反应条件为: 其中, 当  $P^1$  为保护基时  $P^1$  优选  $C_{1-4}$  烷基, 例如甲基或乙基:

方法 a) - 用羧酸对氨基进行偶合反应, 形成本领域公知的酰胺。

例如，

(i)采用适宜的偶合反应，例如，室温下，在适宜溶剂例如二氯甲烷(DCM)、氯仿或二甲基甲酰胺(DMF)中，碳二亚胺碳二亚胺与 EDAC (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-盐酸乙基碳化二亚胺)进行偶合反应；或

(ii)在适宜溶剂例如 DCM 的存在下，与草酰氯反应，将羧基激活成酰基氯。然后，于 0℃-80℃之间，在碱例如三乙胺或吡啶的存在下，在适宜溶剂例如 DCM 或吡啶中，酰基氯与式(IV)化合物反应。

方法 b) -于 0 至 200℃，在适宜溶剂例如在 DMF 或四氢呋喃(THF)中，式(V)和(VI)化合物一起与氢化钠或叔丁醇钾反应，任选地采用微波加热或金属催化剂例如钯(II)乙酸盐、碳载钯铜(II)乙酸盐或铜(I)碘化物；另外，在适宜溶剂例如 THF 或 DCM 中，式(V)和(VI)化合物一起与膦(phosphine)例如三苯膦、和偶氮二羧酸酯例如偶氮二羧酸二乙酯反应。方法 b)也可采用式(VII)酯的前体，例如芳基-腈或三氟甲基衍生物，接着按前述方法转化为羧酸和酰胺；

方法 c) -于 0 至 200℃，在适宜溶剂例如 DMF 或 THF 中，式(VIII)和(IX)化合物一起与碱例如氢化钠或叔丁醇钾反应，任选采用微波加热或金属催化剂例如钯(II)乙酸盐、碳载钯、铜(II)乙酸盐或铜(I)碘化物；方法 b)也可采用式(X)酯的前体，例如芳基-腈或三氟甲基衍生物，接着按照前述方法转化成羧酸酰胺；式(VIII)化合物是市售的或可由市售材料经本领域技术人员已知的方法制得，是本领域技术人员熟知的，包括官能团互变（例如水解、氢化、氢解、氧化或还原反应），和/或进一步官能化，或者采用标准反应（例如酰胺或者磺酰胺或金属催化的偶合作，或者亲核取代反应或者亲电取代反应）进行环化；

方法 d) -于 0-200℃，在极性溶剂例如 DMF 或者非极性溶剂例如 THF 中，式(XI)化合物和式(XII)化合物与强碱例如氢化钠或叔丁醇钾反应，任选地采用微波加热或金属催化剂，例如钯(II)乙酸盐、碳载钯、铜(II)乙酸盐或铜(I)碘化物；

方法 e)- 氨基与羧基或磺酸或酸衍生物进行偶合反应，形成酰胺，是本领域公知的，方法 a)中也记载。

式(III)、(VI) (VII)、(IX)和/或(XI)的某些中间体是新颖的，并构成了本发明的一种独立方面。

式(III)、(IX) 和/或(XI)（其中 R<sup>1</sup> 是羟基甲基或三烷基甲基硅烷基

醚)的某些中间体是新颖的,并构成了本发明的一种独立方面。

式(XIII)的某些中间体是新颖的,并构成了本发明的一种独立方面。

在制备过程中,使用分子中官能团的保护基,可能是有利的。可通过文献按照中描述的便利方法脱掉保护基,或采用本领域化学工作者用于所述保护基的方法,可对这类方法加以选择,从而使脱去保护基对分子其他基团的干扰降至最低。

为了方便起见,下面给出了保护基的特定示例,其中“低级”是指所用的基团优选具有1-4个碳原子。应当理解的是,所述示例是非穷举的。同样地,用于除去保护基的特异性示例方法,也是非穷举的。未特别提及的保护基和脱保护方法也在本发明范围内。

羧基保护基可以是能形成酯的脂族或芳脂族醇的残基(residue),或者能形成酯的硅烷醇的残基(所述醇或硅烷醇优选包含1-20碳原子)。羧基保护基的示例包括:直链或支链(1-12C)烷基(例如异丙基、叔丁基);低级烷氧基低级烷基基团(例如甲氧基甲基、乙氧甲基、异丁氧基甲基);低级脂族酰氧基低级烷基(例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、新戊酰基氧甲基);低级烷氧基羰基氧基低级烷基(例如1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基);芳基低级烷基(例如对甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基和酞基);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲硅烷基和叔丁基二甲硅烷基);三(低级烷基)甲硅烷基低级烷基(例如三甲基甲硅烷基乙基);和(2-6C)链烯基(例如烯丙基和烯基乙基)。

尤其是适于除去保护基的方法包括例如酸-、碱-、金属-或酶促-催化水解。也可使用氢化作用。

羟基保护基的示例包括:甲基、低级链烯基(例如烯丙基);低级烷酰基(例如乙酰基);低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基);低级链烯基氧基羰基(例如烯丙氧基羰基);芳基低级烷氧基羰基(例如苯甲酰氧基羰基、对甲氧基苯甲酰氧基羰基、邻硝基苯甲氧基羰基、对硝基苯甲氧基羰基);三低级烷基/芳基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基);芳基低级烷基(例如苄基);和三芳基低级烷基(例如三苯基甲基)。

氨基保护基的示例包括:甲酰基(formyl)、芳烷基(例如苄基和

取代的苄基，例如对甲氧基苄基、硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基，和三苯基甲基)；二-对茴香基甲基和吡喃基甲基；低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基)；低级链烯基氧基羰基(例如烯丙氧基羰基)；芳基低级烷氧基羰基(例如苯甲氧基羰基、对-甲氧基苯甲氧基羰基、邻硝基苯甲氧基羰基、对硝基苯甲氧基羰基)；三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)；亚烷基(例如亚甲基)；苯亚甲基和取代的苯亚甲基。

适于除去羟基和氨基保护基的方法包括，例如酸-、碱-、金属-或酶促-催化水解，或者光解(例如邻硝基苯甲氧基羰基)，或者采用氟化物离子(脱去甲硅烷基)，或者催化氢化。例如，可通过碘化三甲基甲硅烷基(trimethylsilyliodide)脱掉羟基的甲醚保护基。可通过水解脱掉羟基的叔丁基醚保护基，例如使用在甲醇中的氯化氢。

酰胺的保护基示例包括：芳氧基甲基(例如苯甲氧基甲基和取代的苯甲氧基甲基)；烷氧基甲基(例如甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)；三烷基/芳基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基)；三烷基/芳基甲硅烷基氧基甲基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基甲基、叔丁基二苯基甲硅烷基甲基)；4-烷氧基苯基例如 4-甲氧基苯基)；2,4-二(烷氧基)苯基(例如 2,4-二甲氧基苯基)；4-烷氧基苄基(例如 4-甲氧基苄基)；2,4-二(烷氧基)苄基(例如 2,4-二(甲氧基)苄基)和烷-1-烯基(例如烯丙基、丁-1-烯基和取代的乙烯基例如 2-苯乙烯基)。

通过酰胺基与适宜的芳氧基甲基氯反应，可将芳氧基甲基引入酰胺基上，并可通过催化氢化脱去。通过酰胺与适宜的氯化物，并除去酸，可引入芳氧基甲基、三烷基/芳基甲硅烷基和三烷基/甲硅烷基甲基；或者在含甲硅烷基、氟化物离子的情况下。通过与适宜的卤化物进行芳基化或烷化，可方便地引入烷氧基苯基和烷氧基苄基，并可通过与硝酸高铈铵进行氧化反应而脱掉。最后，通过酰胺与适宜的醛反应，并除去酸，可引入烷-1-烯基。

可以理解的是，以下实施例仅仅是示例说明和可供选择的，而非对本申请范围的限定。每个示例的化合物代表了本发明的一个特定和独立的方面。

在以下非限定性实施例中，除非另有声明，否则：



(i)通过真空旋转蒸发法进行蒸发，除去残留固体（例如除去滤过干燥剂）之后进行后处理；

(ii)操作在室温，即 18-25℃ 范围内，和在惰性气体如氩气或氮气下进行；

(iii)所给收率仅供示例说明之用，不一定是最大收率；

(iv)除非另有说明，终产物的结构，是经核（通常为质子）磁共振(NMR)，采用一定的场强(HNMR)，例如 300MHz（通常采用 Varian Gemini 2000）或 400 MHz（通常采用 Bruker Avance DPX400），以及经质谱技术证实的；

质子核磁共振谱的化学位移值以  $\delta$  为单位测定，采用以下缩写表示峰的多重性：s，单峰；d，双重峰；t，三重峰；m，多重峰；br，宽峰；q，四重峰；quin，五重峰；

(v)中间体一般未经完全鉴定，其纯度采用薄层色谱(TLC)、高效液相色谱(HPLC)、红外(IR)或 NMR 分析进行测定；

(vi)除非另有说明，色谱法纯化通常是指硅胶快速柱色谱法。柱色谱法通常采用预填装的硅胶柱(4g 至最高可达 400g)，例如 Redisep™（例如购自 Presearch Ltd, Hitchin, Herts, UK）或 Biotage (Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK)，采用 Biotage 泵和流分收集体系洗脱。固体萃取(SPE) 纯化通常是指采用预填装 SPE 材料的色谱柱，例如 ISOLUTE®SCX-2 柱(例如购自 International Sorbent Technology Ltd, Dryffryn Business Park, Hengoed, Mid Glamorgan, UK)；

(vii)由 LCMS 系统生成质谱(MS)数据，其中 HPLC 组件通常包括 Agilent 1100 或 Waters Alliance HT (2790 & 2795) 设备，并在 Phenomenex Gemini C18 5 $\mu$ m, 50 x 2mm 柱（或类似的柱）上运行，采用酸性洗脱液洗脱（例如，采用 0-95%水/乙腈进行梯度洗脱，其中有 5% 的洗脱剂是 1%甲酸在 50:50 水:乙腈(v/v)混合物中的溶液；或者采用含有甲醇代替乙腈的相当溶剂系统），或者碱性洗脱液洗脱（例如，采用 0-95%水/乙腈进行梯度洗脱，其中有 5% 的洗脱剂是 0.1% 880 Ammonia 在乙腈混合物中的溶液）；和 MS 组件通常包括 Waters ZQ, 分光计。于 220-300nm，测定 Electrospray (ESI)正负基峰强度色谱、和 UV 总吸收量色谱，并以 m/z 给出；通常，只报告指示母体质子(parent mass)的离子，除非另有说明所提供的值是(M-H)⁻；

(viii)使用的微波反应器包括："Smith Creator"、"CEM Explorer"、"Biotage Initiator sixty"和"Biotage Initiator eight"。

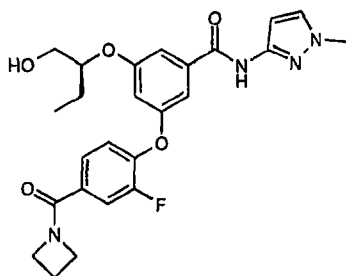
### 缩略语

CDCl <sub>3</sub>	氘氯仿
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMSO	二甲基亚砷
DMF	二甲基甲酰胺
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸铵
HPLC	高压液相色谱
HPMC	羟丙基甲基纤维素
LCMS	液相色谱/质谱
MTBE	甲基三丁基乙醚
NMR	磁共振(光谱学)
pH	-log <sub>10</sub> [氢离子]
RT	室温
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸

所有化合物的命名均采用 ACD NAME 计算机程序包命名。

### 实施例 1:

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺

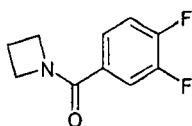


将碳酸钾(226 mg, 1.63mmol)加至 3-羟基-5-{[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(中间体 2, 250mg, 0.82mmol)和 1-(3,4-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷(中间体 1, 169 mg, 0.86mmol)的乙腈(5 mL)溶液中,并用微波将所得到的混合物于 160 °C加热 5 小时。该混合物真空浓缩,残余物放入乙酸乙酯(30mL)中,用水(5mL)洗两次, MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤、蒸发用柱色谱纯化(在异己烷中 85%的做洗脱剂),得到一种无色泡沫状标题化合物(157mg, 40%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.15 (b, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.2-4.4 (m, 5H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.0 (s, 1H); m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>

按照类似方法制备下述化合物:

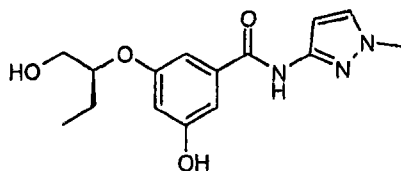
中间体 1: 1-(3,4-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷



将草酰氯(1.05 mL, 12.0 mmol), 加至 3,4-二氟苯甲酸(1.58 g, 10 mmol)的 DCM (50 mL, 含 1 滴 DMF) 溶液中。反应于环境温度搅拌 16 小时, 然后蒸发至干燥。将残渣再溶解于 DCM (25 mL)中, 加入盐酸氮杂环丁烷(1.12 g, 12.0 mmol)、接着加入三乙胺(4.18 mL, 30.0 mmol)。混合物于环境温度搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残渣分配乙酸乙酯和 1N 盐酸中, 有机相用碳酸氢钠的饱和水溶液洗涤, 接着用盐水, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩。由乙酸乙酯/己烷混合物中结晶, 得到白色结晶固体的标题化合物(1.0 g, 51%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 2.4 (m, 2H), 4.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

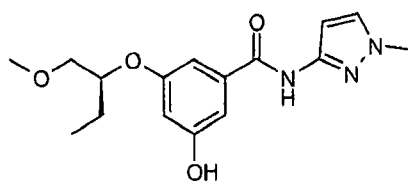
中间体 2: 3-羟基-5-{[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺



碘三甲基硅烷 (1.11mL, 7.8mmol) 加入到乙腈 (25mL) 中 3-羟基-5-[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺 (中间体 3, 500mg, 1.6mmol) 溶液中, 搅拌该残余混合物 16 小时。加入饱和碳酸钠溶液 (10mL), 搅拌该溶液 10mins, 加入饱和的硫代硫酸钠 (5mL), 然后真空除掉乙腈。用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取残余物水层 (3×40mL), 和合并有机层, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤、蒸发, 柱色谱纯化 (在异己烷中 85% 乙酸乙酯做洗脱剂) 得到无色泡沫状标题化合物 (405mg, 83% 收率)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 4.8 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>

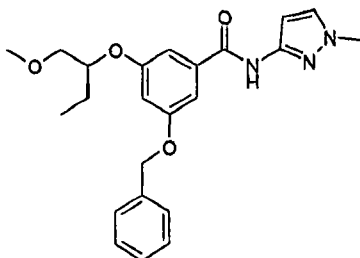
中间体 3: 3-羟基-5-[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}-N-[1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺



将 10% w/w 钯碳(450 mg)加入 3-(苯甲氧基)-5-[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺 (中间体 4, 4.6 g, 11 mmol) 的 THF (50 mL) 和甲醇(50 mL) 的溶液中, 所得混合物于氢气氛下搅拌 6 小时。混合物经过滤并蒸发, 得到白色固体的标题化合物(3.6 g 100%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>

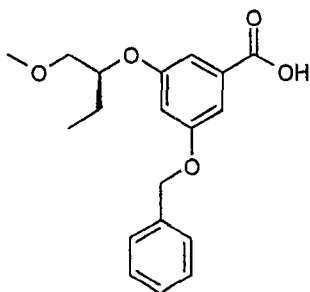
中间体 4: 3-(苄氧基)-5-{[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}-N-[1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺



将 HATU (8.53 g, 22.4 mmol) 加至 3-(苄甲氧基)-5-{[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酸 (中间体 5, 4.75 g, 14.4 mmol) 和 3-氨基-1-甲基-1H-吡唑 (2.04 g, 21 mmol) 的 DMF (25 mL) 的溶液中, 接着加入 DIPEA (7.0 mL, 40 mmol), 所得混合物搅拌 16 小时。将混合物分配至乙酸乙酯(100 mL)和水(30 mL)中。分离有机层, 用 1N 枸橼酸(30 mL)、水(30 mL)、饱和碳酸氢钠(30 mL)、水(30 mL) 和盐水(30 mL)洗涤, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发。残渣用柱色谱纯化(用异已烷中的 50% 乙酸乙酯洗脱), 得到无色油状的标题化合物(4.57 g, 85%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (m, 5H), 8.45 (s, 1H), m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>

中间体 5: 3-(苄甲氧基)-5-{[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酸

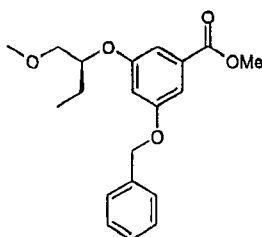


将 1N 的氢氧化锂水溶液(40 mL, 40 mmol), 加至甲基 3-(苄甲氧基)-5-{[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酸酯 (中间体 6, 6.85 g, 20 mmol) 的 THF (75 mL) 和甲醇(25 mL) 的溶液中, 再于搅拌下用时 2 小时滴加 100 mL 水。经蒸发除去有机溶剂, 并过滤混浊溶液。

加入 2 M 盐酸将滤液的 pH 调至 3，再用乙酸乙酯 (3x70 mL) 萃取。合并有机萃取物，干燥(MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发，得到固化的无色油状的标题化合物(6.36 g, 96%)。

<sup>1</sup>HNMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 7H), m/z 329 (M-H)<sup>-</sup>

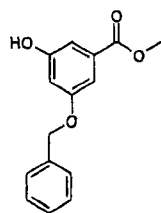
中间体 6: 甲基-3-(苯甲氧基)-5-[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酸酯



向冰浴冷却的甲基 3-(苯甲氧基)-5-羟基苯甲酸酯(中间体 7, 7.5g, 29mmol)、(R)-1-甲氧基-丁基-2-醇 [Coke, J. L.; Shue, R. S. (1973) J. Org. Chem. 38, 2210-2211] (3.76 g, 36.25 mmol) 和三苯膦(9.5 g, 36.25 mmol) 的无水 THF (75 mL) 搅的溶液中，滴加 40% DEAD 的甲苯 (15.8 mL, 36.25 mmol)，用时 30 分钟。反应混合物缓慢加热至 10℃，并搅拌 16 小时。蒸发掉 THF，然后用在异己烷中的 30% 乙酸乙酯溶解残渣，并置于冰中冷却。过滤出所得沉淀物，并用在异己烷中的 10% 乙酸乙酯洗涤。滤液经蒸发、和柱色谱纯化（用异己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱），得到无色油状的标题化合物(6.85 g, 68%)。

<sup>1</sup>HNMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>

中间体 7: 甲基-3-(苯甲氧基)-5-羟基苯甲酸酯



将碳酸钾(9 mol)加至甲基 3,5-二羟基苯甲酸酯(5.95 mol)的 DMF (6 L)搅拌的溶液中, 悬浮液于室温氩气氛下搅拌。再使用时 1 小时缓慢加入苄基溴(8.42 mol) (伴有轻微放热), 反应混合物于环境温度搅拌过夜。小心地用氯化铵(5 L)、接着用水(35 L)淬灭反应。用 DCM (1x3 L 和 2x5 L)萃取水性悬浮液。合并萃取物, 用水(10 L)洗涤, 并干燥(MgSO<sub>4</sub>)过夜。真空蒸发溶液, 粗产物分成 3 批, 经柱色谱(快速柱, 3x2 kg 硅胶, 用异己烷中的 10 至 100% DCM 进行递增梯度洗脱、接着用 DCM 中的 50% 乙酸乙酯洗脱)纯化以除去起始材料。粗洗脱液分成 175 批经 HPLC (Amicon HPLC, 5 kg normal-phase silica, 用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱)纯化, 得到标题化合物(21%收率)。

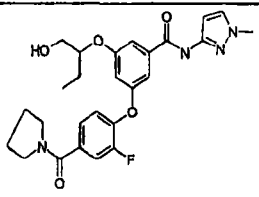
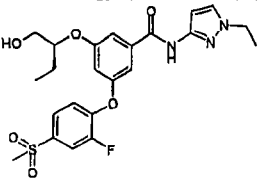
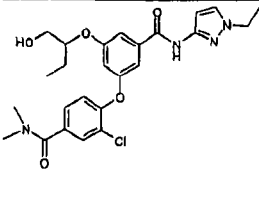
<sup>1</sup>HNMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.85 (br s, 1H)。

### 实施例 2-11

用与实施例 1 相似方式通过适当芳基氟与 3-羟基-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(实施例 2-9)或 N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-羟基-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺(实施例 10-11)反应来制备下面的化合物。

实施例	结构	$m/z$	$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ :
2		513 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 5H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)
3		471 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (b, 1H), 3.0 (s, 6H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.35 (m, 4H), 8.6 (s, 1H)
4		500 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.2 (b, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.2-4.4 (m, 5H), 6.8 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.8 (s, 1H)
5		478 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.1 (t, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.8 (m, 5H), 4.4 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.6 (s, 1H)
6		494 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.1 (b, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)
7		492 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.1 (b, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.6 (b, 1H)
8		487 (M+H) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ : 0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (b, 1H), 3.05 (s, 6H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)



实施例	结构	$m/z$	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ):
9		497 (M+H) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.1 (b, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 8.7 (b, 1H)
10		492 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (b, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.4 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.65 (s, 1H)
11		501 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.05 (b, 1H), 3.0 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)

对于实施例 2-4, 8, 9, 11 适当芳基氟的制备以相似于中间体 1 方式从适当苯甲酸和胺开始。

中间体8: 1-(3-氯-4-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.4 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.7 (m, 1H)

中间体9: 3,4-二氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.9-3.2 (m, 6H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H).  $m/z$  186 (M+H)<sup>+</sup>.

中间体10: 3-氯-4-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 2.90 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H). 202, 204 (M+H)<sup>+</sup>.

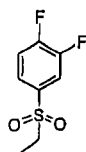
中间体11: 1-(3,4-二氟苯甲酰基)吡咯烷

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.8-2.1 (m, 4H), 3.4 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (t, 1H).

中间体12: 1-(3-氯-4-氟苯甲酰基)吡咯烷

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 1.8 (m, 4H), 3.4 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (d, 1H).  $m/z$  228, 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

该芳基氟用在实施例 7 的制备中被如下制备。

中间体 13: 3,4-二氟苯基乙基砒

将在 DCM (50mL) 中的 4-乙基硫芳基 (ethylsulphanyl) -1,2-二氟苯 (1.50g) 溶液加入 75% 的间-氯过苯甲酸 (2.97g) 并在环境温度下搅拌该混合物 16 小时。用饱和碳酸钾 (20mL) 和盐水 (30mL) 连续冲洗该混合物, 然后用硫酸镁干燥, 抽真空过滤。残余物亮油在二氧化硅上色谱 (洗脱液在异己烷中的 0-50% 的乙酸乙酯) 和跑的快者分离出产品 (0.90g)。该 3,4-二氟苯基乙基砒不需用进一步特征化。

以类似中间体 13 的方式制备在实施例 5, 6, 10 的制备使用的该芳基氟化物。

中间体 14: 3,4-二氟苯基甲基砒

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.05 (s, 3H), 7.2 (q, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H)

中间体 15: 3-氯-4-氟苯基甲基砒

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.1 (s, 3H), 7.3 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H)

起始物 N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-羟基-5-[[ (1S) -1-(羟基甲基) 丙基]氧基]苯甲酰胺 (中间体 16) 以制备中间体 2 相同的方法用在制备实施例 10, 11 中, 起始物来源于 3-(苄氧基)-5-[[ (1S) -

1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酸(中间体5)和使用3-氨基-1-乙基-1H-吡唑[Giller S. A., Ereemeev A. V., Kalvin'sh I, Ya., Liepin'sh E. E., Tikhomirov D. A., Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 11, 1975, 212]在3-氨基-1-甲基-1H-吡唑处。

中间体 16: N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-羟基-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 10.6 (b, 1H);  $m/z$  320 (M+H) $^+$

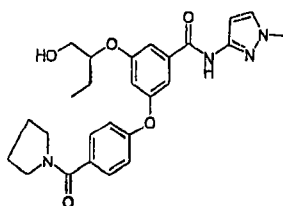
中间体 17: N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-羟基-5-[(1S)-1-(甲氧基甲基)丙基]氧基}苯甲酰胺

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H), 1.5 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.1 (q, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H),  $m/z$  334 (M+H) $^+$

中间体 18: 3-(苄氧基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[(1S)-1-(甲氧基乙基)丙基]氧基}苯甲酰胺

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H), 1.5 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.1 (q, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 8.4 (s, 1H),  $m/z$  424 (M+H) $^+$

实施例 12: 3-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺



将 10% w/w 钨碳 (50mg) 加入到 3-[2-氯-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-1-(羟基甲基)丙基]氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (实施例 2, 159mg, 0.31mmol) 的 THF (3mL), 甲醇 (3mL), 乙酸乙酯 (5mL) 含三乙胺 (0.257mL, 1.86mmol) 混合物的溶液中, 在氢气压下搅拌该剩余混合物 48 小时。该混合物被过滤、蒸发至干燥。剩余物放置进乙酸乙酯 (20mL), 用 0.5N HCl (5mL), 盐水 (5mL) 洗涤,  $MgSO_4$  干燥, 蒸发得白色泡沫状标题化合物 (112mg, 收率 76%)。

$^1H$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 0.95 (t, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.85-2.0 (m, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.95-7.1 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.6 (s, 1H);  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>

### 实施例 13-15

随后的实施例按照相似实施例 12 的方法制备, 适当的中间体指定如下。

实施例	SM	结构	$m/z$	$^1H$ NMR $\delta$ ( $CDCl_3$ ):
13	Eg 4		465 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.1 (b, 1H), 2.35 (m, 2H), 3.8 (m, 5H), 4.2-4.4 (m, 5H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.9 (s, 1H)
14	Eg 11		467 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.4 (m, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.05 (b, 1H), 3.0 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.6 (s, 1H)
15	Eg 8		453 (M+H) <sup>+</sup>	0.95 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.1 (b, 1H), 3.1 (s, 6H), 3.75 (m, 5H), 4.35 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.95-7.1 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.6 (s, 1H)

## 生物学

### 实验

按照以下方法，测定式(I)的各种化合物的生物活性：

#### (1)酶活性

通过培养 GLK、ATP 和葡萄糖来测定 GLK 的酶活性。通过测定与 G-6-P 脱氢酶、NADP/NADPH 体系的偶合，并测量 340nm 下的光密度随时间的线性增加，来确定产物形成的速率(Matschinsky 等，1993)。采用 Brocklehurst 等描述的方法 (Diabetes 2004, 53, 535-541)，在 GLKRP 存在或不存在的条件下，可以评价化合物对 GLK 的激活作用。

#### 重组体 GLK and GLKRP 的形成：

使用 Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989 中描述的现有技术，分别由人胰脏和人肝脏 mRNA，经 PCR 得到人 GLK 和 GLKRP cDNA。按照 Tanizawa 等人(1991)和 Bonthron, D.T 等人 (1994, Warner, J.P. 随后修正, 1995) 所示的 GLK 和 GLKRP cDNA 序列，设计 PCR 引子。

#### 在 Bluescript II 载体上克隆

使用 pBluescript II (Short 等 1998)，在大肠杆菌(E.coli)上克隆 GLK 和 GLKRP cDNA，其中的为重组克隆载体系统，与 Yanisch-Perron C 等人(1985)所用的类似，包括带多接头 DNA 片断的 colEI-基复制子，所述多接头 DNA 片断含多个独特的限制位点，被噬菌体 T3 和 T7 启动子序列（一种复制的丝状噬菌体和一种耐氨苄青霉素药的标记基因）从侧面攻击。

#### 转化

通常通过电穿孔进行大肠杆菌的转化。使 400ml DH5a 或 BL21(DE3)株培养液在 L-肉汤中生长至 OD 600 为 0.5，并通过在 2,000g 下离心收获。将细胞在冰冷却的去离子水中洗涤两次，再次悬浮于 1ml 10% 甘油中，在 -70℃ 下分成几部分贮存。使用 Millipore V series™ 膜

(0.0025mm 孔径)将连接混合物(Ligation mixes)脱盐。在 0.2cm 电穿孔比色杯中,将 40ml 细胞与 1ml 连接混合物或质粒 DNA 置于冰中培养 10 分钟,随后使用 Gene Pulser™ 设备(BioRad)在  $0.5\text{kVcm}^{-1}$ 、250mF 下进行脉冲。在补充有 10mg/ml 四环素或 100mg/ml 氨苄青霉素的 L-琼脂中进行选择转化。

### 表达

从大肠杆菌 BL21 细胞的 pTB375NBSE 载体上表达 GLK,得到含有紧邻于 N-末端甲硫氨酸的 6-His 标记的重组蛋白。或者,另一种适宜的载体为 pET21(+)-DNA (Novagen, Cat 编号 697703)。使用 6-His 标记,从而可以在填充有镍-次氨基三乙酸琼脂糖的柱(购自 Qiagen, Cat 编号 30250)上,对重组蛋白进行纯化。

从大肠杆菌 BL21 细胞的 pFLAG CTC (IBI Kodak)载体上表达 GLKRP,得到含 C-末端 FLAG 标记的重组蛋白。将所述蛋白首先经 DEAE 琼脂糖离子交换纯化,接着利用 FLAG 标记,在 M2 抗-FLAG 免疫亲和柱(购自 Sigma-Aldrich, 编号 A1205)上进行终纯化。

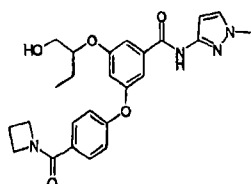
### (2) 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)

对清醒的 Zucker obese fa/fa 鼠(12-13 周龄或更大)进行口服葡萄糖耐量试验,大鼠在试验前至少有 2 周饲以高脂肪饲料(45 % kcal 脂肪)。动物于试验的 2 小时前固定。经口给予待试化合物或者媒介物,120 分钟后经口给予 2 g/kg 体重的葡萄糖溶液。在给予葡萄糖之前或之后,于不同的时间点(间隔 60 分钟),经尾取血样,采用 Accucheck 血糖测计仪测定血糖水平。形成血糖水平-时间曲线,并计算出 120 分钟的曲面下面积(AUC)(给予葡萄糖记为零时)。以媒介物对照组的 AUC 为零值,测定百分抑制率。

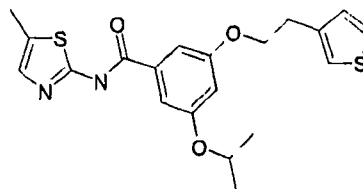
### (3) 测量化合物的血浆蛋白结合

采用平衡透析法(W. Lindner 等, J. Chromatography, 1996, 677, 1-28)测定化合物的血浆蛋白结合。于  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $20\mu\text{M}$  的药物与血浆和等渗磷酸盐缓冲液 pH 7.4(每透析室 1ml)透析 18 小时。采用 Spectrum® 20 孔平衡透析器(Teflon、半微量渗析池和分子量筛截为 12-14000 道

尔顿的 47mm Spectra/Por<sup>®</sup> 2 膜盘) (由 PerBio Science UK Ltd 提供, Tattenhall, Cheshire)。透析后, 分离出血浆和缓冲样品, 并采用 HPLCUV/MS (配有 UV 和质谱检测器的高效液相色谱) 分析, 测得血浆中 % 游离化合物水平。



实施例 13



实施例 II107

本发明化合物对葡糖激酶具有激活活性, 其  $EC_{50}$  约低于 500nM。例如, 优选约低于 50nm。本发明实施例 13 化合物的  $EC_{50}$  为 0.02 $\mu$ m。而 WO03/015774 中实施例 II 之 107 的  $EC_{50}$  为 0.15 $\mu$ m。

#### 参考文献:

1. Printz, R. L., Magnuson, M. A.和 Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition 13, 463-96
2. DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87
3. Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J.和 Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine 328, 697-702
4. Bell, G. L, Pilkis, S. J., Weber, I. T.和 Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology 58, 171-86
5. Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P.和 Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61
6. Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C, Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C, Matschinsky, F. M.和 Barbetti, F. (2002) Diabetes 51, 1240-6
- 6a. Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C, Buettger, C,

**Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M.,和 Hattersley, A.T.; Diabetes 52: 2433-2440**

**7. Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M.和 Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine 338, 226-30**

**8. Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L.和 Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research 27, 19-22**

**9. Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M.和 Connelly, S. (2001) Diabetes 50, 2287-95**

**10. Shiota, M., Postic, C, Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A.和 Cherrington, A. D. (2001) Diabetes 50, 622-9**

**11. Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F.和 Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, 7225-30**

**12. Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B.和 Guinovart, J. J. (1999) Journal of Biological Chemistry 274, 31833-8**

**13. Moore, M. C, Davis, S. N., Mann, S. L.和 Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care 24, 1882-7**

**14. Alvarez, E., Roncero, L, Chowen, J. A., Vazquez, P.和 Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry 80, 45-53**

**15. Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A.和 Levin, B. E. (2000) Diabetes 49, 693-700**

**16. Roncero, L, Alvarez, E., Vazquez, P.和 Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry 74, 1848-57**

**17. Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T.和 Mobbs, C. V. (1999) Diabetes 48, 1763-1772**

**18. Schuit, F. C, Huypens, P., Heimberg, H.和 Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes 50, 1-11**

**19. Levin, B. E. (2001) International Journal of Obesity 25, 增刊**



5, S68-S72.

20. Alvarez, E., Roncero, L, Chowen, J. A., Thorens, B.和 Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7

21. Mobbs, C. V., Kow, L. M.和 Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54

22. Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A.和 Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* 276, R1223-31

23. Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D.和 Ashford, M. L. (1997) *Nature* 390, 521-5

24. Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H.和 Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* 3, 757-8

25. Levin, B. E.和 Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* 776, 146-53

26. Levin, B. E., Govek, E. K.和 Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* 808, 317-9

27. Levin, B. E., Brown, K. L.和 Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* 739, 293-300

28. Rowe, I. C, Boden, P. R.和 Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* 497, 365-77

29. Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y.和 Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82

30. Kurata, K., Fujimoto, K.和 Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51

31. Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H.和 Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20

32. Jetton T.L., Liang Y., Pettepher CC, Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M.,和 Magnuson M.A., *J. Biol. Chem.*, Feb 1994; 269: 3641-3654.

33. Reimann F.和 Gribble F. M., *Diabetes* 2002 51 : 2757-2763

34. Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbitt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J., *Science*, 第 290 卷, 5498 期, 1959-1962 , 8.12 月 2000.