



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105814025 B

(45)授权公告日 2018.09.04

(21)申请号 201480067057.1

A61K 31/4184(2006.01)

(22)申请日 2014.12.08

A61P 29/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105814025 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2016.07.27

WO 2006/102645 A1,2006.09.28,  
WO 2007/112093 A2,2007.10.04,

(30)优先权数据  
1321744.3 2013.12.09 GB

I. E. Efremova,et al..Reactions of 1-Nitrocyclohexene with N,N-Binucleophiles.《Russian Journal of General Chemistry》.2010,第80卷(第11期),第2298-2305页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.06.08

SIRANTHA PERERA,et al..The

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/076854 2014.12.08

Enantiomeric Separation of Tetrahydrobenzimidazoles Cyclodextrins- and Cyclofructans.《CHIRALITY》.2012,(第25期),第133-140页.

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/086513 EN 2015.06.18

Woen Susanto,et al..Oxidation reactions using polymer-supported 2-benzenesulfonyl-3-(4-nitrophenyl) oxaziridine.《Tetrahedron》.2011,(第67期),第8353-8359页.

(73)专利权人 UCB生物制药私人有限公司  
地址 比利时布鲁塞尔

Mei-Ying Li,et al..Synthesis of N-Aryl-2-substituted

(72)发明人 J·P·希尔 V·E·杰克逊  
B·克罗普里安 F·C·乐金蒂  
J·R·波特

Tetrahydrobenzimidazoles via Direct N-Arylation.《Synthetic Communications》.2007,(第37期),第1001-1009页.

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 徐达

审查员 陆皞然

(51)Int.Cl.  
C07D 235/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书56页

(54)发明名称

用作TNF活性调节剂的四氢苯并咪唑衍生物

(57)摘要

一系列的取代4,5,6,7-四氢苯并咪唑衍生物,作为人类TNF $\alpha$ 活性的有效调节剂,相应地有益地治疗和/或预防各种人病恙,包括自身免疫和炎症性障碍;神经学障碍和神经变性障碍;疼痛和伤害感受性障碍;心血管障碍;代谢障碍;眼障碍;和肿瘤学障碍。

1. 化合物, 其是 {1-[(2,5-二甲基苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-2-基} (吡啶-4-基) 甲醇。

2. 药物组合物, 包含如权利要求1的化合物和与之结合的药学上可接受的载体。

3. 权利要求2中所要求保护的药物组合物, 还包含额外的药学活性成分。

4. 如权利要求1的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and/或预防指示给予 TNF $\alpha$  功能调节剂的障碍。

5. 如权利要求1的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and/或预防炎症性障碍或自身免疫障碍; 神经学障碍或神经变性障碍; 疼痛或伤害感受性障碍; 心血管障碍; 代谢障碍; 眼障碍; 或肿瘤学障碍。

## 用作TNF活性调节剂的四氢苯并咪唑衍生物

[0001] 本发明涉及一类稠合咪唑衍生物和它们在治疗中的用途。更特别地,本发明涉及药理学活性的取代的4,5,6,7-四氢苯并咪唑衍生物。这些化合物是TNF $\alpha$ 的信号传导的调节剂,因此作为药用物质是有益的,尤其是在不利的炎症性障碍和自身免疫性障碍、神经学障碍和神经变性障碍、疼痛和伤害感受性障碍、心血管障碍、代谢障碍、眼障碍和肿瘤学障碍的治疗中。

[0002] TNF $\alpha$ 是共有调节细胞存活和细胞死亡的主要功能的肿瘤坏死因子(TNF)超级家族的蛋白质的原型成员。TNF超家族的所有已知成员共有的一个结构特征是结合和激活特定TNF超家族受体的三聚体复合物的形成。作为实例,TNF $\alpha$ 以可溶和跨膜形式存在,且通过被称为TNFR1和TNFR2、带有独特功能端点的两种受体发信号。

[0003] 多种能够调节TNF $\alpha$ 活性的产品已是商购可得的。上述全部都被批准用于治疗炎症性障碍和自身免疫性障碍比如类风湿性关节炎和克罗恩氏病。目前全部批准的产品是大分子的,且通过抑制人TNF $\alpha$ 与其受体的结合而起作用。典型的大分子TNF $\alpha$ 抑制剂包括抗-TNF $\alpha$ 抗体;和可溶性TNF $\alpha$ 受体融合蛋白。商购可得的抗-TNF $\alpha$ 抗体的实例包括全人抗体比如阿达木单抗(**Humira®**)和戈利木单抗(**Simponi®**),嵌合抗体比如英夫利昔单抗(**类克®**),和聚乙二醇化的Fab'片段比如培化舍珠单抗(**Cimzia®**)。商购可得的可溶性TNF $\alpha$ 受体融合蛋白的一个实例是依那西普(**Enbrel®**)。

[0004] TNF超家族成员(包括TNF $\alpha$ 本身)涉入多种被认为在一些具有显著医学重要性的病症中发挥作用的生理学和病理学功能(参见,例如,M.G.Tansey和D.E.Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088;和F.S.Carneiro等人, J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834)。

[0005] 根据本发明的化合物是人TNF $\alpha$ 活性的有效调节剂,因此在多种人病恙的治疗和/或预防中是有益的。这些包括自身免疫和炎症性障碍;神经学障碍和神经变性障碍;疼痛和伤害感受性障碍;心血管障碍;代谢障碍;眼障碍;和肿瘤学障碍。

[0006] 另外,根据本发明的化合物作为药理学标准可以是有益的,所述药理学标准用于开发新生物学试验和寻找新的药理学试剂。因而,在一个实施方式中,本发明的化合物可以作为放射性配体用在检测药理学活性化合物的测定中。在一个替代实施方式中,本发明的某些化合物可以用于偶合到荧光团以提供荧光缀合物,所述荧光缀合物可以用于检测药理学活性化合物的测定(例如荧光偏振测定)中。

[0007] 共同未决的国际专利申请WO 2013/186229(2013年12月19日公开),WO 2014/009295(2014年1月16日公开)和WO 2014/009296(也在2014年1月16日公开)描述了作为人TNF $\alpha$ 活性调节剂的稠合咪唑衍生物。

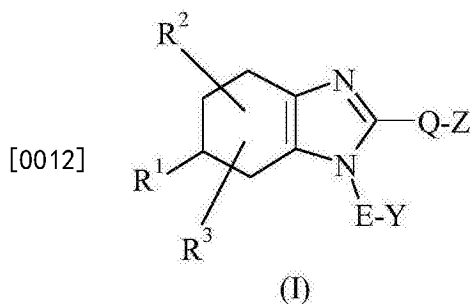
[0008] 但是,迄今为止可得到的现有技术都没有公开或提示本发明提供的4,5,6,7-四氢苯并咪唑衍生物的精确定义类别。

[0009] 当在本文描述的荧光偏振测定中试验时,根据本发明的化合物有效地抑制荧光缀合物与TNF $\alpha$ 的结合。实际上,当在该测定中试验时,本发明的化合物表现出50 $\mu$ M或更小、通

常20 $\mu$ M或更小、经常5 $\mu$ M或更小、典型地1 $\mu$ M或更小、适当地500nM或更小、理想地100nM或更小和优选地20nM或更小的IC<sub>50</sub>值(技术人员会明白,越低的IC<sub>50</sub>数字表示越有活性的化合物)。

[0010] 根据本发明的某些化合物在被称为HEK-Blue™CD40L的商购可得的HEK-293衍生的报道细胞系中有效地中和TNF $\alpha$ 的活性。这是在融合到5个NF- $\kappa$ B结合位点的IFN $\beta$ 最小启动子的控制下的表达SEAP(分泌的胚胎碱性磷酸酶)的稳定的HEK-293转染的细胞系。这些细胞对SEAP的分泌由TNF $\alpha$ 以浓度依赖性的方式刺激。当在HEK-293生物测定(在本文中也被称作报道基因测定)中试验时,本发明的某些化合物表现出50 $\mu$ M或更小、通常20 $\mu$ M或更小、经常5 $\mu$ M或更小、典型地1 $\mu$ M或更小、适当地500nM或更小、理想地100nM或更小和优选地20nM或更小的IC<sub>50</sub>值(如以前,技术人员会明白,越低的IC<sub>50</sub>数字表示越有活性的化合物)。

[0011] 本发明提供了式(I)的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶:



[0013] 其中

[0014] E代表共价键;或E代表-S(O)<sub>2</sub>-或-N(R<sup>4</sup>)-;或E代表任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链;

[0015] Q代表共价键;或Q代表-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-或-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;或Q代表任选经取代的直链或支化的C<sub>1-6</sub>亚烷基链,其任选地包含1、2或3个含杂原子的连接部分,所述连接部分独立地选自-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-和-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;

[0016] Y代表C<sub>3-7</sub>环烷基,芳基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基或杂芳基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0017] Z代表氢,卤素或三氟甲基;或Z代表C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>3-7</sub>环烷基,芳基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基,C<sub>3-7</sub>杂环烯基或杂芳基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;或Z代表-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>或-Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>,所述部分中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0018] Z<sup>1</sup>代表衍生自芳基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基或杂芳基的二价残基;

[0019] Z<sup>2</sup>代表芳基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基,C<sub>3-7</sub>杂环烯基或杂芳基;

[0020] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地代表氢,卤素,氰基,硝基,羟基,三氟甲基,三氟甲氧基,-OR<sup>a</sup>,-SR<sup>a</sup>,-SOR<sup>a</sup>,-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,-SF<sub>5</sub>,-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,-NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>,-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>,-NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>,-N(SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>,-NHSO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,-COR<sup>d</sup>,-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>,-CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,-CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>,-SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>或-SO(NR<sup>b</sup>)R<sup>d</sup>;或C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>2-6</sub>烯基,C<sub>2-6</sub>炔基,C<sub>3-7</sub>环烷基,C<sub>4-7</sub>环烯基,C<sub>3-7</sub>环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基,芳基,芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基,C<sub>3-7</sub>杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>3-7</sub>杂环烯基,C<sub>4-9</sub>杂二环烷基,杂芳基,杂芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基,

(C<sub>3-7</sub>) 杂环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-芳基-, 杂芳基 (C<sub>3-7</sub>) 杂环烷基-, (C<sub>3-7</sub>) 环烷基-杂芳基-, (C<sub>3-7</sub>) 环烷基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基-杂芳基-, (C<sub>4-7</sub>) 环烯基-杂芳基-, (C<sub>4-9</sub>) 二环烷基-杂芳基-, (C<sub>3-7</sub>) 杂环烷基-杂芳基-, (C<sub>3-7</sub>) 杂环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-杂芳基-, (C<sub>3-7</sub>) 杂环烯基-杂芳基-, (C<sub>4-9</sub>) 杂二环烷基-杂芳基-或 (C<sub>4-9</sub>) 螺杂环烷基-杂芳基-, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0021] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0022] R<sup>a</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 杂芳基或杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0023] R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>独立地代表氢或三氟甲基; 或C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>3-7</sub>环烷基, C<sub>3-7</sub>环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>3-7</sub>杂环烷基, C<sub>3-7</sub>杂环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 杂芳基或杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代; 或者

[0024] R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>, 与它们均连接至的氮原子一起, 代表氮杂环丁烷-1-基, 吡咯烷-1-基, 噁唑烷-3-基, 异噁唑烷-2-基, 噻唑烷-3-基, 异噻唑烷-2-基, 哌啶-1-基, 吗啉-4-基, 硫吗啉-4-基, 哌嗪-1-基, 高哌啶-1-基, 高吗啉-4-基或高哌嗪-1-基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0025] R<sup>d</sup>代表氢; 或C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>3-7</sub>环烷基, 芳基, C<sub>3-7</sub>杂环烷基或杂芳基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代; 和

[0026] R<sup>e</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基, 芳基或杂芳基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0027] 本发明还提供了用在治疗中的如上定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶。

[0028] 本发明还提供了用于治疗 and/或预防被指示施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的障碍的如上定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶。

[0029] 在另一个方面, 本发明提供了用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性障碍、神经学或神经变性障碍、疼痛或伤害感受性障碍、心血管障碍、代谢障碍、眼障碍或肿瘤学障碍的如上定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶。

[0030] 本发明还提供了一种用于治疗 and/或预防被指示施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的障碍的方法, 所述方法包括给需要这种治疗的患者施用有效量的如上定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶。

[0031] 在另一个方面, 本发明提供了一种用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性障碍、神经学或神经变性障碍、疼痛或伤害感受性障碍、心血管障碍、代谢障碍、眼障碍或肿瘤学障碍的方法, 所述方法包括给需要这种治疗的患者施用有效量的如上定义的式 (I) 的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶。

[0032] 当将以上式 (I) 的化合物中的任何基团说成任选地取代时, 该基团可以是未被取代的, 或被一个或多个取代基取代。通常, 此类基团是未被取代的, 或者被一个或两个取代基取代。

[0033] 就药用而言, 式 (I) 的化合物的盐将是药学上可接受的盐。但是, 其它盐可用于制

备在本发明中使用的化合物或它们的药学上可接受的盐。作为选择和制备药学上可接受的盐的基础的标准原则描述在,例如,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl和C.G. Wermuth编, Wiley-VCH, 2002。在本发明中使用的化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可以例如如下形成:将在本发明中使用的化合物的溶液与药学上可接受的酸(比如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸或磷酸)的溶液混合。此外,当在本发明中使用的化合物携带酸性部分(例如羧基)时,其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;铵盐;和用合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐和葡甲胺盐。

[0034] 本发明在它的范围内包括以上式(I)的化合物的溶剂化物。这样的溶剂化物可以用以下溶剂形成:普通有机溶剂,例如烃溶剂比如苯或甲苯;氯代的溶剂比如氯仿或二氯甲烷;醇溶剂比如甲醇、乙醇或异丙醇;醚溶剂比如乙醚或四氢呋喃;或酯溶剂比如乙酸乙酯。备择地,式(I)的化合物的溶剂化物可以用水形成,在该情况下,它们将是水合物。

[0035] 本发明在它的范围内还包括共晶。技术术语“共晶”用于描述这样的情形:其中中性分子组分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变,这又可以在不损害它的期望生物活性的情况下改变它的物理化学性质(参见Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wouters和L. Quere编, RSC Publishing, 2012)。可以与活性药物成分一起存在于共晶中的共晶形成剂的典型实例包括L-抗坏血酸、柠檬酸、戊二酸、脲和烟酰胺。

[0036] 本发明在它的范围内包括以上式(I)的化合物的前药。一般而言,这样的前药将是式(I)的化合物的功能衍生物,其可容易地在体内转化成所需的式(I)的化合物。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法描述在,例如,Design of Prodrugs, H. Bundgaard编, Elsevier, 1985。

[0037] 可以存在于在本发明中使用的化合物上的合适的烷基包括直链和支链 $C_{1-6}$ 烷基,例如 $C_{1-4}$ 烷基。典型实例包括甲基和乙基,和直链或支化的丙基、丁基和戊基。具体的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丙基和3-甲基丁基。衍生出的表达比如“ $C_{1-6}$ 烷氧基”、“ $C_{1-6}$ 烷硫基”、“ $C_{1-6}$ 烷基磺酰基”和“ $C_{1-6}$ 烷基氨基”有待相应地解释。

[0038] 表述“ $C_{1-4}$ 亚烷基链”表示含有1-4个碳原子的二价直链或支化的亚烷基链。典型实例包括亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、乙基亚甲基和二甲基亚甲基。

[0039] 合适的 $C_{2-6}$ 烯基包括乙烯基和烯丙基。

[0040] 合适的 $C_{2-6}$ 炔基包括乙炔基、炔丙基和丁炔基。

[0041] 本文中使用的术语“ $C_{3-7}$ 环烷基”表示从饱和单环烃衍生出的3-7个碳原子的单价基团,且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的 $C_{3-7}$ 环烷基包括环丙基、环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、茛满基、环己基和环庚基。

[0042] 本文中使用的术语“ $C_{4-7}$ 环烯基”表示从部分不饱和单环烃衍生出的4-7个碳原子的单价基团。合适的 $C_{4-7}$ 环烯基包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0043] 本文中使用的术语“ $C_{4-9}$ 二环烷基”表示从饱和二环烃衍生出的4-9个碳原子的单价基团。典型的二环烷基包括二环[3.1.0]己基,二环[4.1.0]庚烷基和二环[2.2.2]辛烷基。

[0044] 本文中使用的术语“芳基”表示从单个芳族环或多个缩合的芳族环衍生出的单价碳环芳族基团。合适的芳基包括苯基和萘基,优选苯基。

[0045] 合适的芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基包括苄基、苯基乙基、苯基丙基和萘基甲基。

[0046] 本文中使用的术语“C<sub>3-7</sub>杂环烷基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和单环,且可以包括其苯并稠合的类似物。适宜的杂环烷基包括氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,二氢苯并-呋喃基,二氢苯并噻吩基,吡咯烷基,吡啶基,异吡啶基,噁唑烷基,噻唑烷基,异噻唑烷基,咪唑烷基,四氢吡喃基,色满基,四氢-噻喃基,哌啶基,1,2,3,4-四氢喹啉基,1,2,3,4-四氢异喹啉基,哌嗪基,1,2,3,4-四氢喹啉基,六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基,高哌嗪基,吗啉基,苯并噁嗪基,硫吗啉基,氮杂环庚烷基,氧杂氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,硫杂二氮杂环庚烷基和氮杂环辛烷基。

[0047] 本文中使用的术语“C<sub>3-7</sub>杂环烯基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的单不饱和的或多不饱和的单环,且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的杂环烯基包括噻唑基、异噻唑基、咪唑基、二氢吡喃基、二氢噻喃基和1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0048] 本文中使用的术语“C<sub>4-9</sub>杂二环烷基”对应于其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换的C<sub>4-9</sub>二环烷基。典型的杂二环烷基包括3-氮杂二环[3.1.0]己烷基,2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基,6-氮杂二环[3.2.0]庚烷基,3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基,3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基,2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基,奎宁环基,2-氧杂-5-氮杂二环-[2.2.2]辛烷基,3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基,3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基和3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷基。

[0049] 本文中使用的术语“C<sub>4-9</sub>螺杂环烷基”表示含有4-9个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和二环环系,其中所述两个环通过一个共同原子连接。合适的螺杂环烷基包括5-氮杂螺[2.3]己烷基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基,2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基,7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷基,2-氧杂-7-氮杂螺-[3.5]壬烷基和2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸烷基。

[0050] 本文中使用的术语“杂芳基”表示从一个单环或多个稠合环衍生出的含有至少5个原子的单价芳族基团,其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换。合适的杂芳基包括呋喃基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基,噻吩基,苯并噻吩基,噻吩并[2,3-c]吡啶基,噻吩并[3,4-b][1,4]二氧杂环己烯基,二苯并噻吩基,吡咯基,吡啶基,吡咯并[2,3-b]吡啶基,吡咯并[3,2-c]吡啶基,吡咯并[3,4-b]吡啶基,吡啶基,吡啶并[1,5-a]吡啶基,吡啶并[3,4-d]嘧啶基,吡啶基,4,5,6,7-四氢吡啶基,噁唑基,苯并噁唑基,异噁唑基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,咪唑基,苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[4,5-b]吡啶基,嘌呤基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,噁二唑基,噻二唑基,三唑基,[1,2,4]三唑并[1,5-a]-嘧啶基,苯并三唑基,四唑基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,萘啶基,哒嗪基,噌啉基,酞嗪基,嘧啶基,喹啉基,吡嗪基,喹啉基,喋啶基,三嗪基和色烯基。

[0051] 本文中使用的术语“卤素”意图包括氟、氯、溴和碘原子,通常是氟、氯或溴。

[0052] 当式(I)的化合物具有一个或多个不对称中心时,它们可以相应地作为对映异构

体存在。当在本发明中使用的化合物具有两个或多个不对称中心时，它们可以另外作为非对映异构体存在。本发明应当理解为延伸至使用所有这样的对映异构体和非对映异构体，及其以任何比例存在的混合物，包括外消旋体。除另有说明或证实外，式(I)和在下文中描述的式意图代表所有单一立体异构体及其所有可能的混合物。另外，式(I)的化合物可以作为互变异构体存在，例如**酮**( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ) $\leftrightarrow$ **烯醇**( $\text{CH}=\text{CHOH}$ )互变异构体或**酰胺**( $\text{NHC}=\text{O}$ ) $\leftrightarrow$ **羟基亚胺**( $\text{N}=\text{COH}$ )互变异构体。除另有说明或展示外，式(I)和在下文中描述的式意图代表所有单一互变异构体及其所有可能的混合物。

[0053] 应当理解，在式(I)中或在下文所描述的式(I)中存在的每个单独原子可以事实上以它的天然存在的同位素中的任一种形式存在，最丰富的同位素是优选的。因而，作为实例，在式(I)中或在下文所描述的式(I)中存在的每个单独氢原子可以作为 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (氘)或 $^3\text{H}$ (氚)原子存在，优选 $^1\text{H}$ 。类似地，作为实例，在式(I)中或在下文所描述的式(I)中存在的每个单独碳原子可以作为 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 原子存在，优选 $^{12}\text{C}$ 。

[0054] 在一个方面，本发明提供了上文所述的式(I)的化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶，其中：

[0055] Q代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ ；或Q代表任选经取代的直链或支化的 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基链，其任选地包含1、2或3个含杂原子的连接部分，所述连接部分独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0056] Z代表 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基，芳基， $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基， $\text{C}_{3-7}$ 杂环烯基或杂芳基，所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代；或Z代表 $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$ 或 $-\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^2$ ，所述部分中任一个可以任选被一个或多个取代基取代；和

[0057] E, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{Z}^1$ 和 $\text{Z}^2$ 如前文所定义。

[0058] 在又一方面，本发明提供如上文所述的式(I)化合物或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或其葡糖苷酸衍生物、或其共晶，其中

[0059]  $\text{R}^1$ 代表卤素或氰基；或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基， $\text{C}_{2-6}$ 烯基， $\text{C}_{2-6}$ 炔基， $\text{C}_{3-7}$ 环烷基， $\text{C}_{4-7}$ 环烯基， $\text{C}_{3-7}$ 环烷基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基，芳基，芳基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基， $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基， $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基， $\text{C}_{3-7}$ 杂环烯基， $\text{C}_{4-9}$ 杂二环烷基，杂芳基，杂芳基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基，( $\text{C}_{3-7}$ )杂环烷基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基-芳基-，杂芳基( $\text{C}_{3-7}$ )杂环烷基-，( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-，( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基-( $\text{C}_{1-6}$ )烷基-杂芳基-，( $\text{C}_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-，( $\text{C}_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-，( $\text{C}_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-，( $\text{C}_{3-7}$ )杂环烷基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基-杂芳基-，( $\text{C}_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-，( $\text{C}_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $\text{C}_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-，所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代；和

[0060] E, Q, Y, Z,  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 如前文所定义。

[0061] 在本发明化合物包含任选经取代的直链或支化的亚烷基链的情况下，其典型值包括亚甲基( $-\text{CH}_2-$ )，(甲基)亚甲基，亚乙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )，(乙基)亚甲基，(二甲基)-亚甲基，(甲基)亚乙基，亚丙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )，(丙基)亚甲基和(二甲基)亚乙基，这些链中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。适宜地，所述链是未经取代的，一取代的或二取代的。一般地，所述链是未经取代的或一取代的。在一种实施方式中，所述链是未经取代的。在又一实施方式中，所述链是一取代的。在又一实施方式中，所述链是二取代的。



[0062] 本发明化合物中可以存在的亚烷基链上的典型取代基的实例包括卤素, 氰基, 三氟甲基, 氧代, 羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基, 羧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基,  $C_{1-6}$ 烷基氨基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基,  $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基, 羧基, 苄氧基羰基, 四唑基, 氨基羰基,  $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基和二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基。

[0063] 本发明化合物中可以存在的亚烷基链上的适宜取代基的特定实例包括氟, 氰基, 三氟甲基, 羟基, 甲氧基, 羧基甲氧基, 氨基, 乙酰氨基, 羧基, 苄氧基羰基和四唑基。

[0064] 在第一实施方式中, E代表共价键, 其中基团Y直接连接至咪唑环。

[0065] 在第二实施方式中, E代表 $-S(O)_2-$ 或 $-N(R^4)-$ 。在该实施方式的第一方面中, E代表 $-S(O)_2-$ 。在该实施方式的第二方面中, E代表 $-N(R^4)-$ 。

[0066] 在第三实施方式中, E代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-4}$ 亚烷基链。在该实施方式的第一方面中, E代表任选经取代的亚甲基 ( $-CH_2-$ ) 连接部分。在该实施方式的第二方面中, E代表任选经取代的(甲基)亚甲基连接部分。在该实施方式的第三方面中, E代表任选经取代的(乙基)亚甲基连接部分。

[0067] 一般地, E代表共价键; 或E代表 $-N(R^4)-$ ; 或E代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-4}$ 亚烷基链。

[0068] 一般地, E代表 $-N(R^4)-$ ; 或E代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-4}$ 亚烷基链。

[0069] 适宜地, E代表共价键; 或E代表 $-N(R^4)-$ ; 或E代表亚甲基 ( $-CH_2-$ ), (甲基)亚甲基或(乙基)亚甲基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0070] 一般地, E代表 $-N(R^4)-$ ; 或E代表亚甲基 ( $-CH_2-$ ) 或(乙基)亚甲基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0071] 适当地, E代表 $-N(R^4)-$ , 或任选经取代的亚甲基。

[0072] 在E所代表的连接部分上的典型取代基的所选实例包括卤素, 三氟甲基, 氧代, 羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基, 羧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基,  $C_{1-6}$ 烷基氨基, 二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基,  $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基, 羧基, 苄氧基羰基和四唑基。

[0073] 在E所代表的连接部分上的典型取代基的所选实例包括氟, 三氟甲基, 氧代, 羟基, 甲氧基, 羧基甲氧基, 三氟甲氧基, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 乙酰氨基, 羧基, 苄氧基羰基和四唑基。

[0074] E的典型值包括 $-N(R^4)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH(OCH_2CO_2H)-$ ,  $-CH(NHCOCH_3)-$ ,  $-CH(CO_2$ 苄基) $-$ ,  $-CH(CH_3)-$ 和 $-CH(CH_2CH_3)-$ ; 或E可以代表共价键。

[0075] E的示例性值包括 $-CH_2-$ 和 $-C(O)-$ 。

[0076] E的适宜值包括 $-N(R^4)-$ 和 $-CH_2-$ 。在一种实施方式中, E代表 $-N(R^4)-$ 。在又一实施方式中, E代表 $-CH_2-$ 。

[0077] 在又一实施方式中, E代表 $-C(O)-$ 。

[0078] 在又一实施方式中, E代表 $-CH(OCH_3)-$ 。

[0079] 在额外的实施方式中, E代表 $-CH(CH_3)-$ 。在该实施方式的特别方面中, E代表的 $-CH(CH_3)-$ 连接部分呈(S)立体化学构型。

[0080] 在又一实施方式中, E代表 $-CH(CH_2CH_3)-$ 。

[0081] 在第一实施方式中, Q代表共价键, 其中基团Z直接连接至咪唑环。

[0082] 在第二实施方式中, Q代表 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NR^5)-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)$

$N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^5)-$  或  $-N(R^5)S(O)_2-$ 。在该实施方式的第一方面中, Q代表 $-O-$ 。在该实施方式的第二方面中, Q代表 $-S-$ 。在该实施方式的第三方面中, Q代表 $-S(O)-$ 。在该实施方式的第四方面中, Q代表 $-S(O)_2-$ 。在该实施方式的第五方面中, Q代表 $-S(O)N(R^5)-$ 。在该实施方式的第六方面中, Q代表 $-N(R^5)-$ 。在该实施方式的第七方面中, Q代表 $-C(O)N(R^5)-$ 。在该实施方式的第八方面中, Q代表 $-N(R^5)C(O)-$ 。在该实施方式的第九方面中, Q代表 $-S(O)_2N(R^5)-$ 。在该实施方式的第十方面中, Q代表 $-N(R^5)S(O)_2-$ 。

[0083] 在第三实施方式中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其任选地包含1、2或3个含杂原子的连接部分, 所述连接部分独立地选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^5)-$  和  $-N(R^5)S(O)_2-$ 。在该实施方式的第一方面中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链。在该实施方式的第二方面中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其包含1个含有杂原子的连接部分, 所述连接部分独立地选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^5)-$  和  $-N(R^5)S(O)_2-$ 。在该实施方式的第三方面中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其包含2个含有杂原子的连接部分, 所述连接部分独立地选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^5)-$  和  $-N(R^5)S(O)_2-$ 。在该实施方式的第四方面中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其包含3个含有杂原子的连接部分, 所述连接部分独立地选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^5)-$  和  $-N(R^5)S(O)_2-$ 。在该实施方式的第五方面中, Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其包含1、2或3个含杂原子的连接部分, 所述连接部分独立地选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$  和  $-N(R^5)C(O)-$ 。

[0084] 一般地, Q代表共价键; 或Q代表 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ; 或Q代表任选经取代的直链或支化的 $C_{1-6}$ 亚烷基链, 其任选地包含一个或两个含杂原子的连接部分, 所述连接部分选自 $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$  和  $-N(R^5)C(O)-$ 。

[0085] 在Q所代表的连接部分上的典型取代基的所选实例包括卤素, 氰基, 三氟甲基, 羟基,  $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基。

[0086] 在Q所代表的连接部分上的典型取代基的特定实例包括氟, 氰基, 三氟甲基, 羟基, 甲氧基和氨基。

[0087] 适宜地, Q代表共价键; 或Q代表 $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  或  $-N(R^5)-$ ; 或Q代表 $-CH_2-$ ,  $-CH(F)-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CH(CN)-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(CH_2OH)-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH(NH_2)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$ ,  $-CH(OH)CF_2-$ ,  $-CH(OCH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH(CH_3)O-$ ,  $-C(CH_3)_2O-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)O-$ ,  $-CH(CF_3)O-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-CH_2S(O)-$ ,  $-CH_2S(O)_2-$ ,  $-CH_2N(R^5)-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(OH)CH_2CH_2-$ ,  $-CH(OCH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CH_2OCH(F)-$ ,  $-CH_2OCF_2-$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)OCH_2-$ ,  $-CH_2OC(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2OCH_2-$ ,  $-CH_2SCH_2-$ ,  $-CH_2S(O)CH_2-$ ,  $-CH_2S(O)_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R^5)-$ ,  $-CH_2N(R^5)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R^5)C(O)-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R^5)C(O)-$ ,  $-CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2CF_2-$ ,  $-CH_2OCH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2OC(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2OCH_2C(O)N(R^5)-$  或  $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$ 。

[0088] 适当地, Q代表共价键; 或Q代表 $-CH_2-$ ,  $-CH(CN)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R^5)-$  或  $-CH_2OCH_2-$ 。

[0089] Q的特定值包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。在第一实施方式中,Q代表 $-\text{CH}_2-$ 。在第二实施方式中,Q代表 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 。在第三实施方式中,Q代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在第四实施方式中,Q代表 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 。在第五实施方式中,Q代表 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

[0090] 通常,Y代表 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、芳基或杂芳基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0091] 通常,Y代表芳基或杂芳基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0092] 在第一实施方式中,Y代表任选地取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基。在该实施方式的一个方面,Y代表未被取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基。在该实施方式的另一个方面,Y代表单取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基。在该实施方式的另一个方面,Y代表二取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基。

[0093] 在第二实施方式中,Y代表任选地取代的芳基。在该实施方式的一个方面,Y代表未被取代的芳基。在该实施方式的另一个方面,Y代表单取代的芳基。在该实施方式的另一个方面,Y代表二取代的芳基。

[0094] 在第三实施方式中,Y代表任选地取代的 $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基。在该实施方式的一个方面,Y代表未被取代的 $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基。在该实施方式的另一个方面,Y代表单取代的 $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基。在该实施方式的另一个方面,Y代表二取代的 $\text{C}_{3-7}$ 杂环烷基。

[0095] 在第四实施方式中,Y代表任选地取代的杂芳基。在该实施方式的一个方面,Y代表未被取代的杂芳基。在该实施方式的另一个方面,Y代表单取代的杂芳基。在该实施方式的另一个方面,Y代表二取代的杂芳基。

[0096] 适宜地,Y代表苯并环丁烯基,苯基,噻吩基,噻唑基或吡啶基,所述基团中任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0097] 适当地,Y代表苯基、噻吩基或噻唑基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0098] 适当地,Y代表苯基,其可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0099] 可以存在于部分Y上的任选取代基的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、三氟甲基、羟基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基、( $\text{C}_{1-6}$ )烷基磺酰氧基、氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基-氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ )烷基氨基、芳基氨基、 $\text{C}_{2-6}$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 $\text{C}_{2-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基羰基、 $\text{C}_{3-6}$ 杂环烷基羰基、羧基、 $\text{C}_{2-6}$ 烷氧基羰基、氨基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ )烷基-氨基羰基、氨基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $\text{C}_{1-6}$ )烷基氨基磺酰基。

[0100] 在部分Y上的可选取代基的典型实例包括 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0101] 在部分Y上的具体取代基的实例包括氟代、氯代、溴代、氰基、硝基、甲基、异丙基、三氟甲基、羟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、甲基磺酰氧基、氨基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、苯基氨基、乙酰基氨基、甲基-磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、环丙基羰基、氮杂环丁基羰基、吡咯烷基-羰基、哌啶基羰基、哌嗪基羰基、吗啉基羰基、羧基、甲氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0102] 在部分Y上的特别取代基的典型实例包括甲基。

[0103] Y的典型值包括苯并环丁烯基,苯基,氟苯基(包括2-氟苯基,3-氟苯基和4-氟苯

基), 氯苯基(包括2-氯-苯基, 3-氯苯基和4-氯苯基), 二氟苯基(包括2, 6-二氟-苯基), (氯)(氟)苯基(包括5-氯-2-氟苯基和2-氯-5-氟苯基), 二氯苯基(包括2, 5-二氯苯基和2, 6-二氯苯基), 甲基苯基(包括4-甲基苯基), 二甲基苯基(包括2, 5-二甲基苯基和2, 6-二甲基苯基), (三氟甲基)苯基[包括2-(三氟甲基)苯基], (氯)(三氟甲基)苯基[包括5-氯-2-(三氟甲基)苯基], (甲基)-(三氟甲基)苯基[包括2-甲基-5-(三氟甲基)苯基], 二(三氟-甲基)苯基[包括2, 5-二(三氟甲基)苯基], 甲氧基苯基(包括2-甲氧基苯基), (二氟甲氧基)苯基[包括2-(二氟甲氧基)苯基和3-(二氟甲氧基)苯基], (二氟甲氧基)(氟)苯基[包括2-(二氟-甲氧基)-5-氟苯基和2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基], (氯)(二氟-甲氧基)苯基[包括5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基和6-氯-2-(二氟甲氧基)苯基], (氰基)(二氟甲氧基)苯基[包括6-氰基-2-(二氟甲氧基)苯基], (三氟甲氧基)苯基[包括2-(三氟甲氧基)-苯基], 甲基磺酰基氧基苯基, (氨基)(氯)苯基(包括5-氨基-2-氯-苯基), 甲基噻吩基(包括3-甲基噻吩-2-基), 甲基噻唑基(包括2-甲基-1, 3-噻唑-4-基), (氯)(甲基)噻唑基(包括5-氯-2-甲基-1, 3-噻唑-4-基), 二甲基噻唑基(包括2, 4-二甲基-1, 3-噻唑-5-基)和吡啶基(包括吡啶-3-基和吡啶-4-基)。

[0104] Y的所选含义包括二氯苯基, 二甲基苯基, (二氟甲氧基)-苯基, (二氟甲氧基)(氟)苯基, 甲基磺酰基氧基苯基, 甲基噻吩基和二甲基噻唑基。

[0105] 在一种实施方式中, Y代表2, 5-二氯苯基。

[0106] 在又一实施方式中, Y代表2, 5-二甲基苯基。

[0107] 在一个特定实施方式中, Y代表2-(二氟甲氧基)苯基。

[0108] 在又一实施方式中, Y代表(二氟甲氧基)(氟)苯基。

[0109] 在又一实施方式中, Y代表3-甲基噻吩-2-基。

[0110] 在又一实施方式中, Y代表2, 4-二甲基-1, 3-噻唑-5-基。

[0111] 在一种实施方式中, Z代表氢。

[0112] 在又一实施方式中, Z不是氢。

[0113] 在所选实施方式中, Z代表氢;或Z代表 $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{3-7}$ 环烷基, 芳基,  $C_{3-7}$ 杂环烷基,  $C_{3-7}$ 杂环烯基或杂芳基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;或Z代表 $-Z^1-Z^2$ 或 $-Z^1-C(O)-Z^2$ , 所述部分中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0114] 在又一实施方式中, Z代表 $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{3-7}$ 环烷基, 芳基,  $C_{3-7}$ 杂环烷基,  $C_{3-7}$ 杂环烯基或杂芳基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;或Z代表 $-Z^1-Z^2$ 或 $-Z^1-C(O)-Z^2$ , 所述部分中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0115] 适宜地, Z代表氢;或Z代表 $C_{1-6}$ 烷基, 芳基或杂芳基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;或Z代表 $-Z^1-Z^2$ , 该部分可以任选被一个或多个取代基取代。

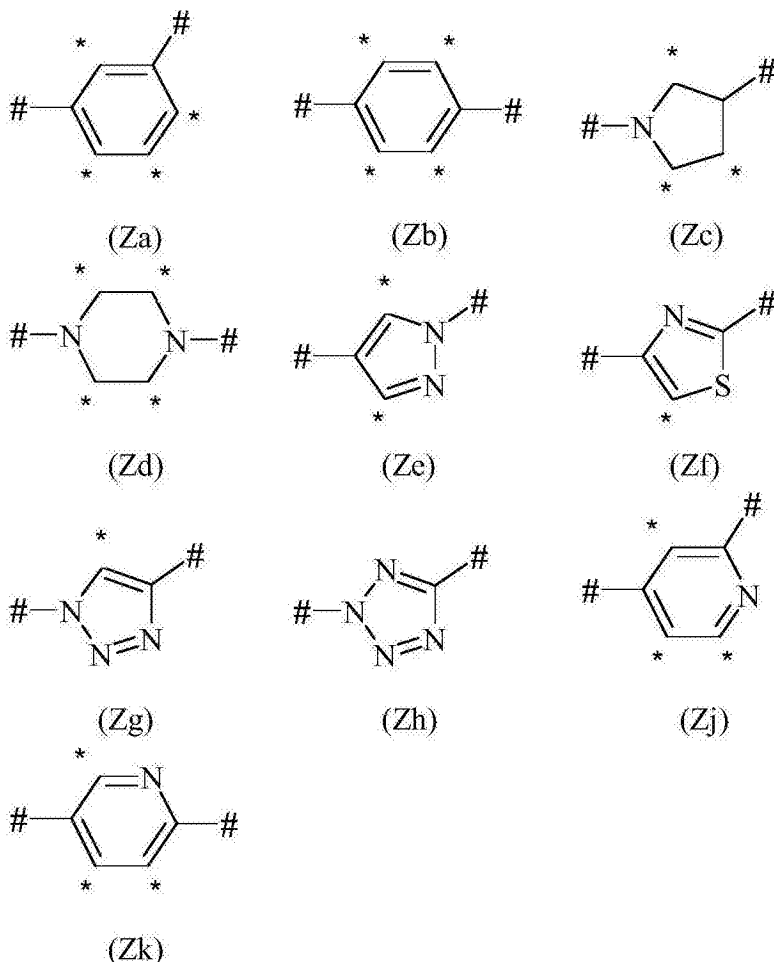
[0116] 示例性地, Z代表杂芳基, 所述基团可以任选被一个或多个取代基取代。

[0117] 一般地, Z代表氢, 氟或三氟甲基;或Z代表甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 苯基, 四氢呋喃基, 吡咯烷基, 吡啶基, 四氢吡喃基, 哌啶基, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基, 吗啉基, 氮杂环辛烷基, 噻唑基, 咪唑基, 四氢咪唑基, 吡唑基, 4, 5, 6, 7-四氢吡唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, [1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]-噻唑基, 四唑基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 酞嗪基, 嘧啶基或吡嗪基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;或Z代表-

$Z^1-Z^2$ 或 $-Z^1-C(O)-Z^2$ ,所述部分中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0118] 适当地,  $Z$ 代表苯基,所述基团可以任选被一个或多个取代基取代。

[0119] 部分 $Z^1$ 代表衍生自芳基、 $C_3-7$ 杂环-烷基或杂芳基的二价残基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。一般地,部分 $Z^1$ 代表衍生自苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡唑基、噁唑基、三唑基、四唑基或吡啶基的二价残基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。部分 $Z^1$ 的典型值包括式(Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj)和(Zk)基团:



[0121] 其中

[0122] 符号#代表部分 $Z^1$ 与分子其余部分的连接点;和

[0123] 星号(\*)代表可取代基的连接位置。

[0124] 部分 $Z^1$ 的特定值包括如上文所述的式(Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh)和(Zj)基团。

[0125] 部分 $Z^2$ 代表芳基, $C_3-7$ 杂环烷基, $C_3-7$ 杂环烯基或杂芳基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。一般地, $Z^2$ 代表苯基,吡咯烷基,噁唑烷基,咪唑烷基,吗啉基,咪唑啉基,噻唑基,咪唑基,四唑基或吡啶基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0126] 在部分 $Z$ 、 $Z^1$ 或 $Z^2$ 上可以存在的任选取代基的实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素,氰基,硝基, $C_1-6$ 烷基,三氟甲基,氧代,羟基,羧基( $C_1-6$ )烷基, $C_1-6$ 烷氧基,二氟-甲

氧基,三氟甲氧基, $C_{1-3}$ 亚烷基二氧基, $C_{1-6}$ 烷基硫基, $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基,氨基, $C_{1-6}$ 烷基氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基,甲酰基, $C_{2-6}$ 烷基羰基,羧基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基,氨基羰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基-羰基,氨基磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基磺酰基,氨基羰基氨基和胼基羰基。

[0127] 在部分 $Z$ 、 $Z^1$ 或 $Z^2$ 上的特定取代基的实例包括氟,氯,溴,氰基,硝基,甲基,乙基,异丙基,三氟甲基,氧代,羟基,羟基甲基,甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,亚甲二氧基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,氨基,甲基氨基,叔丁基氨基,二甲基氨基,二甲基氨基甲基,二甲基氨基乙基,乙酰氨基,甲磺酰基-氨基,甲酰基,乙酰基,羧基,甲氧羰基,叔丁氧基羰基,氨基羰基,甲基氨基羰基,二甲基氨基羰基,氨基磺酰基,甲基氨基磺酰基,二甲基氨基磺酰基,氨基羰基氨基和胼基羰基。

[0128]  $Z^2$ 的典型值包括苯基,羟基苯基,氧代吡咯烷基,二氧代-吡咯烷基,(羟基)(氧代)吡咯烷基,(氨基)(氧代)吡咯烷基,(氧代)噁唑烷基,氧代咪唑烷基,吗啉基,咪唑啉基,甲基噻唑基,甲酰基噻唑基,咪唑基,四唑基和吡啶基。

[0129]  $Z^2$ 的所选含义包括氧代吡咯烷基和(氧代)噁唑烷基。在一种实施方式中, $Z^2$ 代表氧代吡咯烷基。在又一实施方式中, $Z^2$ 代表(氧代)噁唑烷基。

[0130]  $Z$ 的典型值包括氢,氟,三氟甲基,甲基,乙基,正丙基,异丙基,异丁基,叔丁基,环丙基,环戊基,环己基,氧代-环己基,苯基,溴苯基,氰基苯基,硝基苯基,甲氧基苯基,二氟-甲氧基苯基,三氟甲氧基苯基,亚甲二氧基苯基,甲基磺酰基苯基,二甲基氨基苯基,乙酰氨基苯基,甲基磺酰基氨基苯基,羧基苯基,氨基羰基苯基,甲基氨基羰基苯基,二甲基氨基羰基苯基,氨基羰基氨基苯基,四氢呋喃基,氧代吡咯烷基,二甲基氨基-吡咯烷基,叔丁氧基羰基吡咯烷基,吡啶基,四氢吡喃基,哌啶基,乙基哌啶基,叔丁氧基羰基哌啶基,氨基羰基哌啶基,2-氧代-3,4-二氢喹啉基,吗啉基,氮杂环辛烷基,氧代噻唑啉基,呋喃基,羟基甲基呋喃基,噻吩基,甲基吡唑基,二甲基吡唑基,4,5,6,7-四氢吡唑基,苯并噁唑基,甲基异噁唑基,二甲基异噁唑基,甲基噻唑基,氨基噻唑基,苯并噻唑基,甲基苯并噻唑基,氨基苯并噻唑基,咪唑基,甲基咪唑基,甲基-苯并咪唑基,二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基,二甲基氨基乙基四唑基,吡啶基,氟吡啶基,氯吡啶基,氰基吡啶基,甲基吡啶基,(氰基)-(甲基)吡啶基,三氟甲基吡啶基,氧代吡啶基,甲氧基吡啶基,甲基-磺酰基吡啶基,二甲基氨基甲基吡啶基,乙酰氨基吡啶基,羧基-吡啶基,甲氧羰基吡啶基,氨基羰基吡啶基,(氨基羰基)(氟)-吡啶基,甲基氨基羰基吡啶基,二甲基氨基羰基吡啶基,胼基-羰基吡啶基,喹啉基,异喹啉基,(甲基)(氧代)酞嗪基,嘧啶基,吡嗪基,氧代吡咯烷基苯基,二氧代吡咯烷基苯基,(羟基)(氧代)吡咯烷基-苯基,(氨基)(氧代)吡咯烷基苯基,(氧代)噁唑烷基苯基,氧代咪唑烷基-苯基,咪唑啉基苯基,甲基噻唑基苯基,甲酰基噻唑基苯基,咪唑基-苯基,四唑基苯基,苯基吡咯烷基,羟基苯基哌嗪基,(甲基)-(苯基)吡唑基,氧代咪唑烷基噻唑基,羟基苯基三唑基,吗啉基-四唑基,氧代吡咯烷基吡啶基,(氧代)噁唑烷基吡啶基,氧代咪唑烷基-吡啶基,吡啶基噻唑基,吡啶基四唑基和吗啉基羰基苯基。

[0131]  $Z$ 的特别值包括氢,甲基,苯基,甲磺酰基苯基,吡啶基,甲磺酰基吡啶基,氧代吡咯烷基苯基,(羟基)(氧代)吡咯烷基-苯基和(氧代)噁唑烷基苯基。在第一实施方式中, $Z$ 代表氢。在第二实施方式中, $Z$ 代表甲基。在第三实施方式中, $Z$ 代表苯基。在第四实施方式中, $Z$ 代

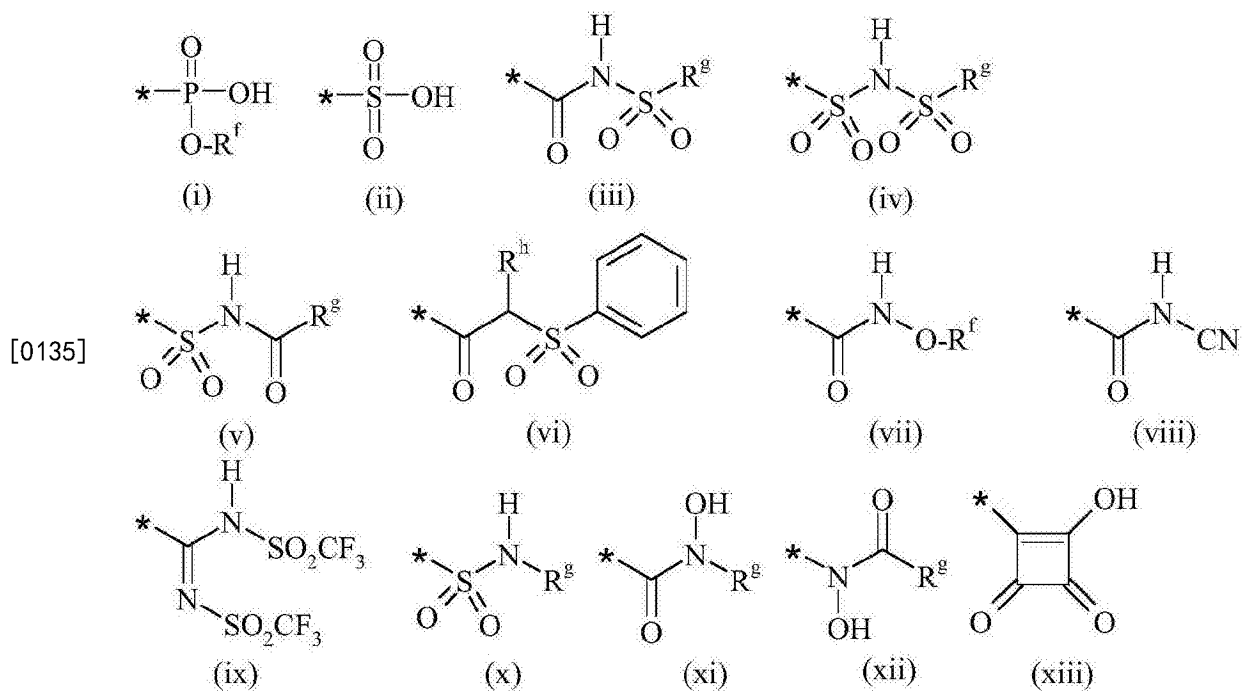
表甲磺酰基苯基。在该实施方式的一个方面中,Z代表3-(甲磺酰基)苯基。在该实施方式的又一方面中,Z代表4-(甲磺酰基)苯基。在第五实施方式中,Z代表吡啶基。在该实施方式的一个方面中,Z代表吡啶-4-基。在第六实施方式中,Z代表氧代吡咯烷基苯基。在该实施方式的一个方面中,Z代表3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基。在第七实施方式中,Z代表(羟基)(氧代)吡咯烷基苯基。在该实施方式的一个方面中,Z代表3-(3-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基。在该实施方式的又一方面中,Z代表3-(4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基。在第八实施方式中,Z代表(氧代)噁唑烷基苯基。在该实施方式的一个方面中,Z代表3-(2-氧代-噁唑烷基-3-基)苯基。在第九实施方式中,Z代表甲磺酰基吡啶基。

[0132] 适当地, $R^1$ 、 $R^2$ 或 $R^3$ 独立地代表氢、卤素、氰基、三氟甲基或 $-CO_2R^d$ ;或 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烯基、杂芳基、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-芳基-、杂芳基-( $C_{3-7}$ )杂环烷基-、( $C_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-、所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

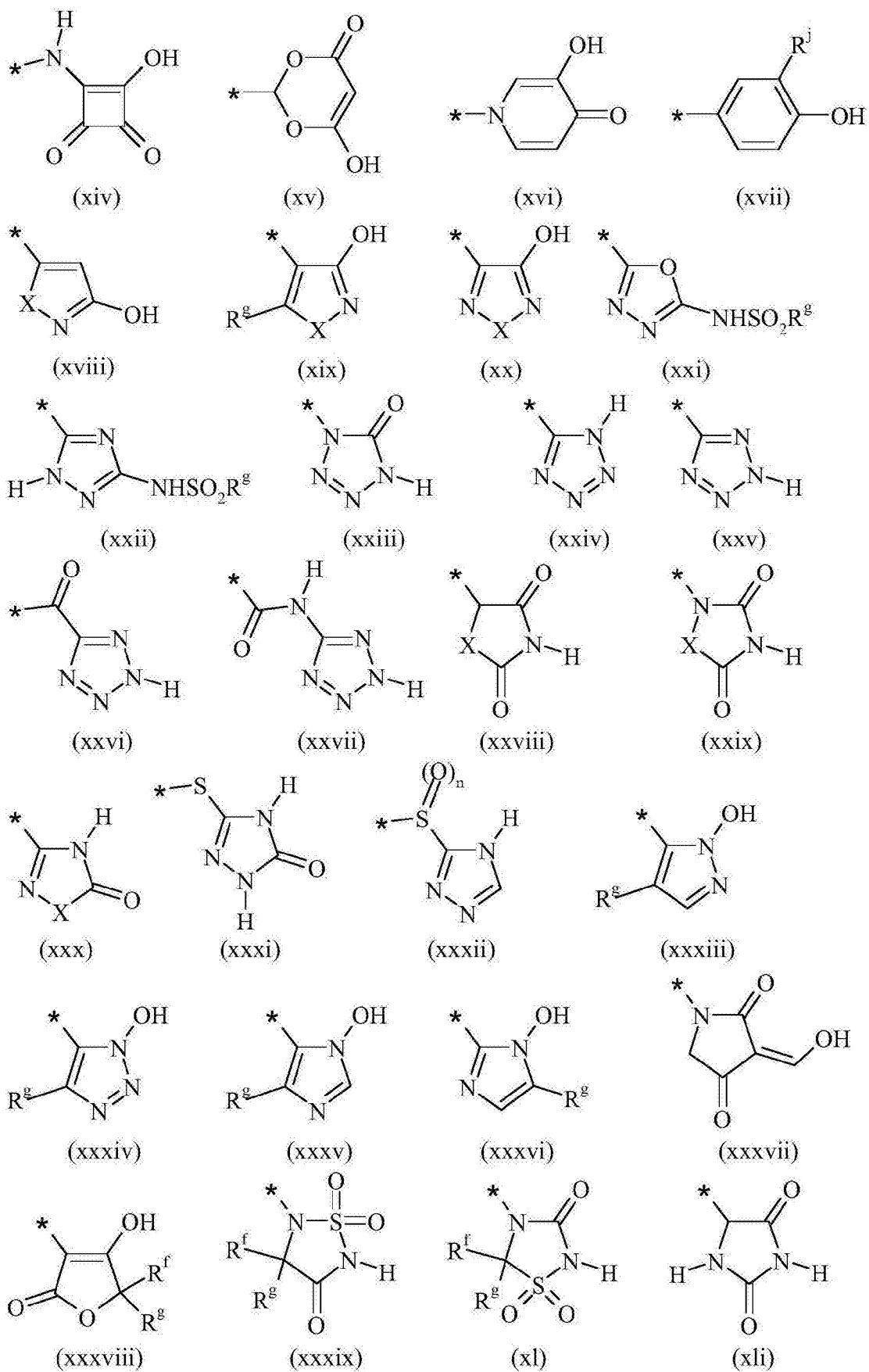
[0133] 在 $R^1$ 、 $R^2$ 或 $R^3$ 上可以存在的任选取代基的实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素,卤代( $C_{1-6}$ )烷基,氰基,氰基( $C_{1-6}$ )烷基,硝基,硝基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷基,二氟甲基,三氟甲基,二氟乙基,三氟乙基, $C_{2-6}$ 烯基,羟基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,羧基( $C_{3-7}$ )环烷基氧基, $C_{1-3}$ 亚烷基二氧基, $C_{1-6}$ 烷氧基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷硫基, $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基-磺酰基,( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基( $C_{1-6}$ )烷基,氧代,氨基,氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷基氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,( $C_{1-6}$ )烷氧基氨基,( $C_{1-6}$ )烷氧基( $C_{1-6}$ )烷基-氨基,[( $C_{1-6}$ )烷氧基](羟基)( $C_{1-6}$ )烷基氨基,[( $C_{1-6}$ )烷硫基](羟基)( $C_{1-6}$ )烷基-氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羟基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,N-[二( $C_{1-6}$ )烷基氨基( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羟基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基-( $C_{3-7}$ )环烷基氨基,(羟基)[( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,氧代( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,( $C_{1-6}$ )烷基杂芳基氨基,杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,( $C_{1-6}$ )烷基杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基-氨基, $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{2-6}$ )烷基羰基]氨基,( $C_{2-6}$ )烷基-羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{3-6}$ 烯基羰基氨基,二[( $C_{3-6}$ )烯基羰基]氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{3-7}$ )环烷基羰基]氨基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基氨基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基( $C_{1-6}$ )烷基氨基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基-氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基]氨基,二[( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基]氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羧基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,羧基( $C_{3-7}$ )环烷基氨基,羧基-( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,甲酰基, $C_{2-6}$ 烷基羰基,( $C_{3-7}$ )环烷基羰基,苯基羰基,( $C_{2-6}$ )烷基羰氧基( $C_{1-6}$ )烷基,羧基,羧基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基( $C_{1-6}$ )烷基,吗啉基( $C_{1-6}$ )烷氧羰基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基亚甲基,羧酸电子等排体或前药部分 $\Omega$ ,-( $C_{1-6}$ )烷基- $\Omega$ ,氨基羰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基氨基-羰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基羰基,氨基羰基( $C_{1-6}$ )烷基,氨基磺酰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基磺酰基,( $C_{1-6}$ )烷基亚砷亚胺基和[( $C_{1-6}$ )烷基][N-( $C_{1-6}$ )烷基]-亚砷亚胺基(sulphoximiny)。

[0134] 表述“羧酸电子等排体或前药部分”是指在结构上不同于羧酸部分的任何官能团,所述官能团将被生物系统识别为类似于羧酸部分且因而能够模仿羧酸部分,或可在体内被生物系统容易地转化成羧酸部分。N.A.Meanwell在J.Med.Chem.,2011,54,2529-2591(参见

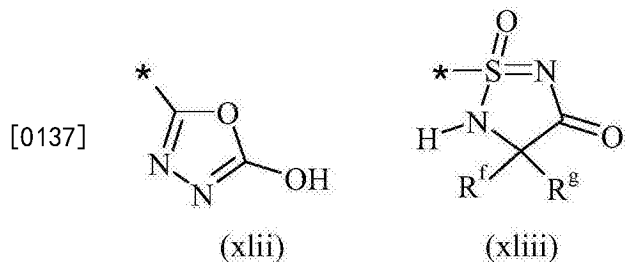
尤其是图25和26)中呈现了关于一些常见羧酸电子等排体的概要。N Pemberton等人在ACS Med.Chem.Lett., 2012, 3, 574-578中描述了一种替代性的羧酸电子等排体。由Ω代表的合适羧酸电子等排体或前药部分的典型实例包括式(i)至(xliii)的官能团:







[0136]



[0138] 其中

[0139] 星号(\*)代表与所述分子的剩余部分的连接点;

[0140] n是0,1或2;

[0141] X代表氧或硫;

[0142] R<sup>f</sup>代表氢,C<sub>1-6</sub>烷基或-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;

[0143] R<sup>g</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>,-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

[0144] R<sup>h</sup>代表氢,氰基或-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>,其中R<sup>d</sup>如前文所定义;和

[0145] R<sup>j</sup>代表氢或卤素。

[0146] 在一种实施方式中,n是0。在又一实施方式中,n是1。在又一实施方式中,n是2。

[0147] 在一种实施方式中,X代表氧。在又一实施方式中,X代表硫。

[0148] 在一种实施方式中,R<sup>f</sup>代表氢。在又一实施方式中,R<sup>f</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基,特别是甲基。在又一实施方式中,R<sup>f</sup>是-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH。

[0149] 在一种实施方式中,R<sup>g</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基,特别是甲基。在又一实施方式中,R<sup>g</sup>代表三氟甲基,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>,-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。在该实施方式的第一方面中,R<sup>g</sup>代表三氟甲基。在该实施方式的第二方面中,R<sup>g</sup>代表-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F。在该实施方式的第三方面中,R<sup>g</sup>代表-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>。在该实施方式的第四方面中,R<sup>g</sup>代表-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。在该实施方式的第五方面中,R<sup>g</sup>代表-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0150] 在一种实施方式中,R<sup>h</sup>是氢。在又一实施方式中,R<sup>h</sup>代表氰基。在又一实施方式中,R<sup>h</sup>代表-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>,特别是甲氧羰基。

[0151] 在一种实施方式中,R<sup>j</sup>代表氢。在又一实施方式中,R<sup>j</sup>代表卤素,特别是氯。

[0152] 在所选实施方式中,Ω代表四唑基,特别是如上文所述的式(xxiv)或(xxv)的C-连接的四唑基部分,尤其是如上文所述的式(xxiv)基团。

[0153] 在又一实施方式中,Ω代表C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基羰基,也即如上文所述的式(iii)部分,其中R<sup>g</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基。

[0154] 在又一实施方式中,Ω代表C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基,也即如上文所述的式(x)部分,其中R<sup>g</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基。

[0155] 在又一实施方式中,Ω代表(C<sub>1-6</sub>)烷基羰基氨基磺酰基,也即如上文所述的式(v)部分,其中R<sup>g</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基。

[0156] 在R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>上的特定取代基的实例包括氟,氯,溴,氟甲基,氟异丙基,氰基,氰基乙基,硝基,硝基甲基,甲基,乙基,异丙基,异丁基,叔丁基,二氟甲基,三氟甲基,二氟乙基,三氟乙基,乙烯基,羟基,羟基甲基,羟基异丙基,甲氧基,异丙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,羧基环丁基氧基,亚甲基-二氧基,亚乙基二氧基,甲氧基甲基,甲氧基乙基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,甲基磺酰基乙基,氧代,氨基,氨基甲基,氨基异丙基,

甲基氨基,乙基氨基,二甲基氨基,羟基乙基氨基,羟基丙基氨基,(羟基)(甲基)丙基氨基,甲氧基氨基,甲氧基乙基氨基,(羟基)-(甲氧基)(甲基)丙基氨基,(羟基)(甲硫基)丁基氨基,N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基,二甲基氨基乙基氨基,(二甲基氨基)(甲基)丙基氨基,N-(二甲基氨基乙基)-N-(羟基乙基)氨基,羟基甲基环戊基氨基,羟基环丁基甲基氨基,(环丙基)(羟基)丙基氨基,吗啉基乙基-氨基,氧代吡咯烷基甲基氨基,乙基噁二唑基氨基,甲基噁二唑基氨基,噁唑基甲基氨基,噁唑基乙基氨基,嘧啶基甲基氨基,甲基吡唑基-甲基氨基,乙酰氨基,N-乙酰基-N-甲基氨基,N-异丙基羰基-N-甲基-氨基,乙酰氨基甲基,乙烯基羰基氨基,二(乙烯基羰基)氨基,N-环丙基羰基-N-甲基氨基,甲氧羰基氨基,乙氧基羰基氨基,叔丁氧基羰基氨基,甲氧羰基乙基氨基,乙基氨基羰基氨基,丁基氨基羰基氨基,甲基磺酰基氨基,N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基,二(甲磺酰基)氨基,N-(羧甲基)-N-甲基氨基,N-(羧乙基)-N-甲基氨基,羧基环戊基氨基,羧基环丙基甲基氨基,甲酰基,乙酰基,异丙基羰基,环丁基羰基,苯基羰基,乙酰氧基异丙基,羧基,羧甲基,羧乙基,甲氧羰基,乙氧基羰基,正丁氧基羰基,叔丁氧基羰基,甲氧羰基甲基,乙氧基羰基甲基,乙氧基羰基乙基,吗啉基乙氧基羰基,乙氧基羰基亚甲基,甲基磺酰基氨基-羰基,乙酰氨基磺酰基,甲氧基氨基羰基,四唑基,四唑基甲基,羟基噁二唑基,氨基羰基,甲基氨基羰基,羟基乙基氨基羰基,二甲基氨基羰基,氨基羰基甲基,氨基磺酰基,甲基氨基磺酰基,二甲基氨基磺酰基,甲基亚砷亚胺基和(甲基)(N-甲基)亚砷亚胺基。

[0157] 典型地, $R^1$ 代表氢、卤素、氰基或 $-CO_2R^d$ ;或 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烯基、杂芳基、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-芳基-、杂芳基-( $C_{3-7}$ )杂环烷基-、( $C_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0158] 典型地, $R^1$ 代表卤素、氰基或 $-CO_2R^d$ ;或 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烯基、杂芳基、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-芳基-、杂芳基-( $C_{3-7}$ )杂环烷基-、( $C_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0159] 一般地, $R^1$ 代表卤素或氰基;或 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烯基、杂芳基、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-芳基-、杂芳基-( $C_{3-7}$ )杂环烷基-、( $C_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0160] 在第一实施方式中, $R^1$ 代表氢。

[0161] 在第二实施方式中, $R^1$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中, $R^1$ 代表溴。在该实施方式的又一方面中, $R^1$ 代表氯。

[0162] 在第三实施方式中, $R^1$ 代表氰基。

[0163] 在第四实施方式中,  $R^1$ 代表 $-CO_2R^d$ 。

[0164] 在第五实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的乙基。

[0165] 在第六实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $C_{2-6}$ 炔基。在该实施方式的一个方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的丁炔基。

[0166] 在第七实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的芳基。在该实施方式的一个方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的苯基。

[0167] 在第八实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 杂环烷基。

[0168] 在第九实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 杂环烯基。

[0169] 在第十实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的杂芳基。在该实施方式的所选方面中,  $R^1$ 代表苯并咪唑基, 噻吩基, 吡啶基, 吡唑基, 咪唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡啶基, 喹啉基, 哒嗪基, 嘧啶基或吡嗪基, 所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0170] 在第十一实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $(C_{3-7})$ -杂环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基-芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吡咯烷基甲基苯基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的哌嗪基甲基苯基-。

[0171] 在第十二实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的杂芳基 $(C_{3-7})$ -杂环烷基-。在该实施方式的一个方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吡啶基哌嗪基-。

[0172] 在第十三实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $(C_{3-7})$ 环烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环己基吡唑基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环己基吡啶基-。在该实施方式的第三方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环丙基嘧啶基-。在该实施方式的第四方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环丁基嘧啶基-。在该实施方式的第五方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环戊基嘧啶基-。在该实施方式的第六方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环己基嘧啶基-。在该实施方式的第七方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的环己基-吡嗪基-。

[0173] 在第十四实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $(C_{4-7})$ -环烯基-杂芳基-。

[0174] 在第十五实施方式中,  $R^1$ 代表任选经取代的 $(C_{3-7})$ -杂环烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吡咯烷基吡啶基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的四氢吡喃基吡啶基-。在该实施方式的第三方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的哌啶基吡啶基-。在该实施方式的第四方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的哌嗪基吡啶基-。在该实施方式的第五方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吗啉基吡啶基-。在该实施方式的第六方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的硫吗啉基-吡啶基-。在该实施方式的第七方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的二氮杂环庚烷基吡啶基-。在该实施方式的第八方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的氧杂环丁烷基嘧啶基-。在该实施方式的第九方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的氮杂环丁烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的四氢咪唑基嘧啶基-。在该实施方式的第十一方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吡咯烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十二方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的四氢吡喃基-嘧啶基-。在该实施方式的第十三方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的哌啶基嘧啶基-。在该实施方式的第十四方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的哌嗪基嘧啶基-。在该实施方式的第十五方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的吗啉基嘧啶基-。在该实施方式的第十六方面中,  $R^1$ 代表任选经取代的硫吗啉基-嘧啶基-。在该实施方式的第十七方面中,  $R^1$ 代表任选经取代

的氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十八方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的氧杂氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十九方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的二氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第二十方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的硫杂二氮杂环庚烷基-嘧啶基-。在该实施方式的第二十一方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的氧杂环丁烷基吡嗪基-。在该实施方式的第二十二方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的哌啶基吡嗪基-。

[0175] 在第十六实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)-杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的吗啉基甲基噁吩基-。在该实施方式的第二方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的吗啉基乙基吡唑基-。

[0176] 在第十七实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)-杂环烯基-杂芳基-。

[0177] 在第十八实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)-杂二环烷基-杂芳基-。

[0178] 在第十九实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)-螺杂环烷基-杂芳基-。

[0179] 在第二十实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-杂芳基-。在该实施方式的一个方面中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的环己基甲基嘧啶基-。

[0180] 在第二十一实施方式中, R<sup>1</sup>代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)-二环烷基-杂芳基-。

[0181] 适当地, R<sup>1</sup>代表氢, 氯, 溴, 氰基或-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; 或乙基, 丁炔基, 苯基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 1,2,3,6-四氢吡啶基, 苯并咪唑基, 噁吩基, 吡啶基, 吡唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡啶基, 喹啉基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯烷基甲基苯基, 哌嗪基甲基苯基, 吡啶基哌嗪基, 环己基-吡唑基, 环己基吡啶基, 环丙基嘧啶基, 环丁基嘧啶基, 环戊基嘧啶基, 环己基嘧啶基, 环己基吡嗪基, 环己基甲基-嘧啶基, 环己烯基吡啶基, 环己烯基嘧啶基, 二环[3.1.0]己基-吡啶基, 二环[3.1.0]己基嘧啶基, 二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 二环[2.2.2]辛烷基嘧啶基, 吡咯烷基吡啶基, 四氢吡喃基吡啶基, 哌啶基吡啶基, 哌嗪基吡啶基, 吗啉基吡啶基, 硫吗啉基-吡啶基, 二氮杂环庚烷基吡啶基, 氧杂环丁烷基嘧啶基, 氮杂环丁烷基嘧啶基, 四氢咪唑基嘧啶基, 吡咯烷基嘧啶基, 四氢吡喃基嘧啶基, 哌啶基嘧啶基, 哌嗪基嘧啶基, 六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]-吡嗪基嘧啶基, 吗啉基嘧啶基, 硫吗啉基嘧啶基, 氮杂环庚烷基-嘧啶基, 氧杂氮杂环庚烷基嘧啶基, 二氮杂环庚烷基嘧啶基, 硫杂二氮杂环庚烷基嘧啶基, 氧杂环丁烷基吡嗪基, 哌啶基吡嗪基, 吗啉基甲基噁吩基, 吗啉基乙基-吡唑基, 3-氮杂二环[3.1.0]己基吡啶基, 3-氮杂二环[3.1.0]己基哒嗪基, 3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, 2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基嘧啶基, 3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基吡啶基, 3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基嘧啶基, 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基嘧啶基, 3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基嘧啶基, 5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基, 5-氮杂螺-[2.4]庚烷基嘧啶基, 2-氮杂螺[3.3]庚烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]-庚烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]-壬烷基嘧啶基, 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基嘧啶基或2,4,8-三氮杂螺[4.5]-癸基嘧啶基, 所述基团中任意个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0182] 在R<sup>1</sup>上的可选项取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自卤素, 卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基, 氰基, 氰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 硝基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷基, 三氟甲基, 三氟乙基, C<sub>2-6</sub>烯基, 羟基, 羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 三氟乙氧基, 羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基氧基, C<sub>1-6</sub>烷硫基, C<sub>1-6</sub>烷基

磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 氧代, 氨基, 氨基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基, (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>) 烷基]-N-[羟基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基]氨基, (C<sub>2-6</sub>) 烷基羰基氨基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>) 烷基]-N-[(C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基]氨基, 二[(C<sub>1-6</sub>) 烷基-磺酰基]氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>) 烷基]-N-[羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基]氨基, 羧基 (C<sub>3-7</sub>) 环烷基-氨基, 羧基 (C<sub>3-7</sub>) 环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub> 烷基羰基, (C<sub>2-6</sub>) 烷基-羰氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 羧基, 羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 吗啉基 (C<sub>1-6</sub>) 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基-亚甲基, 如本文所定义的羧酸电子等排体或前药部分  $\Omega$ , -(C<sub>1-6</sub>) 烷基- $\Omega$ , 氨基羰基, 氨基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基亚砷亚胺基和 [(C<sub>1-6</sub>) 烷基] [N-(C<sub>1-6</sub>) 烷基] 亚砷亚胺基。

[0183] 在R<sup>1</sup>上的特定取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自氟, 氯, 氟甲基, 氟异丙基, 氰基, 氰基乙基, 硝基甲基, 甲基, 乙基, 异丙基, 三氟甲基, 三氟乙基, 乙烯基, 羟基, 羟基甲基, 羟基异丙基, 甲氧基, 异丙氧基, 三氟-乙氧基, 羧基环丁基氧基, 甲硫基, 甲磺酰基, 甲基磺酰基乙基, 氧代, 氨基, 氨基甲基, 氨基异丙基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 甲氧基乙基氨基, N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基, 乙酰氨基甲基, 甲基磺酰基氨基, N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基, 二(甲磺酰基)氨基, N-(羧乙基)-N-(甲基)氨基, 羧基环戊基氨基, 羧基环丙基甲基氨基, 甲酰基, 乙酰基, 乙酰氧基异丙基, 羧基, 羧甲基, 羧乙基, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 正-丁氧羰基, 叔丁氧羰基, 甲氧羰基甲基, 乙氧基-羰基甲基, 乙氧羰基乙基, 吗啉基乙氧羰基, 乙氧羰基-亚甲基, 甲基磺酰基氨基羰基, 乙酰氨基磺酰基, 甲氧基氨基-羰基, 四唑基, 四唑基甲基, 羟基噁二唑基, 氨基羰基, 氨基-磺酰基, 甲基亚砷亚胺基和(甲基) (N-甲基) 亚砷亚胺基。

[0184] 在特别的实施方式中, R<sup>1</sup>是被羟基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基取代的。在该实施方式的一个方面中, R<sup>1</sup>是被羟基异丙基、特别是2-羟基丙-2-基取代的。

[0185] R<sup>1</sup>的所选含义包括氢, 氯, 溴, 氰基, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, 甲氧羰基乙基, 乙氧羰基乙基, 羟基丁炔基, 氯苯基, 羟基苯基, 甲磺酰基苯基, 氨基甲基苯基, 氨基异丙基苯基, 乙酰氨基甲基苯基, 乙酰基苯基, 甲氧羰基苯基, 氨基羰基苯基, 氨基磺酰基苯基, 乙酰氨基磺酰基苯基, (甲氧羰基) (甲基)-吡咯烷基, 氧代哌啶基, 乙氧羰基哌啶基, 甲磺酰基哌啶基, 吗啉基, 甲磺酰基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶基, 乙酰基-1, 2, 3, 6-四氢-吡啶基, 叔丁氧羰基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶基, 甲氧羰基甲基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶基, 苯并呋喃基, 噁吩基, 吡啶基, 吡啶基, 二甲基吡啶基, (甲基) [N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基]吡啶基, 甲基吡啶基, 二甲基异噁唑基, 羟基异丙基噁唑基, 甲基咪唑基, 二甲基咪唑基, 吡啶基, 氟吡啶基, 氰基吡啶基, 甲基吡啶基, (氰基) (甲基) 吡啶基, 二甲基吡啶基, 三氟甲基吡啶基, 乙烯基吡啶基, 羟基异丙基吡啶基, 甲氧基吡啶基, (甲氧基) (甲基) 吡啶基, 异丙氧基-吡啶基, 三氟乙氧基吡啶基, (甲基) (三氟乙氧基) 吡啶基, 甲磺酰基-吡啶基, 氧代吡啶基, (甲基) (氧代) 吡啶基, (二甲基) (氧代) 吡啶基, 氨基-吡啶基, 甲基氨基吡啶基, 二甲基氨基吡啶基, 甲氧基乙基氨基吡啶基, N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基吡啶基, 甲磺酰基氨基吡啶基, [二(甲磺酰基)氨基]吡啶基, 羧基吡啶基, 喹啉基, 羟基吡啶基, 噁唑基, 氟异丙基噁唑基, 羟基异丙基噁唑基, 甲氧基-噁唑基, 羧基环丁基氧基噁唑基, 甲硫基噁唑基, 甲磺酰基-噁唑基, 氧代噁唑基, 氨基噁唑基, 二甲基氨基噁唑基, 甲氧基乙基氨基噁唑基, N-(羧乙基)-N-(甲基)氨基噁唑基, 羧基环戊基氨基噁唑基, 羧基环丙基甲基氨基噁唑基, 乙酰氧基异丙基噁唑基, 乙氧羰基乙基噁唑基, 羟基吡啶基, 羟基异丙基吡啶基, 吡咯烷基甲基苯基, 哌啶基甲基苯基, 吡啶基哌

嗉基,羧基环己基吡啶基,羧基环己基吡啶基,氟甲基环丙基嘧啶基,乙酰氨基甲基环丙基嘧啶基,羟基环丁基嘧啶基,羧基环戊基嘧啶基,羧基环己基-嘧啶基,(羧基)(甲基)环己基嘧啶基,(羧基)(羟基)环己基-嘧啶基,羧甲基环己基嘧啶基,乙氧基羰基环己基-嘧啶基,(甲氧基羰基)(甲基)环己基嘧啶基,(乙氧基羰基)-(甲基)环己基嘧啶基,羧基环己基吡嗪基,羧基环己基甲基-嘧啶基,羧基环己烯基吡啶基,羧基环己烯基嘧啶基,乙氧基羰基环己烯基嘧啶基,羧基二环[3.1.0]己基吡啶基,羧基二环[3.1.0]己基嘧啶基,乙氧基羰基二环[3.1.0]己基-嘧啶基,羧基二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基,羧基二环[2.2.2]辛烷基-嘧啶基,吡咯烷基吡啶基,羟基吡咯烷基吡啶基,羟基四氢吡喃基吡啶基,哌啶基吡啶基,乙酰基哌啶基吡啶基,(羧基)(甲基)哌啶基吡啶基,[羧基)(甲基)哌啶基](氟)吡啶基,[羧基)(甲基)哌啶基](氯)吡啶基,哌嗪基吡啶基,(甲基)-(哌嗪基)吡啶基,氰基乙基哌嗪基吡啶基,三氟乙基哌嗪基吡啶基,甲磺酰基哌嗪基吡啶基,甲磺酰基乙基哌嗪基吡啶基,氧代哌嗪基吡啶基,乙酰基哌嗪基吡啶基,(叔丁氧基羰基哌嗪基)-(甲基)吡啶基,羧甲基哌嗪基吡啶基,羧乙基哌嗪基吡啶基,乙氧基羰基甲基哌嗪基吡啶基,乙氧基羰基乙基哌嗪基吡啶基,吗啉基吡啶基,硫吗啉基吡啶基,氧代硫吗啉基吡啶基,二氧代硫吗啉基吡啶基,氧代二氮杂环庚烷基吡啶基,氟氧杂环丁烷基嘧啶基,羟基氧杂环丁烷基嘧啶基,羟基氮杂环丁烷基嘧啶基,(羟基)(甲基)-氮杂环丁烷基嘧啶基,羧基氮杂环丁烷基嘧啶基,(叔丁氧基羰基)(羟基)-氮杂环丁烷基嘧啶基,四唑基氮杂环丁烷基嘧啶基,羟基四氢呋喃基-嘧啶基,羟基吡咯烷基嘧啶基,羧基吡咯烷基嘧啶基,(羧基)(甲基)吡咯烷基嘧啶基,羧甲基吡咯烷基嘧啶基,乙氧基羰基吡咯烷基嘧啶基,氟四氢吡喃基嘧啶基,羟基四氢吡喃基嘧啶基,二氟哌啶基嘧啶基,(氰基)(甲基)-哌啶基嘧啶基,(羟基)(硝基甲基)哌啶基嘧啶基,(羟基)-(甲基)哌啶基嘧啶基,(羟基)(三氟甲基)哌啶基嘧啶基,(羟基甲基)(甲基)哌啶基嘧啶基,甲磺酰基哌啶基嘧啶基,氧代哌啶基嘧啶基,(甲酰基)(甲基)哌啶基嘧啶基,羧基哌啶基-嘧啶基,(羧基)(氟)哌啶基嘧啶基,(羧基)(甲基)哌啶基-嘧啶基,(羧基)(乙基)哌啶基嘧啶基,(羧基)(三氟甲基)-哌啶基嘧啶基,(羧基)(羟基)哌啶基嘧啶基,(羧基)-(羟基甲基)哌啶基嘧啶基,(羧基)(甲氧基)哌啶基嘧啶基,(氨基)(羧基)哌啶基嘧啶基,羧甲基哌啶基嘧啶基,甲氧基哌啶基嘧啶基,乙氧基羰基哌啶基嘧啶基,(乙氧基羰基)(氟)哌啶基嘧啶基,(甲氧基羰基)(甲基)哌啶基-嘧啶基,(乙基)(甲氧基羰基)哌啶基嘧啶基,(异丙基)-(甲氧基羰基)哌啶基嘧啶基,(乙氧基羰基)(甲基)哌啶基-嘧啶基,(正丁氧基羰基)(甲基)哌啶基嘧啶基,(乙氧基羰基)-(三氟甲基)哌啶基嘧啶基,(乙氧基羰基)(羟基甲基)哌啶基-嘧啶基,(甲氧基)(甲氧基羰基)哌啶基嘧啶基,(羧基)-(甲氧基羰基)哌啶基嘧啶基,(甲基)(吗啉基乙氧基羰基)-哌啶基嘧啶基,乙氧基羰基甲基哌啶基嘧啶基,甲磺酰基-氨基羰基哌啶基嘧啶基,乙酰氨基磺酰基哌啶基嘧啶基,甲氧基氨基羰基哌啶基嘧啶基,四唑基哌啶基嘧啶基,羟基噁二唑基哌啶基嘧啶基,氨基磺酰基哌啶基嘧啶基,哌嗪基嘧啶基,甲磺酰基哌嗪基嘧啶基,氧代哌嗪基-嘧啶基,羧基哌嗪基嘧啶基,羧乙基哌嗪基嘧啶基,叔丁氧基羰基哌嗪基嘧啶基,四唑基甲基哌嗪基嘧啶基,三氧代六氢-[1,2,5]噁二唑并[2,3-a]吡嗪基嘧啶基,吗啉基嘧啶基,二甲基吗啉基嘧啶基,羟基甲基吗啉基嘧啶基,羧基-吗啉基嘧啶基,(羧基)(甲基)吗啉基嘧啶基,羧甲基-吗啉基嘧啶基,硫吗啉基嘧啶基,二氧代硫吗啉基嘧啶基,羧基氮杂环庚烷基嘧啶基,羧基氧杂氮杂环庚烷基嘧啶基,氧代二氮杂环庚烷基嘧啶基,(氧代二氮杂环庚烷基)(三氟甲基)嘧啶基,(氧代二氮杂环庚烷基)(甲氧基)嘧啶基,

(甲基) (氧代) 二氮杂环庚烷基嘧啶基, 二氧化硫杂二氮杂环庚烷基嘧啶基, 羟基氧杂环丁烷基-吡嗪基, (羧基) (甲基) 哌啶基吡嗪基, (乙氧基羰基) (甲基) 哌啶基-吡嗪基, 吗啉基甲基噁吩基, 吗啉基乙基吡啶基, 羧基-3-氮杂二环-[3.1.0]己基吡啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基吡嗪基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, (羧基) (甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己基-嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, 乙氧基羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, 2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 羧基-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.1]-庚烷基嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基吡啶基, 羧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基-嘧啶基, 乙氧基羰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, (羟基) (甲基)-(氧代)-2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基-嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 氧代-8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 乙氧基羰基亚甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基-嘧啶基, 3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 氧代-3,6-二氮杂二环[3.2.2]-壬烷基嘧啶基, 羧基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基嘧啶基, 羧基-5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基, (羧基) (甲基)-5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基, 羧基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基嘧啶基, 羧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基-嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基-嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基嘧啶基, 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基-嘧啶基和(二氧化) (甲基)-2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸基嘧啶基。

[0186] 一般地,  $R^2$ 代表氢, 卤素, 三氟甲基或 $-OR^a$ ; 或 $R^2$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0187] 在 $R^2$ 上的可选项取代基的典型实例包括 $C_{2-6}$ 烷氧羰基。

[0188] 在 $R^2$ 上的特别取代基的典型实例包括乙氧基羰基。

[0189] 在第一实施方式中,  $R^2$ 代表氢。在第二实施方式中,  $R^2$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中,  $R^2$ 代表氟。在该实施方式的又一方面中,  $R^2$ 代表氯。在第三实施方式中,  $R^2$ 代表三氟甲基。在第四实施方式中,  $R^2$ 代表 $-OR^a$ 。在第五实施方式中,  $R^2$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中,  $R^2$ 代表未取代的甲基。在该实施方式的又一方面中,  $R^2$ 代表未取代的乙基。在该实施方式的又一方面中,  $R^2$ 代表一取代的甲基或一取代的乙基。

[0190]  $R^2$ 的典型值包括氢, 氟, 氯, 三氟甲基,  $-OR^a$ , 甲基和乙氧基羰基乙基。

[0191] 在特别的实施方式中,  $R^3$ 代表氢。

[0192] 适宜地,  $R^4$ 代表氢或甲基。

[0193] 在第一实施方式中,  $R^4$ 代表氢。在第二实施方式中,  $R^4$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基, 特别是甲基。

[0194] 适宜地,  $R^5$ 代表氢, 甲基或乙基。

[0195] 在第一实施方式中,  $R^5$ 代表氢。在第二实施方式中,  $R^5$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基, 特别是甲基或乙基。在该实施方式的一个方面中,  $R^5$ 代表甲基。在该实施方式的又一方面中,  $R^5$ 代表乙基。

[0196] 在 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 或 $R^e$ 上或在杂环部分 $-NR^bR^c$ 上的适宜取代基的典型实例包括卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{1-6}$ 烷氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基,  $C_{1-6}$ 烷氧基( $C_{1-6}$ )烷基,  $C_{1-6}$ 烷基硫基,  $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基,  $C_{1-6}$ 烷基磺酰基, 羟基, 羟基( $C_{1-6}$ )烷基, 氨基( $C_{1-6}$ )烷基, 氰基, 三氟甲基, 氧代,  $C_{2-6}$ 烷基羰基, 羧基,  $C_{2-6}$ 烷氧羰基,  $C_{2-6}$ 烷基羰氧基, 氨基,  $C_{1-6}$ 烷基氨基, 二( $C_{1-6}$ )烷基氨基, 苯基氨基, 吡啶基氨基,  $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基,  $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基,  $C_{2-6}$ 烷氧羰基氨基,  $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基, 氨基羰基,  $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基和二( $C_{1-6}$ )烷基氨基羰基。



[0197] 在 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 或 $R^e$ 上或在杂环部分 $-NR^bR^c$ 上的特定取代基的典型实例包括氟,氯,溴,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,异丙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,甲氧基甲基,甲硫基,乙硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,羟基,羟基甲基,羟基乙基,氨基甲基,氰基,三氟甲基,氧代,乙酰基,羧基,甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基,乙酰氧基,氨基,甲基氨基,乙基氨基,二甲基氨基,苯基氨基,吡啶基氨基,乙酰氨基,叔丁氧羰基氨基,乙酰氨基甲基,甲基磺酰基氨基,氨基羰基,甲基氨基羰基和二甲基氨基羰基。

[0198] 适宜地, $R^a$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基,芳基( $C_{1-6}$ )烷基或杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0199]  $R^a$ 的所选含义包括甲基,乙基,苄基和异吲哚基丙基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0200] 在 $R^a$ 上的适宜取代基的所选实例包括 $C_{1-6}$ 烷氧基和氧代。

[0201] 在 $R^a$ 上的特定取代基的所选实例包括甲氧基和氧代。

[0202] 在一种实施方式中, $R^a$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^a$ 理想地代表未经取代的 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基。在该实施方式的又一方面中, $R^a$ 理想地代表取代的 $C_{1-6}$ 烷基,例如甲氧基乙基。在又一实施方式中, $R^a$ 代表任选经取代的芳基。在该实施方式的一个方面中, $R^a$ 代表未经取代的芳基,特别是苯基。在该实施方式的又一方面中, $R^a$ 代表一取代的芳基,特别是甲基苯基。在又一实施方式中, $R^a$ 代表任选经取代的芳基( $C_{1-6}$ )烷基,理想地未经取代的芳基( $C_{1-6}$ )烷基,特别是苄基。在又一实施方式中, $R^a$ 代表任选经取代的杂芳基。在又一实施方式中, $R^a$ 代表任选经取代的杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基,例如二氧代异吲哚基丙基。

[0203]  $R^a$ 的特定值包括甲基,甲氧基乙基,苄基和二氧代异吲哚基-丙基。

[0204] 在特别的方面, $R^b$ 代表氢或三氟甲基;或 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{3-7}$ 环烷基, $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ )烷基,芳基,芳基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{3-7}$ 杂环烷基, $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基,杂芳基或杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0205]  $R^b$ 的所选含义包括氢;或 $C_{1-6}$ 烷基,芳基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{3-7}$ 杂环烷基或 $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0206]  $R^b$ 的典型值包括氢和 $C_{1-6}$ 烷基。

[0207] 示例性地, $R^b$ 代表氢或三氟甲基;或甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,2-甲基丙基,叔丁基,戊基,己基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环丙基甲基,环丁基甲基,环戊基甲基,环己基甲基,苯基,苄基,苯基乙基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡咯烷基,哌啶基,高哌啶基,吗啉基,氮杂环丁烷基甲基,四氢呋喃基甲基,吡咯烷基甲基,吡咯烷基乙基,吡咯烷基丙基,噻唑烷基甲基,咪唑烷基乙基,哌啶基甲基,哌啶基乙基,四氢喹啉基甲基,哌嗪基丙基,吗啉基甲基,吗啉基乙基,吗啉基丙基,吡啶基,吲哚基甲基,吡啶基甲基,吡啶基乙基,咪唑基甲基,咪唑基乙基,苯并咪唑基甲基,三唑基甲基,吡啶基甲基或吡啶基乙基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0208]  $R^b$ 的代表性值包括氢;或甲基,乙基,正丙基,苄基,吡咯烷基或吗啉基丙基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0209] 在 $R^b$ 上的适宜取代基的所选实例包括 $C_{1-6}$ 烷氧基, $C_{1-6}$ 烷硫基, $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基,羟基,氰基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基,二-( $C_{1-6}$ )烷基氨基和 $C_{2-6}$ 烷氧羰基氨基。

[0210] 在 $R^b$ 上的特定取代基的所选实例包括甲氧基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,羟基,氰基,叔丁氧基羰基,二甲基氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0211]  $R^b$ 的特定值包括氢,甲基,甲氧基乙基,甲硫基乙基,甲基亚磺酰基乙基,甲磺酰基乙基,羟基乙基,氰基乙基,二甲基氨基-乙基,叔丁氧基羰基氨基乙基,二羟基丙基,苄基,吡咯烷基,叔丁氧基羰基吡咯烷基和吗啉基丙基。

[0212] 在一种实施方式中, $R^b$ 代表氢。在又一实施方式中, $R^b$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基。

[0213]  $R^c$ 的所选含义包括氢;或 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{3-7}$ 环烷基或 $C_{3-7}$ 杂环烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0214] 在特别的方面, $R^c$ 代表氢, $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-7}$ 环烷基。

[0215]  $R^c$ 的代表性值包括氢;或甲基,环丁基,环戊基,环己基,四氢吡喃基和哌啶基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0216] 在 $R^c$ 上的适宜取代基的所选实例包括 $C_{2-6}$ 烷基羰基和 $C_{2-6}$ 烷氧羰基。

[0217] 在 $R^c$ 上的特定取代基的所选实例包括乙酰基和叔丁氧基羰基。

[0218]  $R^c$ 的特定值包括氢,甲基,环丁基,环戊基,环己基,四氢吡喃基,乙酰基哌啶基和叔丁氧基羰基哌啶基,

[0219] 适宜地, $R^c$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基。在一种实施方式中, $R^c$ 是氢。在又一实施方式中, $R^c$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基或乙基,特别甲基。在又一实施方式中, $R^c$ 代表 $C_{3-7}$ 环烷基,例如环丙基,环丁基,环戊基或环己基。

[0220] 另选地,部分 $-NR^bR^c$ 可以适宜地代表氮杂环丁烷-1-基,吡咯烷-1-基,噁唑烷-3-基,异噁唑烷-2-基,噻唑烷-3-基,异噻唑烷-2-基,哌啶-1-基,吗啉-4-基,硫吗啉-4-基,哌嗪-1-基,高哌啶-1-基,高吗啉-4-基或高哌嗪-1-基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0221] 在部分 $-NR^bR^c$ 上的适宜取代基的所选实例杂环包括 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基,羟基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基,氨基( $C_{1-6}$ )烷基,氰基,氧代, $C_{2-6}$ 烷基羰基,羧基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基,氨基, $C_{2-6}$ 烷基羰基-氨基, $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基氨基, $C_{1-6}$ 烷基-磺酰基氨基和氨基羰基。

[0222] 在部分 $-NR^bR^c$ 上的特定取代基的所选实例杂环包括甲基,甲磺酰基,羟基,羟基甲基,氨基甲基,氰基,氧代,乙酰基,羧基,乙氧基羰基,氨基,乙酰氨基,乙酰氨基甲基,叔丁氧基-羰基氨基,甲磺酰基氨基和氨基羰基。

[0223] 部分 $-NR^bR^c$ 的特定值包括氮杂环丁烷-1-基,羟基氮杂环丁烷-1-基,羟基甲基氮杂环丁烷-1-基,(羟基)(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基,氨基甲基-氮杂环丁烷-1-基,氰基氮杂环丁烷-1-基,羧基氮杂环丁烷-1-基,氨基氮杂环丁烷-1-基,氨基羰基氮杂环丁烷-1-基,吡咯烷-1-基,氨基甲基吡咯烷-1-基,氧代吡咯烷-1-基,乙酰氨基甲基吡咯烷-1-基,叔丁氧基羰基氨基吡咯烷-1-基,氧代-噁唑烷-3-基,羟基异噁唑烷-2-基,噻唑烷-3-基,氧代噻唑烷-3-基,二氧代-异噻唑烷-2-基,哌啶-1-基,羟基哌啶-1-基,羟基甲基哌啶-1-基,氨基哌啶-1-基,乙酰氨基哌啶-1-基,叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基,甲磺酰基氨基哌啶-1-基,吗啉-4-基,哌嗪-1-基,甲基哌嗪-1-基,甲磺酰基哌嗪-1-基,氧代哌嗪-1-基,乙酰基哌嗪-1-基,乙氧基羰基哌嗪-1-基和氧代高哌嗪-1-基。

[0224] 适宜地, $R^d$ 代表氢;或 $C_{1-6}$ 烷基,芳基或杂芳基,所述基团中任一个可以任选被一个

或多个取代基取代。

[0225]  $R^d$ 适宜值的所选实例包括氢,甲基,乙基,异丙基,2-甲基丙基,叔丁基,环丙基,环丁基,苯基,噻唑烷基,噻吩基,咪唑基和噻唑基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0226] 在 $R^d$ 上的适宜取代基的所选实例包括卤素, $C_{1-6}$ 烷基, $C_{1-6}$ 烷氧基,氧代, $C_{2-6}$ 烷基羰氧基和二( $C_{1-6}$ )烷基氨基。

[0227] 在 $R^d$ 上的特定取代基的所选实例包括氟,甲基,甲氧基,氧代,乙酰氧基和二甲基氨基。

[0228] 在一种实施方式中, $R^d$ 代表氢。在又一实施方式中, $R^d$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^d$ 理想地代表未经取代的 $C_{1-6}$ 烷基,例如甲基,乙基,异丙基,2-甲基丙基或叔丁基,特别是甲基。在该实施方式的又一方面中, $R^d$ 理想地代表取代的 $C_{1-6}$ 烷基,例如取代的甲基或取代的乙基,包括乙酰氧基甲基,二甲基氨基甲基和三氟乙基。在又一实施方式中, $R^d$ 代表任选经取代的芳基。在该实施方式的一个方面中, $R^d$ 代表未经取代的芳基,特别是苯基。在该实施方式的又一方面中, $R^d$ 代表一取代的芳基,特别是甲基苯基。在该实施方式的又一方面中, $R^d$ 代表二取代的芳基,例如二甲氧基苯基。在又一实施方式中, $R^d$ 代表任选经取代的杂芳基,例如噻吩基,氯噻吩基,甲基噻吩基,甲基咪唑基或噻唑基。在又一实施方式中, $R^d$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 环烷基,例如环丙基或环丁基。在又一实施方式中, $R^d$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 杂环烷基,例如噻唑烷基或氧代-噻唑烷基。

[0229]  $R^d$ 特定值的所选实例包括氢,甲基,乙酰氧基-甲基,二甲基氨基甲基,乙基,三氟乙基,异丙基,2-甲基丙基,叔丁基,环丙基,环丁基,苯基,二甲氧基苯基,噻唑烷基,氧代噻唑烷基,噻吩基,氯噻吩基,甲基噻吩基,甲基咪唑基和噻唑基。

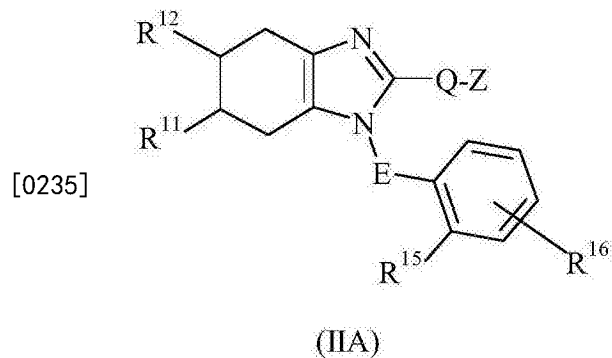
[0230] 适宜地, $R^e$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基或芳基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0231] 在 $R^e$ 上的适宜取代基的所选实例包括 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基。

[0232] 在一种实施方式中, $R^e$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基,理想地未经取代的 $C_{1-6}$ 烷基,例如甲基或丙基,特别是甲基。在又一实施方式中, $R^e$ 代表任选经取代的芳基。在该实施方式的一个方面中, $R^e$ 代表未经取代的芳基,特别是苯基。在该实施方式的又一方面中, $R^e$ 代表一取代的芳基,特别是甲基苯基。在又一实施方式中, $R^e$ 代表任选经取代的杂芳基。

[0233]  $R^e$ 的所选含义包括甲基,丙基和甲基苯基。

[0234] 根据本发明的化合物的一个子类由式 (IIA) 的化合物和其N-氧化物、和其药学上可接受的盐和溶剂化物、和其葡糖苷酸衍生物、和其共晶所代表:



[0236] 其中

[0237]  $R^{11}$ 代表氢或卤素;或 $R^{11}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{2-6}$ 炔基,芳基, $C_{3-7}$ 杂环烷基, $C_{3-7}$ 杂环烯基,杂芳基,( $C_{3-7}$ )杂环烷基-( $C_{1-6}$ )烷基-芳基-,杂芳基( $C_{3-7}$ )杂环烷基-,( $C_{3-7}$ )环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-,( $C_{4-7}$ )环烯基-杂芳基-,( $C_{4-9}$ )二环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ )杂环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ )杂环烯基-杂芳基-,( $C_{4-9}$ )杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ )螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0238]  $R^{12}$ 代表氢,卤素,三氟甲基或任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0239]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地代表氢,卤素,氰基,硝基, $C_{1-6}$ 烷基,三氟甲基,羟基, $C_{1-6}$ 烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基, $C_{1-6}$ 烷硫基, $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基,氨基, $C_{1-6}$ 烷基氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基,芳基氨基, $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基,甲酰基, $C_{2-6}$ 烷基羰基, $C_{3-6}$ 环烷基羰基, $C_{3-6}$ 杂环烷基羰基,羧基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基,氨基羰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基羰基,氨基磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基或二( $C_{1-6}$ )烷基氨基磺酰基;和

[0240] E,Q和Z如前文所定义。

[0241] 在 $R^{11}$ 上可以存在的任选取代基的实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素,卤代( $C_{1-6}$ )烷基,氰基,氰基( $C_{1-6}$ )烷基,硝基,硝基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷基,二氟甲基,三氟甲基,二氟乙基,三氟乙基, $C_{2-6}$ 烯基,羟基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,羧基( $C_{3-7}$ )环烷基氧基, $C_{1-3}$ 亚烷基二氧基, $C_{1-6}$ 烷氧基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷硫基, $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基, $C_{1-6}$ 烷基-磺酰基,( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基( $C_{1-6}$ )烷基,氧代,氨基,氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{1-6}$ 烷基氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基氨基, $C_{1-6}$ 烷氧基氨基,( $C_{1-6}$ )烷氧基( $C_{1-6}$ )烷基-氨基,[( $C_{1-6}$ )烷氧基](羟基)( $C_{1-6}$ )烷基氨基,[( $C_{1-6}$ )烷硫基](羟基)( $C_{1-6}$ )烷基-氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羟基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,N-[二( $C_{1-6}$ )烷基氨基( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羟基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基-( $C_{3-7}$ )环烷基氨基,(羟基)[( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,氧代( $C_{3-7}$ )杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,( $C_{1-6}$ )烷基杂芳基氨基,杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,( $C_{1-6}$ )烷基杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基-氨基, $C_{2-6}$ 烷基羰基氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{2-6}$ )烷基羰基]氨基,( $C_{2-6}$ )烷基-羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{3-6}$ 烯基羰基氨基,二[( $C_{3-6}$ )烯基羰基]氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{3-7}$ )环烷基羰基]氨基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基氨基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基( $C_{1-6}$ )烷基氨基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基, $C_{1-6}$ 烷基磺酰基-氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基]氨基,二[( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基]氨基,N-[( $C_{1-6}$ )烷基]-N-[羧基( $C_{1-6}$ )烷基]氨基,羧基( $C_{3-7}$ )环烷基氨基,羧基-( $C_{3-7}$ )环烷基( $C_{1-6}$ )烷基氨基,甲酰基, $C_{2-6}$ 烷基羰基,( $C_{3-7}$ )环烷基羰基,苯基羰基,( $C_{2-6}$ )烷基羰基氧基( $C_{1-6}$ )烷基,羧基,羧基( $C_{1-6}$ )烷基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基( $C_{1-6}$ )烷基,吗啉基( $C_{1-6}$ )烷氧羰基, $C_{2-6}$ 烷氧羰基亚甲基,如本文所定义的羧酸电子等排体或前药部分 $\Omega$ ,-( $C_{1-6}$ )烷基- $\Omega$ ,氨基羰基, $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基,羟基( $C_{1-6}$ )烷基氨基-羰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基羰基,氨基羰基( $C_{1-6}$ )烷基,氨基磺酰基,二( $C_{1-6}$ )烷基氨基磺酰基,( $C_{1-6}$ )烷基亚砷亚胺基和[( $C_{1-6}$ )烷基][N-( $C_{1-6}$ )烷基]-亚砷亚胺基。

[0242] 在 $R^{11}$ 上的特定取代基的实例包括氟,氯,溴,氟甲基,氟异丙基,氰基,氰基乙基,硝基,硝基甲基,甲基,乙基,异丙基,异丁基,叔丁基,二氟甲基,三氟甲基,二氟乙基,三氟乙基,乙烯基,羟基,羟基甲基,羟基异丙基,甲氧基,异丙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟

乙氧基,羧基环丁基氧基,亚甲基-二氧基,亚乙基二氧基,甲氧基甲基,甲氧基乙基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,甲基磺酰基乙基,氧代,氨基,氨基甲基,氨基异丙基,甲基氨基,乙基氨基,二甲基氨基,羟基乙基氨基,羟基丙基氨基,(羟基)(甲基)丙基氨基,甲氧基氨基,甲氧基乙基氨基,(羟基)-(甲氧基)(甲基)丙基氨基,(羟基)(甲硫基)丁基氨基,N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基,二甲基氨基乙基氨基,(二甲基氨基)(甲基)丙基氨基,N-(二甲基氨基乙基)-N-(羟基乙基)氨基,羟基甲基环戊基氨基,羟基环丁基甲基氨基,(环丙基)(羟基)丙基氨基,吗啉基乙基-氨基,氧代吡咯烷基甲基氨基,乙基噁二唑基氨基,甲基噁二唑基氨基,噁唑基甲基氨基,噁唑基乙基氨基,嘧啶基甲基氨基,甲基吡唑基-甲基氨基,乙酰氨基,N-乙酰基-N-甲基氨基,N-异丙基羰基-N-甲基-氨基,乙酰氨基甲基,乙烯基羰基氨基,二(乙烯基羰基)氨基,N-环丙基羰基-N-甲基氨基,甲氧羰基氨基,乙氧基羰基氨基,叔丁氧基羰基氨基,甲氧羰基乙基氨基,乙基氨基羰基氨基,丁基氨基羰基氨基,甲基磺酰基氨基,N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基,二(甲磺酰基)氨基,N-(羧甲基)-N-甲基氨基,N-(羧乙基)-N-甲基氨基,羧基环戊基氨基,羧基环丙基甲基氨基,甲酰基,乙酰基,异丙基羰基,环丁基羰基,苯基羰基,乙酰氧基异丙基,羧基,羧甲基,羧乙基,甲氧羰基,乙氧基羰基,正-丁氧基羰基,叔丁氧基羰基,甲氧羰基甲基,乙氧基羰基甲基,乙氧基羰基乙基,吗啉基乙氧基羰基,乙氧基羰基亚甲基,甲基磺酰基氨基-羰基,乙酰氨基磺酰基,甲氧基氨基羰基,四唑基,四唑基甲基,羟基噁二唑基,氨基羰基,甲基氨基羰基,羟基乙基氨基羰基,二甲基氨基羰基,氨基羰基甲基,氨基磺酰基,甲基氨基磺酰基,二甲基氨基磺酰基,甲基亚砷亚胺基和(甲基)(N-甲基)亚砷亚胺基。

[0243] 一般地, $R^{11}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{2-6}$ 炔基,芳基, $C_{3-7}$ 杂环烷基, $C_{3-7}$ 杂环烯基,杂芳基,( $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ 烷基-芳基-,杂芳基-( $C_{3-7}$ 杂环烷基-,( $C_{3-7}$ 环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ 环烷基( $C_{1-6}$ 烷基-杂芳基-,( $C_{4-7}$ 环烯基-杂芳基-,( $C_{4-9}$ 二环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ 杂环烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ 烷基-杂芳基-,( $C_{3-7}$ 杂环烯基-杂芳基-,( $C_{4-9}$ 杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ 螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0244] 在第一实施方式中, $R^{11}$ 代表氢。

[0245] 在第二实施方式中, $R^{11}$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中, $R^{11}$ 代表溴。在该实施方式的又一方面中, $R^{11}$ 代表氯。

[0246] 在第三实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^{11}$ 代表任选经取代的乙基。

[0247] 在第四实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的 $C_{2-6}$ 炔基。在该实施方式的一个方面中, $R^{11}$ 代表任选经取代的丁炔基。

[0248] 在第五实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的芳基。在该实施方式的一个方面中, $R^{11}$ 代表任选经取代的苯基。

[0249] 在第六实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 杂环烷基。

[0250] 在第七实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的 $C_{3-7}$ 杂环烯基。

[0251] 在第八实施方式中, $R^{11}$ 代表任选经取代的杂芳基。在该实施方式的所选方面中, $R^{11}$ 代表苯并呋喃基,噁吩基,吡啶基,吡唑基,吡啶基,异噁唑基,噁唑基,咪唑基,吡啶基,喹啉基,吡嗪基,嘧啶基或吡嗪基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0252] 在第九实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) - 杂环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吡咯烷基甲基苯基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌嗪基甲基苯基-。

[0253] 在第十实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的杂芳基 (C<sub>3-7</sub>) - 杂环烷基-。在该实施方式的一个方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吡啶基哌嗪基-。

[0254] 在第十一实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) 环烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环己基吡啶基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环己基吡啶基-。在该实施方式的第三方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环丙基嘧啶基-。在该实施方式的第四方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环丁基嘧啶基-。在该实施方式的第五方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环戊基嘧啶基-。在该实施方式的第六方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环己基嘧啶基-。在该实施方式的第七方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的环己基-吡嗪基-。

[0255] 在第十二实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>4-7</sub>) 环烯基-杂芳基-。

[0256] 在第十三实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) - 杂环烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吡咯烷基吡啶基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的四氢吡喃基吡啶基-。在该实施方式的第三方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌啶基吡啶基-。在该实施方式的第四方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌嗪基吡啶基-。在该实施方式的第五方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吗啉基-吡啶基-。在该实施方式的第六方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的硫吗啉基吡啶基-。在该实施方式的第七方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的二氮杂环庚烷基吡啶基-。在该实施方式的第八方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的氧杂环丁烷基嘧啶基-。在该实施方式的第九方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的氮杂环丁烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的四氢呋喃基-嘧啶基-。在该实施方式的第十一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吡咯烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的四氢吡喃基嘧啶基-。在该实施方式的第十三方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌啶基嘧啶基-。在该实施方式的第十四方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌嗪基-嘧啶基-。在该实施方式的第十五方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吗啉基嘧啶基-。在该实施方式的第十六方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的硫吗啉基嘧啶基-。在该实施方式的第十七方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第十八方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的氧杂氮杂环庚烷基-嘧啶基-。在该实施方式的第十九方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的二氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第二十方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的硫杂二氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方式的第二十一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的氧杂环丁烷基吡嗪基-。在该实施方式的第二十二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的哌啶基-吡嗪基-。

[0257] 在第十四实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) - 杂环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-杂芳基-。在该实施方式的第一方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吗啉基甲基噻吩基-。在该实施方式的第二方面中,  $R^{11}$  代表任选经取代的吗啉基乙基吡啶基-。

[0258] 在第十五实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) - 杂环烯基-杂芳基-。

[0259] 在第十六实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>4-9</sub>) - 杂二环烷基-杂芳基-。

[0260] 在第十七实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>4-9</sub>) - 螺杂环烷基-杂芳基-。

[0261] 在第十八实施方式中,  $R^{11}$  代表任选经取代的 (C<sub>3-7</sub>) - 环烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-杂芳基-。在

该实施方式的一个方面中,  $R^{11}$ 代表任选经取代的环己基甲基嘧啶基-。

[0262] 在第十九实施方式中,  $R^{11}$ 代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)-二环烷基-杂芳基-。

[0263] 适当地,  $R^{11}$ 代表氢, 氯或溴; 或 $R^{11}$ 代表乙基, 丁炔基, 苯基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 1,2,3,6-四氢-吡啶基, 苯并呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡啶基, 异噻唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡啶基, 喹啉基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯烷基甲基-苯基, 哌嗪基甲基苯基, 吡啶基哌嗪基, 环己基吡啶基, 环己基-吡啶基, 环丙基嘧啶基, 环丁基嘧啶基, 环戊基嘧啶基, 环己基嘧啶基, 环己基吡嗪基, 环己基甲基嘧啶基, 环己烯基吡啶基, 环己烯基嘧啶基, 二环[3.1.0]己基吡啶基, 二环[3.1.0]己基嘧啶基, 二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 二环[2.2.2]-辛烷基嘧啶基, 吡咯烷基吡啶基, 四氢吡喃基吡啶基, 哌啶基-吡啶基, 哌嗪基吡啶基, 吗啉基吡啶基, 硫吗啉基吡啶基, 二氮杂环庚烷基吡啶基, 氧杂环丁烷基嘧啶基, 氮杂环丁烷基嘧啶基, 四氢呋喃基-嘧啶基, 吡咯烷基嘧啶基, 四氢吡喃基嘧啶基, 哌啶基-嘧啶基, 哌嗪基嘧啶基, 六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基-嘧啶基, 吗啉基嘧啶基, 硫吗啉基嘧啶基, 氮杂环庚烷基嘧啶基, 氧杂氮杂环庚烷基嘧啶基, 二氮杂环庚烷基嘧啶基, 硫杂二氮杂环庚烷基嘧啶基, 氧杂环丁烷基-吡嗪基, 哌啶基吡嗪基, 吗啉基甲基噻吩基, 吗啉基乙基吡啶基, 3-氮杂二环[3.1.0]己基吡啶基, 3-氮杂二环[3.1.0]己基吡嗪基, 3-氮杂二环-[3.1.0]己基嘧啶基, 2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 3-氮杂二环-[3.1.1]庚烷基嘧啶基, 3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基吡啶基, 3-氮杂二环[4.1.0]-庚烷基嘧啶基, 2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基嘧啶基, 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基-嘧啶基, 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基-嘧啶基, 3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基嘧啶基, 3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]-壬烷基嘧啶基, 5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基, 5-氮杂螺[2.4]庚烷基-嘧啶基, 2-氮杂螺[3.3]庚烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基-嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基嘧啶基, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基-嘧啶基, 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基嘧啶基或2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸基-嘧啶基, 所述基团中任意个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0264] 在 $R^{11}$ 上的可取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自卤素, 卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基, 氰基, 氰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 硝基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷基, 三氟甲基, 三氟乙基, C<sub>2-6</sub>烯基, 羟基, 羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 三氟乙氧基, 羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基氧基, C<sub>1-6</sub>烷硫基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 氧代, 氨基, 氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基, 二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基, (C<sub>1-6</sub>)烷氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基]氨基, (C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基]氨基, 二[(C<sub>1-6</sub>)烷基-磺酰基]氨基, N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基]氨基, 羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基-氨基, 羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub>烷基羰基, (C<sub>2-6</sub>)烷基-羰氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 羧基, 羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 吗啉基(C<sub>1-6</sub>)烷氧羰基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基-亚甲基, 如本文所定义的羧酸电子等排体或前药部分 $\Omega$ , -(C<sub>1-6</sub>)烷基- $\Omega$ , 氨基羰基, 氨基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷基亚砷亚胺基和[(C<sub>1-6</sub>)烷基][N-(C<sub>1-6</sub>)烷基]亚砷亚胺基。

[0265] 在 $R^{11}$ 上的特定取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自氟, 氯, 氟甲基, 氟异丙基, 氰基, 氰基乙基, 硝基甲基, 甲基, 乙基, 异丙基, 三氟甲基, 三氟乙基, 乙烯基, 羟基, 羟基甲基, 羟基异丙基, 甲氧基, 异丙氧基, 三氟-乙氧基, 羧基环丁基氧基, 甲硫基, 甲磺酰基, 甲基磺酰基乙基, 氧代, 氨基, 氨基甲基, 氨基异丙基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 甲氧

基乙基氨基, N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基, 乙酰氨基甲基, 甲基磺酰基氨基, N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基, 二(甲磺酰基)氨基, N-(羧乙基)-N-(甲基)氨基, 羧基环戊基氨基, 羧基环丙基甲基氨基, 甲酰基, 乙酰基, 乙酰氧基异丙基, 羧基, 羧甲基, 羧乙基, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 正-丁氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 甲氧羰基甲基, 乙氧基-羰基甲基, 乙氧基羰基乙基, 吗啉基乙氧基羰基, 乙氧基羰基-亚甲基, 甲基磺酰基氨基羰基, 乙酰氨基磺酰基, 甲氧基氨基-羰基, 四唑基, 四唑基甲基, 羟基噁二唑基, 氨基羰基, 氨基-磺酰基, 甲基亚砷亚胺基和(甲基)(N-甲基)亚砷亚胺基。

[0266] 在特别的实施方式中, R<sup>11</sup>是被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的。在该实施方式的一个方面中, R<sup>11</sup>是被羟基异丙基、特别是2-羟基丙-2-基取代的。

[0267] R<sup>11</sup>的所选含义包括氢, 氯, 溴, 甲氧羰基乙基, 乙氧基羰基乙基, 羟基丁炔基, 氯苯基, 羟基苯基, 甲磺酰基-苯基, 氨基甲基苯基, 氨基异丙基苯基, 乙酰氨基甲基苯基, 乙酰基苯基, 甲氧羰基苯基, 氨基羰基苯基, 氨基磺酰基苯基, 乙酰氨基磺酰基苯基, (甲氧羰基)(甲基)吡咯烷基, 氧代哌啶基, 乙氧基羰基哌啶基, 甲基磺酰基哌啶基, 吗啉基, 甲磺酰基-1,2,3,6-四氢吡啶基, 乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶基, 叔丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶基, 甲氧羰基甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基, 苯并呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡啶基, 甲基吡啶基, 二甲基吡啶基, (甲基)[N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基]吡啶基, 甲基吡啶基, 二甲基异噁唑基, 羟基异丙基噁唑基, 甲基咪唑基, 二甲基咪唑基, 吡啶基, 氟-吡啶基, 氰基吡啶基, 甲基吡啶基, (氰基)(甲基)吡啶基, 二甲基吡啶基, 三氟甲基吡啶基, 乙烯基吡啶基, 羟基异丙基吡啶基, 甲氧基吡啶基, (甲氧基)(甲基)吡啶基, 异丙氧基吡啶基, 三氟乙氧基吡啶基, (甲基)-(三氟乙氧基)吡啶基, 甲基磺酰基吡啶基, 氧代吡啶基, (甲基)(氧代)-吡啶基, (二甲基)(氧代)吡啶基, 氨基吡啶基, 甲基氨基吡啶基, 二甲基-氨基吡啶基, 甲氧基乙基氨基吡啶基, N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基-吡啶基, 甲基磺酰基氨基吡啶基, [二(甲磺酰基)氨基]吡啶基, 羧基吡啶基, 喹啉基, 羟基吡啶基, 嘧啶基, 氟异丙基-嘧啶基, 羟基异丙基嘧啶基, 甲氧基嘧啶基, 羧基环丁基氧基-嘧啶基, 甲硫基嘧啶基, 甲基磺酰基嘧啶基, 氧代嘧啶基, 氨基嘧啶基, 二甲基氨基嘧啶基, 甲氧基乙基氨基嘧啶基, N-(羧乙基)-N-(甲基)氨基嘧啶基, 羧基环戊基氨基嘧啶基, 羧基环丙基甲基氨基嘧啶基, 乙酰氧基异丙基嘧啶基, 乙氧基羰基乙基嘧啶基, 羟基吡啶基, 羟基异丙基吡啶基, 吡咯烷基甲基苯基, 哌啶基甲基苯基, 吡啶基哌啶基, 羧基-环己基吡啶基, 羧基环己基吡啶基, 氟甲基环丙基嘧啶基, 乙酰氨基甲基环丙基嘧啶基, 羟基环丁基嘧啶基, 羧基-环戊基嘧啶基, 羧基环己基嘧啶基, (羧基)(甲基)环己基-嘧啶基, (羧基)(羟基)环己基嘧啶基, 羧甲基环己基-嘧啶基, 乙氧基羰基环己基嘧啶基, (甲氧羰基)(甲基)-环己基嘧啶基, (乙氧基羰基)(甲基)环己基嘧啶基, 羧基-环己基吡啶基, 羧基环己基甲基嘧啶基, 羧基环己烯基-吡啶基, 羧基环己烯基嘧啶基, 乙氧基羰基环己烯基嘧啶基, 羧基二环[3.1.0]己基吡啶基, 羧基二环[3.1.0]己基嘧啶基, 乙氧基羰基二环[3.1.0]己基嘧啶基, 羧基二环[4.1.0]庚烷基-嘧啶基, 羧基二环[2.2.2]辛烷基嘧啶基, 吡咯烷基吡啶基, 羟基吡咯烷基吡啶基, 羟基四氢吡喃基吡啶基, 哌啶基吡啶基, 乙酰基哌啶基吡啶基, (羧基)(甲基)哌啶基吡啶基, [(羧基)(甲基)-哌啶基](氟)吡啶基, [(羧基)(甲基)哌啶基](氯)吡啶基, 哌啶基吡啶基, (甲基)(哌啶基)吡啶基, 氰基乙基哌啶基吡啶基, 三氟乙基哌啶基吡啶基, 甲基磺酰基哌啶基吡啶基, 甲基-磺酰基乙基哌啶基吡啶基, 氧代哌啶基吡啶基, 乙酰基哌啶基吡啶基, (叔丁氧基羰基哌啶基)(甲基)吡啶基, 羧甲基哌啶



基吡啶基, 羧乙基哌嗪基吡啶基, 乙氧基羰基甲基哌嗪基吡啶基, 乙氧基羰基乙基哌嗪基吡啶基, 吗啉基吡啶基, 硫吗啉基-吡啶基, 氧代硫吗啉基吡啶基, 二氧化硫吗啉基吡啶基, 氧代二氮杂环庚烷基-吡啶基, 氟氧杂环丁烷基嘧啶基, 羟基氧杂环丁烷基嘧啶基, 羟基氮杂环丁烷基-嘧啶基, (羟基) (甲基) 氮杂环丁烷基嘧啶基, 羧基氮杂环丁烷基嘧啶基, (叔丁氧基羰基) (羟基) 氮杂环丁烷基嘧啶基, 四唑基氮杂环丁烷基嘧啶基, 羟基四氢呋喃基嘧啶基, 羟基吡咯烷基嘧啶基, 羧基-吡咯烷基嘧啶基, (羧基) (甲基) 吡咯烷基嘧啶基, 羧甲基-吡咯烷基嘧啶基, 乙氧基羰基吡咯烷基嘧啶基, 氟-四氢吡喃基嘧啶基, 羟基四氢吡喃基嘧啶基, 二氟哌啶基-嘧啶基, (氰基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, (羟基) (硝基甲基) 哌啶基-嘧啶基, (羟基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, (羟基) (三氟甲基)-哌啶基嘧啶基, (羟基甲基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, 甲基-磺酰基哌啶基嘧啶基, 氧代哌啶基嘧啶基, (甲酰基) (甲基)-哌啶基嘧啶基, 羧基哌啶基嘧啶基, (羧基) (氟) 哌啶基-嘧啶基, (羧基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, (羧基) (乙基) 哌啶基-嘧啶基, (羧基) (三氟甲基) 哌啶基嘧啶基, (羧基) (羟基)-哌啶基嘧啶基, (羧基) (羟基甲基) 哌啶基嘧啶基, (羧基)-(甲氧基) 哌啶基嘧啶基, (氨基) (羧基) 哌啶基嘧啶基, 羧基-甲基哌啶基嘧啶基, 甲氧羰基哌啶基嘧啶基, 乙氧基羰基-哌啶基嘧啶基, (乙氧基羰基) (氟) 哌啶基嘧啶基, (甲氧基-羰基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, (乙基) (甲氧羰基) 哌啶基-嘧啶基, (异丙基) (甲氧羰基) 哌啶基嘧啶基, (乙氧基羰基)-(甲基) 哌啶基嘧啶基, (正丁氧基羰基) (甲基) 哌啶基嘧啶基, (乙氧基羰基) (三氟甲基) 哌啶基嘧啶基, (乙氧基羰基)-(羟基甲基) 哌啶基嘧啶基, (甲氧基) (甲氧羰基) 哌啶基-嘧啶基, (羧基) (甲氧羰基) 哌啶基嘧啶基, (甲基)-(吗啉基乙氧基羰基) 哌啶基嘧啶基, 乙氧基羰基甲基哌啶基-嘧啶基, 甲基磺酰基氨基羰基哌啶基嘧啶基, 乙酰氨基-磺酰基哌啶基嘧啶基, 甲氧基氨基羰基哌啶基嘧啶基, 四唑基哌啶基嘧啶基, 羟基噁二唑基哌啶基嘧啶基, 氨基-磺酰基哌啶基嘧啶基, 哌嗪基嘧啶基, 甲基磺酰基哌嗪基-嘧啶基, 氧代哌嗪基嘧啶基, 羧基哌嗪基嘧啶基, 羧乙基-哌嗪基嘧啶基, 叔丁氧基羰基哌嗪基嘧啶基, 四唑基甲基-哌嗪基嘧啶基, 三氧代六氢-[1,2,5]噁二唑并[2,3-a]吡嗪基嘧啶基, 吗啉基嘧啶基, 二甲基吗啉基嘧啶基, 羟基甲基吗啉基-嘧啶基, 羧基吗啉基嘧啶基, (羧基) (甲基) 吗啉基嘧啶基, 羧甲基吗啉基嘧啶基, 硫吗啉基嘧啶基, 二氧化-硫吗啉基嘧啶基, 羧基氮杂环庚烷基嘧啶基, 羧基氧杂氮杂环庚烷基-嘧啶基, 氧代二氮杂环庚烷基嘧啶基, (氧代二氮杂环庚烷基) (三氟甲基) 嘧啶基, (氧代二氮杂环庚烷基) (甲氧基) 嘧啶基, (甲基) (氧代) 二氮杂环庚烷基嘧啶基, 二氧化-硫杂二氮杂环庚烷基嘧啶基, 羟基氧杂环丁烷基吡嗪基, (羧基) (甲基) 哌啶基-吡嗪基, (乙氧基羰基) (甲基) 哌啶基吡嗪基, 吗啉基甲基噁吩基, 吗啉基乙基吡唑基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基吡啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基吡嗪基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, (羧基) (甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基嘧啶基, 乙氧基羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基-嘧啶基, 2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 羧基-2-氧杂-5-氮杂二环-[2.2.1]庚烷基嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基吡啶基, 羧基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基嘧啶基, 乙氧基羰基-3-氮杂二环-[4.1.0]庚烷基嘧啶基, (羟基) (甲基) (氧代)-2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基-嘧啶基, 羧基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 甲氧羰基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 乙氧基羰基亚甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基嘧啶基, 3-氧杂-8-

氮杂二环-[3.2.1]辛烷基嘧啶基,氧代-3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基嘧啶基,羧基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基嘧啶基,羧基-5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基,(羧基)(甲基)-5-氮杂螺[2.3]己基嘧啶基,羧基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基-嘧啶基,羧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基嘧啶基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基-嘧啶基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基嘧啶基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基-嘧啶基,2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基嘧啶基和(二氧代)(甲基)-2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸基嘧啶基。

[0268] 在 $R^{12}$ 上的可取代基的典型实例包括 $C_{2-6}$ 烷氧羰基。

[0269] 在 $R^{12}$ 上的特别取代基的典型实例包括乙氧基羰基。

[0270] 在第一实施方式中, $R^{12}$ 代表氢。在第二实施方式中, $R^{12}$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中, $R^{12}$ 代表氟。在该实施方式的又一方面中, $R^{12}$ 代表氯。在第三实施方式中, $R^{12}$ 代表三氟甲基。在第四实施方式中, $R^{12}$ 代表任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^{12}$ 代表未取代的甲基。在该实施方式的又一方面中, $R^{12}$ 代表未取代的乙基。在该实施方式的又一方面中, $R^{12}$ 代表一取代的甲基或一取代的乙基。

[0271]  $R^{12}$ 的典型值包括氢,氟,氯,三氟甲基,甲基和乙氧基羰基乙基。

[0272] 一般地, $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 可以独立地代表氢,氟,氯,溴,氰基,硝基,甲基,异丙基,三氟甲基,羟基,甲氧基,二氟-甲氧基,三氟甲氧基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基,氨基,甲基-氨基,叔丁基氨基,二甲基氨基,苯基氨基,乙酰氨基,甲基磺酰基氨基,甲酰基,乙酰基,环丙基羰基,氮杂环丁烷基羰基,吡咯烷基羰基,哌啶基-羰基,哌嗪基羰基,吗啉基羰基,羧基,甲氧羰基,氨基-羰基,甲基氨基羰基,二甲基氨基羰基,氨基磺酰基,甲基氨基-磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0273]  $R^{15}$ 的典型值包括氢,卤素, $C_{1-6}$ 烷基,三氟甲基, $C_{1-6}$ 烷氧基,二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0274]  $R^{15}$ 的示例性值包括 $C_{1-6}$ 烷基。

[0275] 在第一实施方式中, $R^{15}$ 代表氢。在第二实施方式中, $R^{15}$ 代表卤素。在该实施方式的第一方面中, $R^{15}$ 代表氟。在该实施方式的第二方面中, $R^{15}$ 代表氯。在第三实施方式中, $R^{15}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^{15}$ 代表甲基。在第四实施方式中, $R^{15}$ 代表三氟甲基。在第五实施方式中, $R^{15}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基。在该实施方式的一个方面中, $R^{15}$ 代表甲氧基。在第六实施方式中, $R^{15}$ 代表二氟甲氧基。在第七实施方式中, $R^{15}$ 代表三氟甲氧基。

[0276]  $R^{15}$ 的所选含义包括氢,氟,氯,甲基,三氟甲基,甲氧基,二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0277]  $R^{15}$ 的特定值包括甲基。

[0278]  $R^{16}$ 的典型值包括氢,卤素,氰基, $C_{1-6}$ 烷基,三氟-甲基,二氟甲氧基和氨基。

[0279]  $R^{16}$ 的示例性值包括 $C_{1-6}$ 烷基。

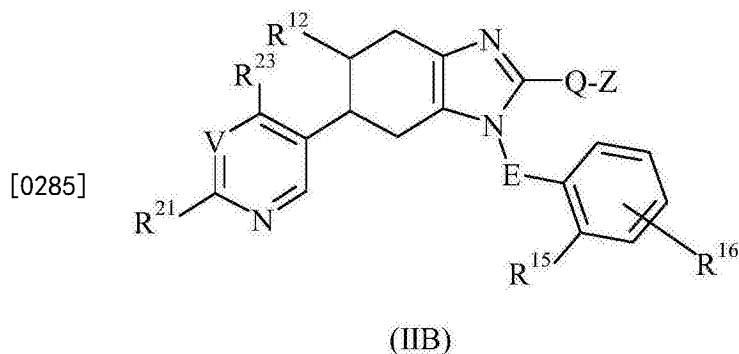
[0280] 在第一实施方式中, $R^{16}$ 代表氢。在第二实施方式中, $R^{16}$ 代表卤素。在该实施方式的第一方面中, $R^{16}$ 代表氟。在该实施方式的第二方面中, $R^{16}$ 代表氯。在第三实施方式中, $R^{16}$ 代表氰基。在第四实施方式中, $R^{16}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^{16}$ 代表甲基。在第五实施方式中, $R^{16}$ 代表三氟-甲基。在第六实施方式中, $R^{16}$ 代表二氟甲氧基。在第七实施方式中, $R^{16}$ 代表氨基。

[0281]  $R^{16}$ 的所选含义包括氢,氟,氯,氰基,甲基,三氟-甲基,二氟甲氧基和氨基。

[0282]  $R^{16}$ 的特定值包括甲基。

[0283] 在特别的实施方式中, $R^{16}$ 连接于苯基环相对基团 $R^{15}$ 的对位。

[0284] 上述式 (IIA) 化合物的特别子类别由式 (IIB) 化合物及其N-氧化物,及其药学上可接受的盐和溶剂化物,及其葡萄糖苷酸衍生物,及其共晶所代表:



[0286] 其中

[0287] V代表C-R<sup>22</sup>或N;

[0288] R<sup>21</sup>代表氢,卤素,卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基,氰基,C<sub>1-6</sub>烷基,三氟-甲基,C<sub>2-6</sub>烯基,C<sub>2-6</sub>炔基,羟基,羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>1-6</sub>烷氧基,(C<sub>1-6</sub>)烷氧基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基-氧基,C<sub>1-6</sub>烷硫基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基,(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>)烷基,氨基,氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基,二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,N-[(C<sub>1-6</sub>)-烷基]-N-[羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基]氨基,C<sub>2-6</sub>烷基羰基氨基,(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基氨基,N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基]氨基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基氨基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基,甲酰基,C<sub>2-6</sub>烷基羰基,(C<sub>2-6</sub>)烷基羰氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基,羧基,羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基,吗啉基(C<sub>1-6</sub>)烷氧羰基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基-亚甲基,氨基羰基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基,二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基羰基,氨基磺酰基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基,二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基磺酰基,(C<sub>1-6</sub>)烷基-亚砷亚胺基或[(C<sub>1-6</sub>)烷基][N-(C<sub>1-6</sub>)烷基]亚砷亚胺基;或R<sup>21</sup>代表(C<sub>3-7</sub>)环烷基,(C<sub>3-7</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基,(C<sub>4-7</sub>)环烯基,(C<sub>4-9</sub>)二环烷基,(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基,(C<sub>3-7</sub>)杂环烯基,(C<sub>4-9</sub>)杂二环烷基或(C<sub>4-9</sub>)螺杂环烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代;

[0289] R<sup>22</sup>代表氢,卤素或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0290] R<sup>23</sup>代表氢,C<sub>1-6</sub>烷基,三氟甲基或C<sub>1-6</sub>烷氧基;和

[0291] E,Q,Z,R<sup>12</sup>,R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>如前文所定义。

[0292] 在一种实施方式中,V代表C-R<sup>22</sup>。在又一实施方式中,V代表N。

[0293] 一般地,R<sup>21</sup>代表氢,卤素,卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基,氰基,C<sub>1-6</sub>烷基,三氟甲基,C<sub>2-6</sub>烯基,羟基,羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>1-6</sub>烷氧基,三氟乙氧基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基氧基,C<sub>1-6</sub>烷硫基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基,氨基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基,二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基]-氨基,N-[(C<sub>1-6</sub>)烷基]-N-[羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基]氨基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基氨基,羧基(C<sub>3-7</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基,(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基-氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基,羧基,吗啉基(C<sub>1-6</sub>)烷氧羰基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基或C<sub>2-6</sub>烷氧羰基亚甲基;或R<sup>21</sup>代表(C<sub>3-7</sub>)环烷基,(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,(C<sub>4-7</sub>)环烯基,(C<sub>4-9</sub>)二环烷基,(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基,(C<sub>4-9</sub>)杂二环烷基或(C<sub>4-9</sub>)螺杂环烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0294] 在R<sup>21</sup>代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)环烷基的情况下,典型值包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0295] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基的情况下,典型值是环己基甲基,该基团可以任选被一个或多个取代基取代。

[0296] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>4-7</sub>)环烯基的情况下,典型值包括环丁烯基,环戊烯基,环己烯基和环庚烯基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0297] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)二环烷基的情况下,典型值包括二环[3.1.0]己基,二环[4.1.0]庚烷基和二环[2.2.2]辛烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0298] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基的情况下,典型值包括氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,吡咯烷基,四氢-吡喃基,哌啶基,哌嗪基,六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基,吗啉基,硫吗啉基,氮杂环庚烷基,氧杂氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基和硫杂二氮杂环庚烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0299] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>3-7</sub>)杂环烯基的情况下,典型值是任选经取代的1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0300] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)杂二环烷基的情况下,典型值包括3-氮杂二环[3.1.0]己基,2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基,3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基,3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基,2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基,奎宁环基,2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛烷基,3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基,3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基,3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基和3,9-二氮杂二环-[4.2.1]壬烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0301] 在 $R^{21}$ 代表任选经取代的(C<sub>4-9</sub>)螺杂环烷基的情况下,典型值包括5-氮杂螺[2.3]己基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基,2-氮杂螺[3.3]-庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基,2-氧杂-6-氮杂螺-[3.5]壬烷基,2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基和2,4,8-三氮杂螺[4.5]-癸基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0302] 示例性地, $R^{21}$ 代表羟基,羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基,甲氧基,羧基-环丁基氧基,甲硫基,甲磺酰基,甲基氨基,N-[羧乙基]-N-甲基-氨基,羧基环戊基氨基,羧基环丙基甲基氨基或乙氧基羰基-乙基;或 $R^{21}$ 代表环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环己基-甲基,环己烯基,二环[3.1.0]己基,二环[4.1.0]庚烷基,二环[2.2.2]-辛烷基,氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,吡咯烷基,四氢吡喃基,哌啶基,哌嗪基,六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基,吗啉基,硫吗啉基,氮杂环庚烷基,氧杂氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,硫杂二氮杂环庚烷基,3-氮杂二环[3.1.0]-己基,2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基,3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基,3-氮杂二环-[4.1.0]庚烷基,2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基,3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基,3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基,3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基,5-氮杂螺[2.3]己基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基或2-氮杂螺-[3.3]庚烷基,所述基团中任一个可以任选被一个或多个取代基取代。

[0303] 在 $R^{21}$ 上可以存在的任选取代基的实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素,卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基,氰基,氰基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,硝基,硝基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>1-6</sub>烷基,三氟甲基,三氟乙基,C<sub>2-6</sub>烯基,羟基,羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>1-6</sub>烷氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟-乙氧基,C<sub>1-6</sub>烷硫基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基,(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>)烷基,氧代,氨基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基,二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基,C<sub>2-6</sub>烷基羰基氨基,(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基-(C<sub>1-6</sub>)烷基,C<sub>2-6</sub>烷氧羰基氨基,C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基

氨基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub>烷基羰基, 羧基, 羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基, 吗啉基- (C<sub>1-6</sub>) 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基亚甲基, 如本文所定义的羧酸电子等排体或前药部分  $\Omega$ , - (C<sub>1-6</sub>) 烷基- $\Omega$ , 氨基-羰基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基, 二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基羰基, 氨基磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基亚砷亚胺基和 [ (C<sub>1-6</sub>) 烷基] [N- (C<sub>1-6</sub>) 烷基]-亚砷亚胺基。

[0304] 在R<sup>21</sup>上的可选项取代基的适宜实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自氟, 氟甲基, 氯, 溴, 氰基, 氰基甲基, 氰基乙基, 硝基, 硝基甲基, 甲基, 乙基, 异丙基, 三氟甲基, 三氟乙基, 乙烯基, 羟基, 羟基甲基, 甲氧基, 乙氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 三氟乙氧基, 甲硫基, 甲磺酰基, 甲基磺酰基甲基, 甲基磺酰基乙基, 氧代, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 乙酰氨基, 乙酰基-氨基甲基, 甲氧羰基氨基, 乙氧羰基氨基, 叔丁氧羰基氨基, 甲基磺酰基氨基, 甲酰基, 乙酰基, 羧基, 羧甲基, 羧乙基, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 正丁氧羰基, 叔丁氧羰基, 吗啉基-乙氧羰基, 甲氧羰基甲基, 乙氧羰基甲基, 乙氧羰基乙基, 乙氧羰基亚甲基, 乙酰氨基磺酰基, 甲氧基氨基羰基, 四唑基, 四唑基甲基, 羟基噁二唑基, 氨基羰基, 甲基氨基羰基, 二甲基-氨基羰基, 甲基磺酰基氨基羰基, 氨基磺酰基, 甲基氨基磺酰基, 二甲基氨基磺酰基, 甲基亚砷亚胺基和 (甲基) (N-甲基) 亚砷亚胺基。

[0305] 一般地, R<sup>21</sup>代表氢, 氟, 氟异丙基, 氰基, 甲基, 三氟甲基, 乙烯基, 羟基, 羟基异丙基, 甲氧基, 异丙氧基, 三氟-乙氧基, 羧基环丁基氧基, 甲硫基, 甲磺酰基, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 甲氧基乙基氨基, N- (羟基乙基) -N- (甲基) 氨基, N- [羧基-乙基] -N-甲基氨基, 羧基环戊基氨基, 羧基环丙基甲基氨基, 甲基磺酰基氨基, 乙酰氧基异丙基, 羧基, 乙氧羰基乙基, 氟甲基-环丙基, 乙酰氨基甲基环丙基, 羟基环丁基, 羧基环戊基, 羧基环己基, (羧基) (甲基) 环己基, (羧基) (羟基) 环己基, 羧甲基环己基, 乙氧羰基环己基, (甲氧羰基) (甲基) -环己基, (乙氧羰基) (甲基) 环己基, 羧基环己基甲基, 羧基-环己烯基, 乙氧羰基环己烯基, 羧基二环 [3.1.0] 己基, 乙氧羰基二环 [3.1.0] 己基, 羧基二环 [4.1.0] 庚烷基, 羧基二环 [2.2.2] 辛烷基, 氟氧杂环丁烷基, 羟基氧杂环丁烷基, 羟基氮杂环丁烷基, (羟基) (甲基) -氮杂环丁烷基, 羧基氮杂环丁烷基, (叔丁氧羰基) (羟基) 氮杂环丁烷基, 四唑基-氮杂环丁烷基, 羟基四氢吡喃基, 吡咯烷基, 羟基吡咯烷基, 羧基-吡咯烷基, (羧基) (甲基) 吡咯烷基, 羧甲基吡咯烷基, 乙氧羰基-吡咯烷基, 氟四氢吡喃基, 羟基四氢吡喃基, 哌啶基, 二氟-哌啶基, (氰基) (甲基) 哌啶基, (羟基) (硝基甲基) 哌啶基, (羟基) - (甲基) 哌啶基, (羟基) (三氟甲基) 哌啶基, (羟基甲基) (甲基) -哌啶基, 甲基磺酰基哌啶基, 氧代哌啶基, (甲酰基) (甲基) 哌啶基, 乙酰基哌啶基, 羧基哌啶基, (羧基) (氟) 哌啶基, (羧基) (甲基) -哌啶基, (羧基) (乙基) 哌啶基, (羧基) (三氟甲基) 哌啶基, (羧基) - (羟基) 哌啶基, (羧基) (羟基甲基) 哌啶基, (羧基) (甲氧基) -哌啶基, (氨基) (羧基) 哌啶基, 羧甲基哌啶基, 甲氧羰基-哌啶基, (甲氧羰基) (甲基) 哌啶基, (乙基) (甲氧羰基) 哌啶基, (异丙基) (甲氧羰基) 哌啶基, (甲氧基) (甲氧羰基) 哌啶基, (羧基) (甲氧羰基) 哌啶基, 乙氧羰基哌啶基, (乙氧羰基) - (氟) 哌啶基, (乙氧羰基) (甲基) 哌啶基, (乙氧羰基) (三氟-甲基) 哌啶基, (乙氧羰基) (羟基甲基) 哌啶基, (正丁氧羰基) - (甲基) 哌啶基, (甲基) (吗啉基乙氧羰基) 哌啶基, 乙氧羰基-甲基哌啶基, 甲基磺酰基氨基羰基哌啶基, 乙酰氨基磺酰基-哌啶基, 甲氧基氨基羰基哌啶基, 四唑基哌啶基, 羟基噁二唑基-哌啶基, 氨基磺酰基哌啶基, 哌嗪基, 氰基乙基哌嗪基, 三氟乙基-哌嗪基, 甲基磺酰基哌嗪基, 甲基磺酰基乙基哌嗪基, 氧代哌嗪基, 乙酰基哌嗪基, 羧基哌嗪基, 叔丁氧羰基哌嗪基, 羧甲基哌嗪基, 羧乙基

哌嗪基,乙氧基羰基甲基哌嗪基,乙氧基羰基乙基哌嗪基,四唑基甲基哌嗪基,三氧代六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基,吗啉基,二甲基吗啉基,羟基甲基-吗啉基,羧基吗啉基,(羧基)(甲基)吗啉基,羧甲基-吗啉基,硫吗啉基,氧代硫吗啉基,二氧代硫吗啉基,羧基-氮杂环庚烷基,羧基氧杂氮杂环庚烷基,氧代二氮杂环庚烷基,(甲基)(氧代)二氮杂环庚烷基,二氧代-硫杂二氮杂环庚烷基,羧基-3-氮杂二环[3.1.0]己基,(羧基)(甲基)-3-氮杂二环-[3.1.0]己基,甲氧羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基,乙氧基羰基-3-氮杂二环[3.1.0]己基,2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基,羧基-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基,羧基-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基,羧基-3-氮杂二环-[4.1.0]庚烷基,甲氧羰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基,乙氧基羰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基,(羟基)(甲基)(氧代)-2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基,羧基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,甲氧羰基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,氧代-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,乙氧基羰基亚甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基,氧代-3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基,羧基-3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基,羧基-5-氮杂螺[2.3]己基,(羧基)(甲基)-5-氮杂螺-[2.3]己基,羧基-5-氮杂螺[2.4]庚烷基,羧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基,2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基或(二氧代)(甲基)-2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸基。

[0306] 在特别的实施方式中, $R^{21}$ 代表羟基( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方式的一个方面中, $R^{21}$ 代表羟基异丙基,特别是2-羟基丙-2-基。

[0307] 一般地, $R^{22}$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0308] 适宜地, $R^{22}$ 代表氢,氯或甲基。

[0309] 一般地, $R^{22}$ 代表氢或甲基。

[0310] 在一种实施方式中, $R^{22}$ 代表氢。在又一实施方式中, $R^{22}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基。在又一实施方式中, $R^{22}$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中, $R^{22}$ 代表氟。在该实施方式的又一方面中, $R^{22}$ 代表氯。

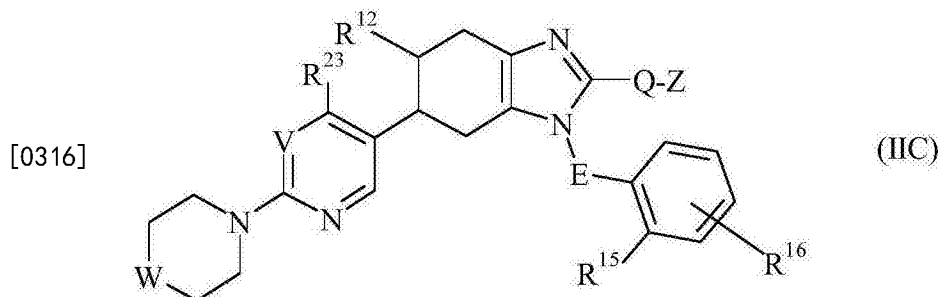
[0311] 一般地, $R^{23}$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

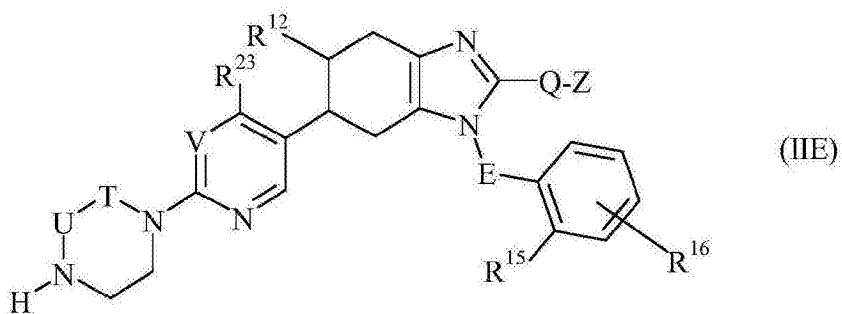
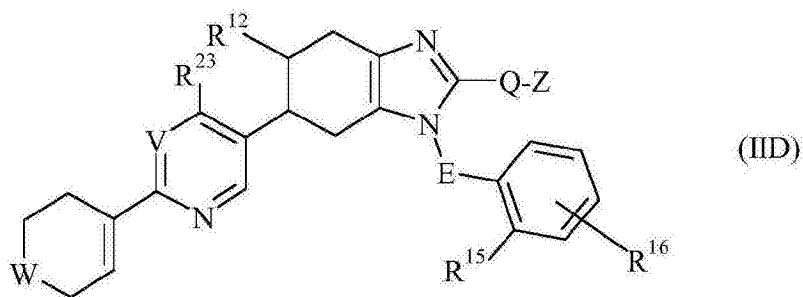
[0312] 适宜地, $R^{23}$ 代表氢,甲基,三氟甲基或甲氧基。

[0313] 一般地, $R^{23}$ 代表氢或甲基。

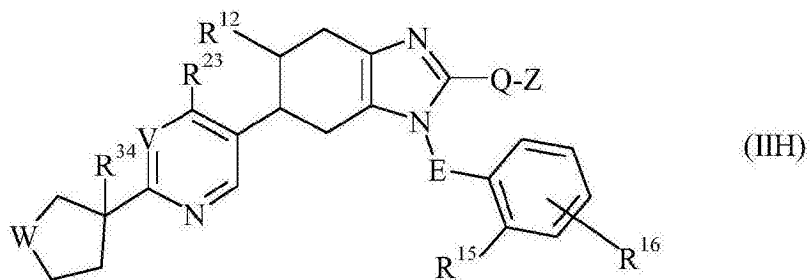
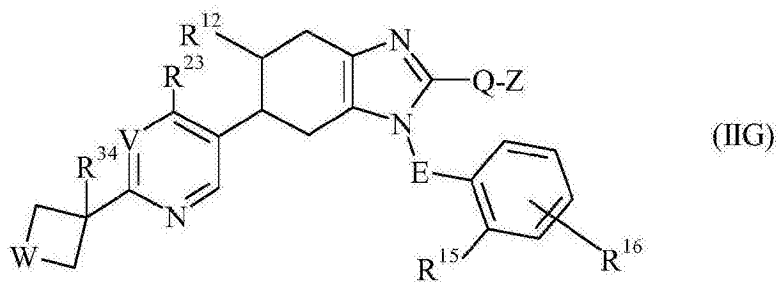
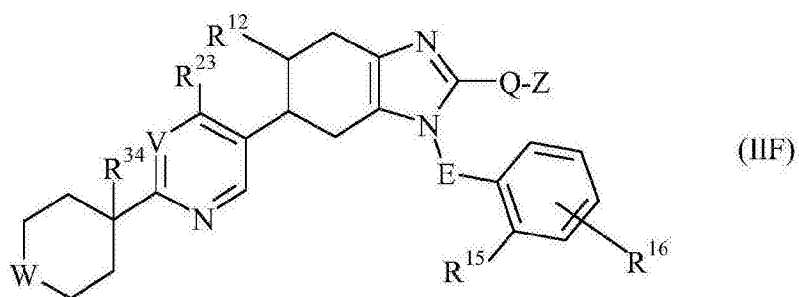
[0314] 在一种实施方式中, $R^{23}$ 代表氢。在又一实施方式中, $R^{23}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基,特别是甲基。在又一实施方式中, $R^{23}$ 代表三氟甲基。在额外的实施方式中, $R^{23}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基,特别是甲氧基。

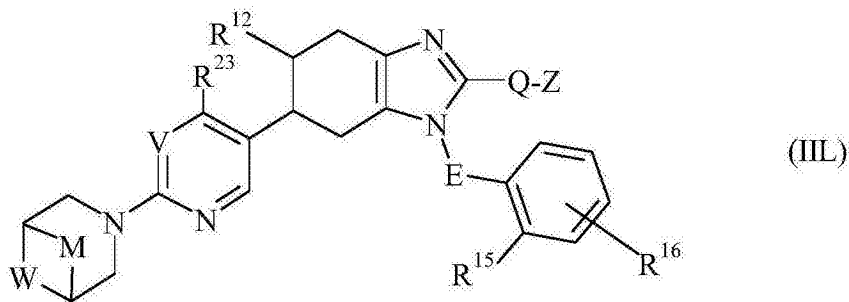
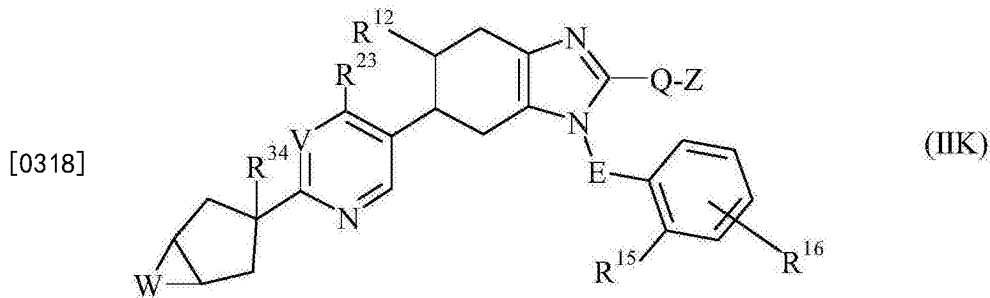
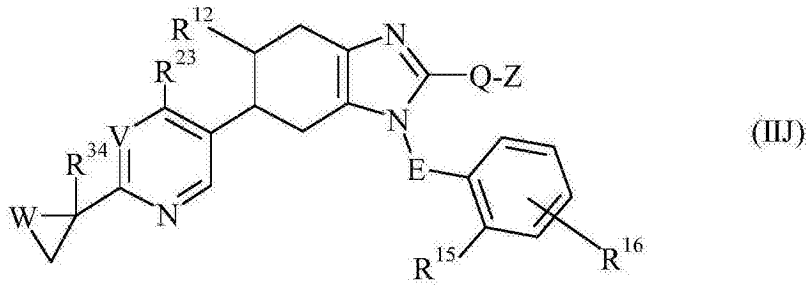
[0315] 上述式(IIB)化合物的特别子类由式(IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK)和(IIL)化合物,及其N-氧化物,及其药学上可接受的盐和溶剂化物,及其葡萄糖苷酸衍生物,及其共晶所代表:





[0317]





[0319] 其中

[0320] T代表-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0321] U代表C(O)或S(O)<sub>2</sub>;

[0322] W代表O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>5</sup>), N(R<sup>31</sup>)或C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>);

[0323] -M-代表-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0324] R<sup>31</sup>代表氢, 氰基, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷基, 三氟甲基, 三氟乙基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub>烷基羰基, 羧基, 羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 羧酸电子等排体或前药部分Ω, -(C<sub>1-6</sub>)烷基-Ω, 氨基羰基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基, 二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基羰基, 氨基磺酰基或二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基-磺酰基;

[0325] R<sup>32</sup>代表氢, 卤素, 氰基, 羟基, 羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub>烷基羰基, 羧基, 羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基, C<sub>2-6</sub>烷氧羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基, 氨基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>)烷基-亚砷亚胺基, [(C<sub>1-6</sub>)烷基][N-(C<sub>1-6</sub>)烷基]亚砷亚胺基, 羧酸电子等排体或前药部分Ω, 或-(C<sub>1-6</sub>)烷基-Ω;

[0326] R<sup>33</sup>代表氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, 三氟甲基, 羟基, 羟基-(C<sub>1-6</sub>)烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 氨基或羧基;

[0327] R<sup>34</sup>代表氢, 卤素, 卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基, 羟基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>1-6</sub>烷硫基, C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, 氨基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基, 二(C<sub>1-6</sub>)烷基-氨基, (C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基, (C<sub>2-6</sub>)烷基羰



基氨基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基-磺酰基氨基或 (C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基氨基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基; 和

[0328] V, E, Q, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>23</sup> 和 Ω 如前文所定义。

[0329] 在第一实施方式中, T 代表 -CH<sub>2</sub>-。在第二实施方式中, T 代表 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0330] 在第一实施方式中, U 代表 C(O)。在第二实施方式中, U 代表 S(O)<sub>2</sub>。

[0331] 一般地, W 代表 O, S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>31</sup>) 或 C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0332] 一般地, W 代表 O, N(R<sup>31</sup>) 或 C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0333] 在第一实施方式中, W 代表 O。在第二实施方式中, W 代表 S。在第三实施方式中, W 代表 S(O)。在第四实施方式中, W 代表 S(O)<sub>2</sub>。在第五实施方式中, W 代表 S(O)(NR<sup>5</sup>)。在第六实施方式中, W 代表 N(R<sup>31</sup>)。在第七实施方式中, W 代表 C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0334] 在一种实施方式中, -M- 代表 -CH<sub>2</sub>-。在又一实施方式中, -M- 代表 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0335] 一般地, R<sup>31</sup> 代表氢, 氰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基, 三氟甲基, 三氟乙基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 甲酰基, C<sub>2-6</sub> 烷基羰基, 羧基, 羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基, 四唑基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 氨基羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基, 二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基-氨基羰基, 氨基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基磺酰基或二 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基-磺酰基。

[0336] R<sup>31</sup> 的典型值包括氢, 氰基乙基, 甲基, 乙基, 异丙基, 三氟甲基, 三氟乙基, 甲磺酰基, 甲基磺酰基乙基, 甲酰基, 乙酰基, 羧基, 羧甲基, 羧乙基, 甲氧羰基, 乙氧基羰基, 叔丁氧基-羰基, 乙氧基羰基甲基, 乙氧基羰基乙基, 四唑基甲基, 氨基羰基, 甲基氨基-羰基, 二甲基氨基羰基, 氨基磺酰基, 甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0337] 一般地, R<sup>32</sup> 代表卤素, 羧基, 羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 羧酸电子等排体或前药部分 Ω, 或-(C<sub>1-6</sub>) 烷基-Ω。

[0338] 一般地, R<sup>32</sup> 代表氢, 卤素, 氰基, 羟基, 羟基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, 甲酰基, 羧基, 羧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>2-6</sub> 烷氧羰基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基, 氨基磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基亚砷亚胺基, [(C<sub>1-6</sub>) 烷基][N-(C<sub>1-6</sub>) 烷基]亚砷亚胺基, (C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基氨基羰基, (C<sub>2-6</sub>) 烷基羰基氨基-磺酰基, (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基氨基羰基, 四唑基或羟基噁二唑基。

[0339] R<sup>32</sup> 的典型值包括氢, 氟, 氰基, 羟基, 羟基甲基, 甲磺酰基, 甲酰基, 羧基, 羧甲基, 羧乙基, 甲氧羰基, 乙氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 甲氧羰基甲基, 甲氧羰基乙基, 乙氧基羰基甲基, 乙氧基羰基乙基, 氨基磺酰基, 甲基亚砷亚胺基, (甲基) (N-甲基) 亚砷亚胺基, 甲基磺酰基氨基羰基, 乙酰氨基磺酰基, 甲氧基氨基羰基, 四唑基和羟基噁二唑基。

[0340] 在所选实施方式中, R<sup>32</sup> 代表羧基。

[0341] 一般地, R<sup>33</sup> 代表氢, 卤素或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[0342] 适宜地, R<sup>33</sup> 代表氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[0343] R<sup>33</sup> 的所选含义包括氢, 氟, 甲基, 乙基, 异丙基, 三氟甲基, 羟基, 羟基甲基, 甲氧基, 氨基和羧基。

[0344] R<sup>33</sup> 的所选含义包括氢和甲基。

[0345] 在第一实施方式中, R<sup>33</sup> 代表氢。在第二实施方式中, R<sup>33</sup> 代表卤素。在该实施方式的一个方面中, R<sup>33</sup> 代表氟。在第三实施方式中, R<sup>33</sup> 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基。在该实施方式的第一方面中, R<sup>33</sup> 代表甲基。在该实施方式的第二方面中, R<sup>33</sup> 代表乙基。在该实施方式的第三方面中, R<sup>33</sup> 代表异丙基。在第四实施方式中, R<sup>33</sup> 代表三氟甲基。在第五实施方式中, R<sup>33</sup> 代表羟基。在第六实施方式中, R<sup>33</sup> 代表羟基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基。在该实施方式的一个方面中, R<sup>33</sup> 代表羟基甲基。在第

七实施方式中,  $R^{33}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基。在该实施方式的一个方面中,  $R^{33}$ 代表甲氧基。在第八实施方式中,  $R^{33}$ 代表氨基。在第九实施方式中,  $R^{33}$ 代表羧基。

[0346] 在第一实施方式中,  $R^{34}$ 代表氢。在第二实施方式中,  $R^{34}$ 代表卤素。在该实施方式的一个方面中,  $R^{34}$ 代表氟。在第三实施方式中,  $R^{34}$ 代表卤代( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方式的一个方面中,  $R^{34}$ 代表氟甲基。在第四实施方式中,  $R^{34}$ 代表羟基。在第五实施方式中,  $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基,特别是甲氧基。在第六实施方式中,  $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷硫基,特别是甲硫基。在第七实施方式中,  $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基,特别是甲基亚磺酰基。在第八实施方式中,  $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基,特别是甲磺酰基。在第九实施方式中,  $R^{34}$ 代表氨基。在第十实施方式中,  $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基氨基,特别是甲基氨基。在第十一实施方式中,  $R^{34}$ 代表二( $C_{1-6}$ )烷基氨基,特别是二甲基氨基。在第十二实施方式中,  $R^{34}$ 代表( $C_{2-6}$ )烷基羰基氨基,特别是乙酰氨基。在第十三实施方式中,  $R^{34}$ 代表( $C_{2-6}$ )烷基羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基,特别是乙酰氨基甲基。在第十四实施方式中,  $R^{34}$ 代表( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基-氨基,特别是甲基磺酰基氨基。在第十五实施方式中,  $R^{34}$ 代表( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基,特别是甲基磺酰基氨基甲基。

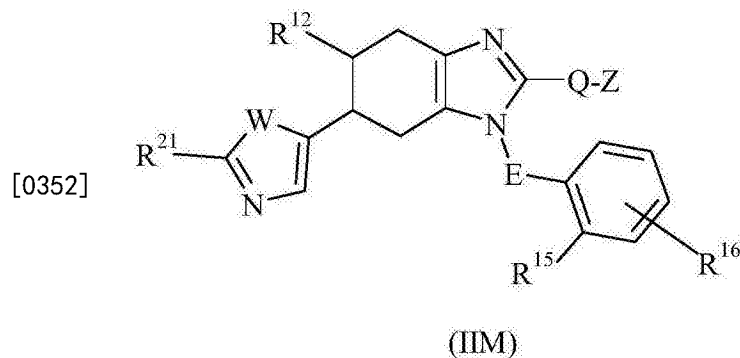
[0347] 一般地,  $R^{34}$ 代表氢, 卤素, 卤代( $C_{1-6}$ )烷基, 羟基或( $C_{2-6}$ )烷基羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基。

[0348]  $R^{34}$ 的所选含义包括氢, 氟, 氟甲基, 羟基, 甲氧基, 甲硫基, 甲基亚磺酰基, 甲磺酰基, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基和乙酰氨基甲基。

[0349]  $R^{34}$ 的特定值包括氢, 氟, 氟甲基, 羟基和乙酰氨基甲基。

[0350] 适宜地,  $R^{34}$ 代表氢或羟基。

[0351] 根据本发明的化合物的一个备择子类由式(IIM)的化合物和其N-氧化物、和其药学上可接受的盐和溶剂化物、和其葡糖苷酸衍生物、和其共晶代表:



[0353] 其中

[0354] E, Q, Z, W,  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ 和 $R^{21}$ 如前文所定义。

[0355] 在特别提及式(IIM)的情况下, 基团W适宜地是O, S或 $N-R^{31}$ , 特别是S或 $N-R^{31}$ 。

[0356] 根据本发明的具体的新颖的化合物包括在附随实施例中描述了其制备的每种化合物、和其药学上可接受的盐和溶剂化物、和其共晶。

[0357] 根据本发明的化合物在多种人病恙的治疗和/或预防中是有益的。这些包括自身免疫和炎症性障碍; 神经学障碍和神经变性障碍; 疼痛和伤害感受性障碍; 心血管障碍; 代谢障碍; 眼障碍; 和肿瘤学障碍。

[0358] 炎症性障碍和自身免疫性障碍包括全身性自身免疫障碍、自身免疫性内分泌障碍和器官特异性的自身免疫障碍。系统性自身免疫障碍包括系统性红斑狼疮(SLE)、银屑病、银屑病性关节炎、血管炎、多肌炎、硬皮病、多发性硬化、系统性硬化症、强直性脊柱炎、类风

湿性关节炎、非特异性的炎症性关节炎、青少年炎症性关节炎、青少年特发性关节炎(包括其少关节的和多关节的形式)、慢性疾病的贫血(ACD)、斯蒂尔病(青少年期和/或成年期发作)、**Behçet**氏病和舍格伦综合征。自身免疫性内分泌障碍包括甲状腺炎。器官特异性的自身免疫障碍包括阿狄森氏病、溶血性或恶性贫血、急性肾损伤(AKI;包括顺铂诱导的AKI)、糖尿病肾病(DN)、梗阻性尿路病(包括顺铂诱导的梗阻性尿路病)、肾小球肾炎(包括古德帕斯丘综合征、免疫复合物介导的肾小球肾炎和抗中性白细胞细胞质抗体(ANCA)-相关的肾小球肾炎)、狼疮肾炎(LN)、轻微改变型肾病、格雷夫斯病、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠病(包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎和隐窝炎)、天疱疮、特应性皮炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肺炎、自身免疫性心炎、重症肌无力、自发性不育、骨质疏松症、骨质减少、侵蚀性骨病、软骨炎、软骨变性和/或破坏、纤维化障碍(包括多种形式的肝和肺纤维化)、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、呼吸窘迫综合征、脓毒症、发热、肌营养不良(包括杜兴肌营养不良)和器官移植排斥(包括肾同种异体移植物排斥)。

[0359] 神经学障碍和神经变性障碍包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、缺血、中风、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、头损伤、癫痫发作和癫痫。

[0360] 心血管障碍包括血栓形成、心脏肥大、高血压、不规则的心脏收缩(例如心力衰竭过程中)和性障碍(包括勃起功能障碍和女性功能障碍)。TNF $\alpha$ 功能调节剂还可以用于治疗 and/或预防心肌梗塞(参见J. J. Wu等人, JAMA, 2013, 309, 2043-2044)。

[0361] 代谢障碍包括糖尿病(包括胰岛素依赖型糖尿病和青少年糖尿病)、血脂异常和代谢综合征。

[0362] 眼障碍包括视网膜病变(包括糖尿病视网膜病变、增殖性视网膜病变、非增殖性视网膜病变和早产儿视网膜病变)、黄斑水肿(包括糖尿病黄斑水肿)、年龄相关的黄斑变性(ARMD)、血管化(包括角膜血管化和新生血管形成)、视网膜静脉闭塞和多种形式的葡萄膜炎和角膜炎。

[0363] 肿瘤学障碍(其可以是急性的或慢性的)包括增殖障碍,特别是癌症和癌症相关的并发症(包括骨骼并发症、恶病质和贫血)。癌症的特定类型包括血液学恶性肿瘤(包括白血病和淋巴瘤)和非血液学恶性肿瘤(包括实体瘤癌症、肉瘤、脑膜瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、黑素瘤、胃癌和肾细胞癌)。慢性白血病可以是骨髓的或淋巴的。白血病的种类包括成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性/淋巴样白血病(CLL)、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征、慢性嗜中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞的大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、前髓细胞白血病和红白血病。淋巴瘤的种类包括恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、MALT1淋巴瘤和边缘带淋巴瘤。非血液学恶性肿瘤的种类包括前列腺、肺、乳房、直肠、结肠、淋巴结、膀胱、肾、胰腺、肝、卵巢、子宫、子宫颈、脑、皮肤、骨、胃和肌肉的癌症。TNF $\alpha$ 功能调节剂还可以用于增加TNF的有效抗癌作用的安全性(参见F. V. Hauwermeiren等人, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603)。

[0364] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含如上所述的根据本发明的化合物或其药

学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0365] 根据本发明的药物组合物可以采取适合于口服、含服、胃肠外、鼻、局部、眼或直肠施用的形式,或适合于通过吸入或吹入法施用的形式。

[0366] 对于口服施用,药物组合物可以采取例如通过常规方式用以下物质制备的片剂、锭剂或胶囊剂的形式:药学上可接受的赋形剂比如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸钠);或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。所述片剂可以通过本领域众所周知的方法进行包被。用于口服施用的液体制品可以采取例如溶液、糖浆剂或混悬液的形式,或它们可以呈现为在使用前用水或其它合适的媒介物构造的干燥产物。这样的液体制品可以通过常规方式用以下物质制备:药学上可接受的添加剂比如助悬剂、乳化剂、非水性媒介物或防腐剂。适当的话,所述制品还可以含有缓冲盐、矫味剂、着色剂或甜味剂。

[0367] 可以适当地配制用于口服施用的制品以提供活性化合物的控释。

[0368] 对于含服施用,所述组合物可以采取按常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0369] 可以将式(I)的化合物配制成用于通过注射胃肠外施用,例如通过快速推注或输注。用于注射的制剂可以以单位剂型呈现,例如在玻璃安瓿或多次剂量容器(例如玻璃小瓶)中。用于注射的组合物可以采取比如在油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳剂等形式,或者可以含有配制剂比如助悬剂、稳定剂、防腐剂和/或分散剂。备择地,所述活性成分可以呈粉末形式,其用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)来构造。

[0370] 除了上述的制剂以外,还可以将式(I)的化合物配制为贮库制剂。这样的长效制剂可以通过植入或通过肌肉内注射来施用。

[0371] 对于鼻施用或通过吸入施用,利用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体或气体混合物,可以以加压包或喷雾器所用的气溶胶喷雾递送形式方便地递送根据本发明的化合物。

[0372] 如果需要的话,所述组合物可以呈现在包装或分配器装置中,其可以含有一个或多个包含活性成分的单位剂型。所述包装或分配器装置可以伴有施用说明书。

[0373] 对于局部施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制成合适的软膏剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、液体石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡和水。备择地,在本发明中使用的化合物可以配制成合适的洗剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、苯甲醇、2-辛基十二醇和水。

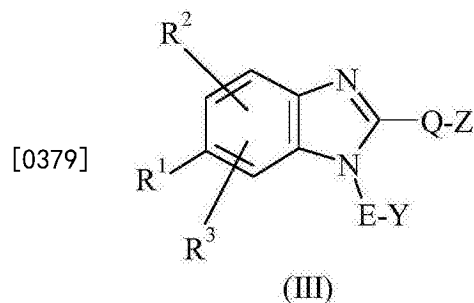
[0374] 对于眼施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制为在等渗的、调过pH的无菌盐水中的微粉化混悬液,用或不用防腐剂比如杀细菌剂或杀真菌剂,例如硝酸苯汞、苯扎氯铵或乙酸氯己定。备择地,对于眼施用,可以将化合物配制在软膏剂比如矿脂中。

[0375] 对于直肠施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制为栓剂。这些可以如下制备:将活性组分与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在室温为固体,但是在直肠温度为液体且所以将在直肠中融化以释放活性组分。这样的材料包括、例如可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0376] 预防或治疗特定病症所需要的在本发明中使用的化合物的量将随选择的化合物和要治疗的患者的病症而变化。但是,一般而言,对于口服或含服施用,日剂量可以在约10ng/kg至1000mg/kg的范围内,通常从100ng/kg至100mg/kg,例如从约0.01mg/kg至40mg/kg体重;对于胃肠外施用,从约10ng/kg至50mg/kg体重;和对于鼻施用或通过吸入或吹入法施用,从约0.05mg至约1000mg,例如从约0.5mg至约1000mg。

[0377] 如果需要的话,根据本发明的化合物可以与另一种药学活性剂(例如抗炎分子比如甲氨蝶呤或泼尼松龙)一起共同施用。

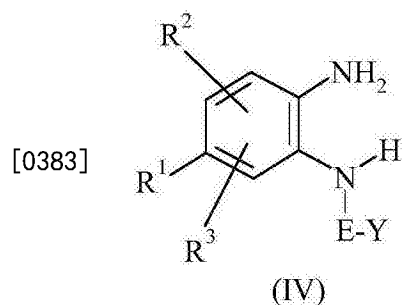
[0378] 上述式(I)化合物可以通过如下方法制备,其包括还原式(III)化合物:



[0380] 其中E,Q,Y,Z,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

[0381] 化合物(III)的还原通过催化氢化适宜地引起,其一般包括用氢化催化剂例如钨碳在氢气氛下处理化合物(III)。反应在适宜溶剂例如有机酸比如乙酸中方便地进行。

[0382] 上述式(III)化合物可以制备如下:将式Z-Q-CO<sub>2</sub>H化合物或其羧酸盐(例如与碱金属比如锂、钠或钾的羧酸盐)与式(IV)化合物反应:



[0384] 其中E,Q,Y,Z,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

[0385] 反应可以在肽偶联试剂比如1-[二(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(HATU)存在下、任选地在适宜碱例如有机碱比如N,N-二异丙基乙胺存在下有利地进行。反应在环境温度或升高的温度、在适宜溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺或氯化溶剂比如二氯甲烷中方便地引起。由此获得的产品适宜地用酸、理想地有机酸比如乙酸或无机酸比如盐酸,一般在升高的温度处理。

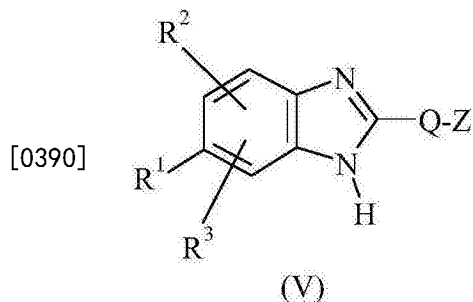
[0386] 另选地,反应可以在偶联试剂比如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)存在下、一般在环境温度、在适宜溶剂例如氯化溶剂比如二氯甲烷中、在适宜碱例如有机碱比如三乙胺存在下方便地引起。

[0387] 另选地,反应可以在升高的温度、在无机酸例如盐酸存在下方便地引起。

[0388] 另选地,反应可以在升高的温度、在低级烷醇例如C<sub>1-4</sub>烷醇比如甲醇存在下方便地引起。

[0389] 在备择程序中,上述式(III)化合物,其中E代表共价键或任选经取代的直链或支

化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,可以制备如下:将式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物与式(V)化合物反应:

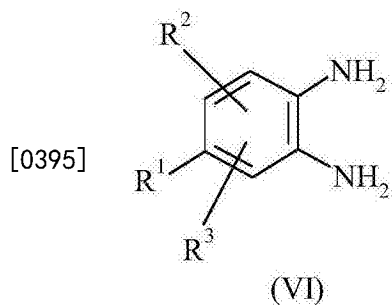


[0391] 其中Q,Y,Z,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义,E<sup>1</sup>代表共价键或任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,和L<sup>1</sup>代表适宜的离去基团。

[0392] 离去基团L<sup>1</sup>一般地是卤素原子,例如氯或溴。

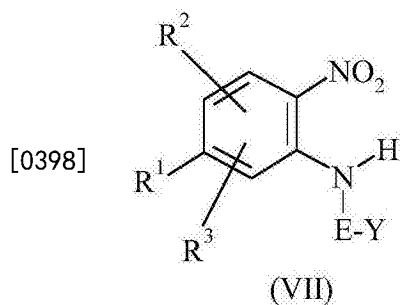
[0393] 反应在环境温度或升高的温度、在适宜溶剂例如偶极非质子溶剂比如N,N-二甲基甲酰胺、或氯化了的溶剂比如二氯甲烷中方便地引起。反应可以在适宜碱例如无机碱比如碳酸钾、碳酸铯或氢化钠存在下进行。

[0394] 上述式(V)中间体可以制备如下:将式Z-Q-CO<sub>2</sub>H化合物或其羧酸盐(例如与碱金属比如锂、钠或钾的羧酸盐)与式(VI)化合物反应:



[0396] 其中Q,Z,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义;其反应条件类似于上文对化合物(IV)与式Z-Q-CO<sub>2</sub>H化合物或其羧酸盐的反应所描述的那些。

[0397] 上述式(IV)中间体可以制备如下:还原式(VII)化合物:



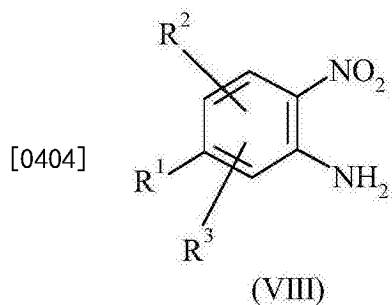
[0399] 其中E,Y,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

[0400] 转化通过化合物(VII)的催化氢化方便地引起,其一般地包括在氢化催化剂比如钯/碳存在下用气态氢处理化合物(VII)。

[0401] 另选地,化合物(VII)的还原可以如下引起:一般在升高的温度、在氯化铵存在下用元素铁或锌处理。

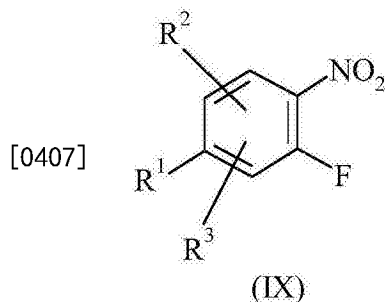
[0402] 另选地,化合物(VII)的还原可以如下引起:一般地在升高的温度、在无机酸比如盐酸存在下,用氯化锡(II)处理。

[0403] 式(VII)中间体,其中E代表共价键或任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,可以制备如下:将式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物与式(VIII)化合物反应:



[0405] 其中E<sup>1</sup>, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>和L<sup>1</sup>如前文所定义;其反应条件类似于上文对化合物(V)与式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物的反应所描述的那些。

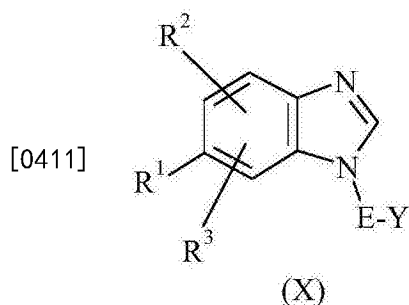
[0406] 另选地,式(VII)中间体,其中E代表共价键或任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,可以制备如下:将式Y-E<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>化合物与式(IX)化合物反应:



[0408] 其中E<sup>1</sup>, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

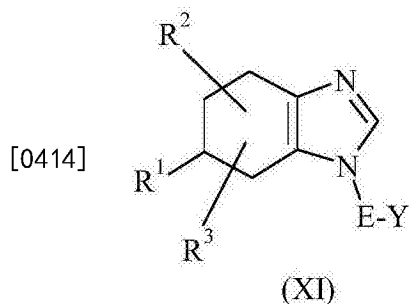
[0409] 反应在环境温度或升高的温度、在适宜溶剂例如1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、环醚比如四氢呋喃、或偶极非质子溶剂比如N,N-二甲基甲酰胺中方便地引起。反应可以在适宜碱例如无机碱比如碳酸钾存在下进行。

[0410] 在又一程序中,上述式(III)化合物,其中Q相应于式-CH(OH)-Q<sup>1</sup>-基团,可以制备如下:将式OHC-Q<sup>1</sup>-Z醛与式(X)化合物反应:



[0412] 其中E, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

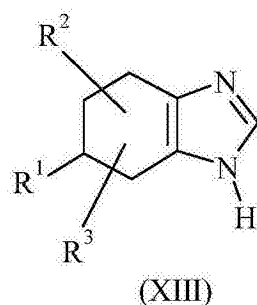
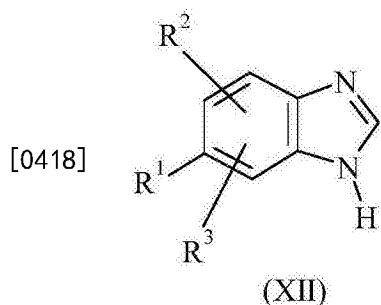
[0413] 类似地,上述式(I)化合物,其中Q相应于式-CH(OH)-Q<sup>1</sup>-基团,可以通过如下方法制备,其包括将式OHC-Q<sup>1</sup>-Z醛与式(XI)化合物反应:



[0415] 其中E,Y,Z,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

[0416] 式OHC-Q<sup>1</sup>-Z醛与化合物(X)或(XI)的反应在强碱例如正丁基锂或二异丙基氨基锂(LDA)存在下方便地引起。反应在适宜溶剂例如环醚比如四氢呋喃中进行。

[0417] 上述式(X)或(XI)中间体,其中E代表共价键或任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,可以制备如下:将式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物与式(XII)或(XIII)化合物分别反应:

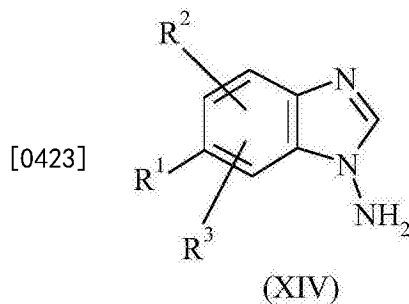


[0419] 其中E<sup>1</sup>,Y,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>和L<sup>1</sup>如前文所定义;其反应条件类似于上文对化合物(V)与式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物的反应所描述的那些。

[0420] 另选地,上述式(X)中间体可以制备如下:理想地在环境温度,将如前文所定义的式(IV)化合物与甲酸反应。

[0421] 上述式(XIII)中间体可以制备如下:还原如前文所定义的式(XII)化合物,其反应条件类似于上文对化合物(III)的还原所描述的那些。

[0422] 上述式(X)中间体,其中E代表-N(H)-,可以制备如下:在过渡金属催化剂存在下将式L<sup>2</sup>-Y化合物与式(XIV)化合物反应:



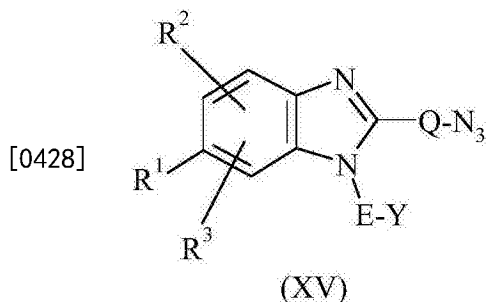
[0424] 其中Y,R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义,和L<sup>2</sup>代表适宜的离去基团。

[0425] 离去基团L<sup>2</sup>一般是卤素原子,例如溴。

[0426] 用于上述反应中的适宜过渡金属催化剂是三(二亚苄基丙酮)二钯(0),在该情况下反应在2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯存在下方便地进行。反应在升高的温度、在适宜溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中、一般在碱例如无机碱比如碳酸铯存在下适宜地进行。



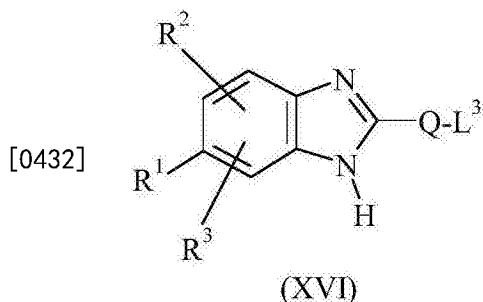
[0427] 在进一步的程序中,上述式(III)化合物,其中Z代表任选在4-位被取代的1H-[1,2,3]三唑-1-基部分,可以通过下述方法制备,其包括将式H-C≡C-R<sup>2</sup>化合物与式(XV)化合物反应:



[0429] 其中E, Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义,和R<sup>2</sup>代表Z上的可选项代基。

[0430] 反应在五水合硫酸铜和抗坏血酸钠存在下方便地进行。适宜地,反应在环境温度、在一般与水混合的适宜溶剂例如环醚溶剂比如四氢呋喃中进行。

[0431] 上述式(XV)中间体,其中E代表共价键或任选经取代的直链或支化的C<sub>1-4</sub>亚烷基链,可以制备如下:将式(XVI)化合物:



[0433] 其中Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义,和L<sup>3</sup>代表适宜的离去基团;与叠氮化钠反应;随后将所得化合物与式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物反应,其反应条件类似于上文对化合物(V)与式L<sup>1</sup>-E<sup>1</sup>-Y化合物的反应所描述的那些。

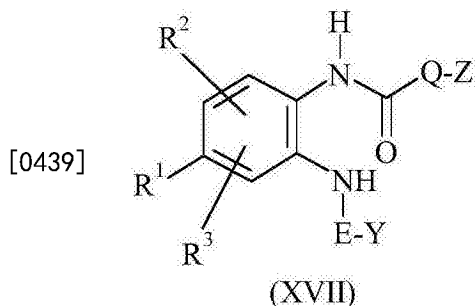
[0434] 离去基团L<sup>3</sup>一般地是卤素原子,例如氯。

[0435] 在化合物(XVI)与叠氮化钠之间的反应在环境温度、在适宜溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中方便地引起。

[0436] 上述式(III)化合物,其中Q代表-S-可以通过下述方法制备,其包括将式Z-S-Z化合物与如前文所定义的式(X)化合物反应。

[0437] 反应在环境温度、在适宜溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中方便地引起。反应可以在适宜碱例如无机碱比如碳酸钾存在下进行。

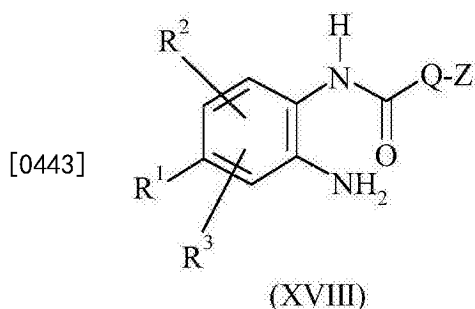
[0438] 在又一程序中,上述式(III)化合物可以通过下述方法制备,其包括环化式(XVII)化合物:



[0440] 其中E, Q, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义。

[0441] 环化反应通过加热乙酸中的化合物 (XVII) 方便地引起。

[0442] 上述式 (XVII) 中间体可以通过下述方法制备, 其包括在还原剂存在下将式Y-E<sup>2</sup>-CHO的醛衍生物与式 (XVIII) 化合物反应:



[0444] 其中Q, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如前文所定义, 和-E<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-相应于上文定义的基团E。

[0445] 用于上述反应中的还原剂适宜地是三乙酰氧基-硼氢化钠或硼氢化钠。

[0446] 在又一程序中, 上述式 (III) 化合物, 其中-Q-Z代表二甲基氨基, 可以通过下述方法制备, 其包括将如前文所定义的式 (IV) 化合物与(二氯亚甲基) 二甲基氯化铵反应。

[0447] 反应在适宜溶剂例如氯化溶剂比如二氯甲烷中、一般地在碱例如有机碱比如N, N-二异丙基乙胺存在下方便地引起。

[0448] 应认识到, 上述式 (XI) 化合物相应于式 (I) 化合物, 其中Q代表共价键和Z是氢。

[0449] 在不可商购的情况下, 式 (VI), (VIII), (IX), (XII), (XIV), (XVI) 和 (XVIII) 原料可以通过类似于所附实施例中描述的那些的方法或者通过本领域熟知的标准方法来制备。

[0450] 应理解, 最初得自上述任一过程的任意式 (I) 化合物可以酌情随后通过本领域已知的技术精制为其它的式 (I) 化合物。举例来说, 式 (I) 化合物, 其中E代表-CH<sub>2</sub>-, 可以转化为相应化合物, 其中E代表-CH(CH<sub>3</sub>)-: 用甲基卤例如碘甲烷、在碱比如六甲基二硅基氨基锂存在下处理。

[0451] 通过在有碱(例如氢化钠或氧化银)存在下用适当的烷基卤处理, 可以将含有羟基的式 (I) 的化合物烷基化。式 (I) 化合物, 其中-Q-Z代表-CH<sub>2</sub>OH, 可以以两步程序芳基化, 所述两步程序包括: (i) 用亚硫酸氯处理; 和 (i i) 用适当的芳基或杂芳基氢氧化物处理由此获得的氯衍生物。式 (I) 化合物, 其中-Q-Z代表-CH<sub>2</sub>OH, 可以经由两步程序转化为相应式 (I) 化合物, 其中-Q-Z代表-CH<sub>2</sub>S-Z: 所述两步程序包括: (i) 用亚硫酸氯处理; 和 (i i) 一般地在碱例如有机碱比如碳酸钾存在下, 用式Z-SH化合物处理由此获得的氯衍生物。式 (I) 化合物, 其中-Q-Z代表-CH<sub>2</sub>OH, 可以经由两步程序转化为相应式 (I) 化合物, 其中-Q-Z代表-CH<sub>2</sub>CN, 所述两步程序包括: (i) 用亚硫酸氯处理; 和 (i i) 用氰化物盐比如氰化钠处理由此获得的氯衍

生物。通过用二乙基氨基三氟化硫 (DAST) 或双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (BAST) 处理, 可以将含有羟基的式 (I) 的化合物转化成对应的氟-取代的化合物。可以通过两步程序将含有羟基的式 (I) 的化合物转化成对应的二氟-取代的化合物, 所述两步程序包括: (i) 用氧化剂 (例如二氧化锰) 处理; 和 (ii) 用 DAST 处理如此得到的含有羰基的化合物。

[0452] 式 (I) 化合物, 其中 -Q-Z 代表 -CH<sub>2</sub>OH, 可以在 2 步程序中转化为相应化合物, 其中 -Q-Z 代表 -CH(OH)Z, 所述程序包括: (i) 用适宜的氧化剂例如 Dess-Martin 高碘试剂 (periodinane) 或氧化锰 (IV) 氧化; 和 (ii) 用格氏试剂例如式 Z-MgBr 化合物或 Z-MgCl 处理由此获得的醛衍生物。

[0453] 式 (I) 化合物, 其中 -Q-Z 代表 -CH<sub>2</sub>OH, 可以在 2 步程序中转化为相应化合物, 其中 -Q-Z 代表 -CH(OH)CF<sub>3</sub> 所述程序包括: (i) 用适宜的氧化剂例如 Dess-Martin 高碘试剂 (periodinane) 或氧化锰 (IV) 氧化; 和 (ii) 用 (三氟甲基) 三甲基硅烷和氟化铯处理由此获得的醛衍生物。

[0454] 可以通过如下用适当的烷基卤处理将含有 N-H 部分的式 (I) 的化合物烷基化: 通常在高温, 在有机溶剂 (比如乙腈) 中; 或在环境温度, 在有碱 (例如碱金属碳酸盐比如碳酸钾或碳酸铯) 存在下, 在合适的溶剂 (例如偶极非质子溶剂比如 N,N-二甲基甲酰胺) 中。备择地, 通过在有碱 (例如无机碱比如氢氧化钠, 或有机碱比如 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)) 存在下用适当的烷基甲苯磺酸酯处理, 可以将含有 N-H 部分的式 (I) 的化合物烷基化。

[0455] 通过在有还原剂 (例如三乙酰氧基硼氢化钠) 存在下用甲醛处理, 可以将含有 N-H 部分的式 (I) 的化合物甲基化。

[0456] 通过通常在环境温度在有碱 (例如有机碱比如三乙胺) 存在下用适当的酰基氯 (例如乙酰氯) 或用适当的羧酸酐 (例如乙酸酐) 处理, 可以将含有 N-H 部分的式 (I) 的化合物酰化。

[0457] 含有 N-H 部分的式 (I) 化合物可以如下转化为相应的化合物, 其中氮原子被 C<sub>1-6</sub> 烷基-磺酰基例如甲磺酰基取代: 一般在环境温度、在碱例如有机碱比如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺存在下, 用适当的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氯例如甲磺酰氯、或用适当的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酸酐例如甲磺酸酐处理。

[0458] 通过用适当的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰卤 (例如 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氯比如甲磺酰氯) 处理, 可以将被氨基 (-NH<sub>2</sub>) 取代的式 (I) 的化合物转化成被 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基 (例如甲基磺酰基氨基) 或双 [ (C<sub>1-6</sub>) 烷基磺酰基] 氨基 (例如双 (甲基磺酰基) 氨基) 取代的对应化合物。类似地, 通过用适当的 C<sub>1-6</sub> 烷基-磺酰卤 (例如 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氯比如甲磺酰氯) 处理, 可以将被羟基 (-OH) 取代的式 (I) 的化合物转化成被 C<sub>1-6</sub> 烷基-磺酰氧基 (例如甲基磺酰氧基) 取代的对应化合物。

[0459] 通过用 3-氯过氧-苯甲酸处理, 可以将含有部分 -S- 的式 (I) 的化合物转化成含有部分 -S(O)- 的对应化合物。同样地, 通过用 3-氯过氧苯甲酸处理, 可以将含有部分 -S(O)- 的式 (I) 的化合物转化成含有部分 -S(O)<sub>2</sub>- 的对应化合物。备择地, 通过用 Oxone® (过氧单硫酸钾) 处理, 可以将含有部分 -S- 的式 (I) 的化合物转化成含有部分 -S(O)<sub>2</sub>- 的对应化合物。

[0460] 通过用 3-氯过氧-苯甲酸处理, 可以将含有芳族氮原子的式 (I) 的化合物转化成对应的 N-氧化物衍生物。

[0461] 通过用吡咯烷-2-酮或噁唑烷-2-酮或其适当地取代的类似物处理,可以将式(I)的溴苯基衍生物转化成对应的任选地取代的2-氧代吡咯烷-1-基苯基或2-氧代噁唑烷-3-基苯基衍生物。所述反应方便地在高温在有碘化亚铜(I)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺和无机碱(比如碳酸钾)存在下实现。

[0462] 通过用适当地取代的芳基或杂芳基硼酸或其与有机二醇(例如频哪醇、1,3-丙二醇或新戊二醇)形成的环状酯处理,可以将化合物(其中R<sup>1</sup>代表卤素,例如溴代)转化成对应化合物,其中R<sup>1</sup>代表任选地被取代的芳基或杂芳基部分。反应一般地在过渡金属催化剂例如[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、二氯[1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁]钯(II),四(三苯基膦)钯(0)、或二[3-(二苯基膦基)环戊二烯并-2,4-二烯-1-基]铁-二氯化钯-二氯甲烷复合物,和碱例如无机碱比如碳酸钠或碳酸钾或磷酸钾存在下引起。

[0463] 化合物,其中R<sup>1</sup>代表卤素例如溴,可以经由两步程序转化为相应化合物,其中R<sup>1</sup>代表任选地取代的芳基、杂芳基或杂环烯基部分,所述两步程序包括:(i)与二(频哪醇基)二硼或二(新戊基乙醇酸根)二硼反应;和(ii)将由此获得的化合物与适当官能化的卤代-或甲苯磺酰基氧基-取代的芳基、杂芳基或杂环烯基衍生物反应。步骤(i)方便地在有过渡金属催化剂(比如[1,1'-双-(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)或双[3-(二苯基膦基)-环戊-2,4-二烯-1-基]铁-二氯化钯-二氯甲烷复合物)存在下实现。步骤(ii)方便地在有过渡金属催化剂(比如四-(三苯基膦)钯(0)或双[3-(二苯基膦基)环戊-2,4-二烯-1-基]铁-二氯化钯-二氯甲烷复合物)和碱(例如无机碱比如碳酸钠或碳酸钾)存在下实现。

[0464] 通过用适当地取代的炔烃衍生物(例如2-羟基丁-3-炔)处理,可以将化合物(其中R<sup>1</sup>代表卤素,例如溴代)转化成对应化合物,其中R<sup>1</sup>代表任选地被取代的C<sub>2-6</sub>炔基部分。所述反应方便地在过渡金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))辅助下、通常在有碘化亚铜(I)和碱(例如有机碱比如三乙胺)存在下完成。

[0465] 通过用适当地取代的咪唑衍生物处理,通常在有乙酸铜(II)和有机碱(比如N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TMEDA))存在下,可以将化合物(其中R<sup>1</sup>代表卤素,例如溴代)转化成对应化合物,其中R<sup>1</sup>代表任选地被取代的咪唑-1-基部分。

[0466] 化合物,其中R<sup>1</sup>代表卤素例如溴,可以经由两步程序转化为相应化合物,其中R<sup>1</sup>代表2-(甲氧羰基)-乙基,所述两步程序包括:(i)与丙烯酸甲酯反应;和(ii)催化氢化由此获得的烯基衍生物,一般通过用氢化催化剂例如钯/炭,在氢气气氛下处理来进行。步骤(i)通常在有过渡金属催化剂(例如乙酸钯(II)或双(二亚苄基丙酮)钯(0))和试剂比如三(邻-甲基)膦存在下实现。

[0467] 一般而言,通过催化氢化可以将含有-C=C-官能团的式(I)的化合物转化成含有-CH-CH-官能团的对应化合物,通常通过在氢气气氛下、任选地在有碱(例如碱金属氢氧化物比如氢氧化钠)存在下用氢化催化剂(例如钯/炭)处理。

[0468] 可以如下将式(I)的化合物(其中R<sup>1</sup>代表6-甲氧基吡啶-3-基)转化成对应化合物(其中R<sup>1</sup>代表2-氧代-1,2-二氢-吡啶-5-基):通过用盐酸吡啶处理;或通过与无机酸(比如盐酸)一起加热。通过利用类似的方法,可以将式(I)的化合物(其中R<sup>1</sup>代表6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)转化成对应化合物(其中R<sup>1</sup>代表4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-基);且可以将式(I)的化合物(其中R<sup>1</sup>代表6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)转化成对应化合物(其中R<sup>1</sup>代表3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-基)。

[0469] 通过催化氢化可以将式(I)的化合物(其中 $R^1$ 代表2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-基)转化成对应化合物(其中 $R^1$ 代表2-氧代哌啶-5-基),通常通过在有氢化催化剂比如氧化铂(IV)存在下用氢气处理。

[0470] 通过用酸(例如无机酸比如盐酸)处理,可以将含有酯部分(例如 $C_{2-6}$ 烷氧基羰基比如甲氧基羰基或乙氧基羰基)的式(I)的化合物转化成含有羧基( $-CO_2H$ )部分的对应化合物。

[0471] 通过用酸(例如无机酸比如盐酸或有机酸比如三氟乙酸)处理,可以将含有N-(叔丁氧基羰基)部分的式(I)的化合物转化成含有N-H部分的对应化合物。

[0472] 备择地,通过用碱(例如选自氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾的碱金属氢氧化物;或有机碱比如甲醇钠或乙醇钠)处理,可以将含有酯部分(例如 $C_{2-6}$ 烷氧基羰基比如甲氧基羰基或乙氧基羰基)的式(I)的化合物转化成含有羧基( $-CO_2H$ )部分的对应化合物。

[0473] 通过在有缩合剂(比如1-乙基-3-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺)存在下用适当的胺处理,可以将含有羧基( $-CO_2H$ )部分的式(I)的化合物转化成含有酰胺部分的对应化合物。

[0474] 通过用甲基溴化镁处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的式(I)的化合物转化成含有 $-C(CH_3)(OH)$ 部分的对应化合物。类似地,通过用(三氟甲基)三甲基硅烷和氟化铯处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的式(I)的化合物转化成含有 $-C(CF_3)(OH)$ 部分的对应化合物。通过用硝基甲烷处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的式(I)的化合物转化成含有 $-C(CH_2NO_2)(OH)$ 部分的对应化合物。

[0475] 通过用氧化剂(比如Dess-Martin高碘试剂(periodinane))处理,可以将含有羟甲基部分的式(I)的化合物转化成含有甲酰基( $-CHO$ )部分的对应化合物。通过用氧化剂(比如四丙基过钨酸铵)处理,可以将含有羟甲基部分的式(I)的化合物转化成含有羧基部分的对应化合物。

[0476] 化合物,其中 $R^1$ 代表含有至少1个氮原子的取代基,该取代基经由氮原子连接至分子的残余部分,可以制备如下:将化合物,其中 $R^1$ 代表卤素例如溴,与式 $R^1-H$ 的适当化合物[例如1-(吡啶-3-基)哌嗪或吗啉]反应。所述反应方便地在过渡金属催化剂(例如三(二亚苺基丙酮)二钯(0))辅助下在有胺化配体(比如2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-联苯基(XPhos)或2,2'-双(二苺基膦基)-1,1'-二萘(BINAP))和碱(例如无机碱比如叔丁醇钠)存在下实现。备择地,所述反应可以使用二乙酸钯在有试剂比如[2',6'-双(丙烷-2-基氧基)联苯基-2-基](二环己基)膦烷和碱(例如无机碱比如碳酸铯)存在下实现。

[0477] 通过在有碱(比如氢化钠)存在下用磷酰基乙酸三乙酯处理,可以将含有氧代部分的式(I)的化合物转化成含有乙氧基羰基亚甲基部分的对应化合物。

[0478] 式(IIB)化合物,其中 $R^{21}$ 代表乙烯基可以制备如下:将式(IIB)化合物,其中 $R^{21}$ 代表卤素例如氯,与乙烯基三氟硼酸钾反应。所述反应通常在有过渡金属催化剂(例如[1,1'-双(二苺基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和碱(例如有机碱比如三乙胺)存在下实现。

[0479] 通过用适当地取代的环烯基硼酸或其与有机二醇(例如频哪醇、1,3-丙二醇或新戊二醇)形成的环状酯处理,可以将式(IIB)化合物(其中 $R^{21}$ 代表卤素,例如氯代)转化成对应化合物(其中 $R^{21}$ 代表任选地被取代的 $C_{4-7}$ 环烯基部分)。所述反应通常在有过渡金属催化剂(例如双[3-(二苺基膦基)环戊-2,4-二烯-1-基]铁-二氯化钯-二氯甲烷复合物)和碱(例如

无机碱比如碳酸钾)存在下实现。

[0480] 通过任选地在有碱(例如有机碱比如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺和/或1-甲基-2-吡咯烷酮,或吡啶,或无机碱比如碳酸钾)存在下使式(IIB)化合物(其中R<sup>21</sup>代表卤素,例如氯代)与适当的式R<sup>21</sup>-H的化合物[例如2-甲氧基乙胺、N-甲基-L-丙氨酸、2-氨基环戊烷羧酸、3-氨基环戊烷羧酸、1-(氨基甲基)环丙烷羧酸、氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯、吡咯烷-3-醇、吡咯烷-3-甲酸、哌啶-2-甲酸、哌啶-3-甲酸、4-(1H-四唑-5-基)哌啶、哌嗪、1-(甲基磺酰基)哌嗪、哌嗪-2-酮、2-(哌嗪-1-基)丙酸、吗啉、吗啉-2-羧酸、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、1,4-二氮杂环庚-5-酮、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷或适当地取代的氮杂螺烷烃]反应,可以制备式(IIB)化合物(其中R<sup>21</sup>代表含有至少一个氮原子的取代基,所述取代基经由氮原子连接至所述分子的剩余部分)。

[0481] 在从上面关于根据本发明的化合物的制备所描述的任何方法得到产物的混合物的情况下,可以在适当的阶段通过常规方法从其分离期望的产物,所述常规方法是比如制备型HPLC;或利用例如与适当的溶剂系统结合的二氧化硅和/或氧化铝的柱色谱法。

[0482] 在上述的用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术来分离。具体地,在期望得到式(I)的化合物的特定对映异构体的情况下,这可以使用任何合适的拆分对映异构体的常规程序从对应的对映异构体混合物产生。因而,例如,通过使式(I)的对映异构体的混合物(例如外消旋体)与适当的手性化合物(例如手性碱)反应,可以得到非对映异构的衍生物(例如盐)。然后可以通过任何方便的方式(例如通过结晶)分离非对映异构体,并回收期望的对映异构体,例如在非对映异构体是盐的情况下通过用酸处理。在另一种拆分方法中,使用手性HPLC可以分离式(I)的外消旋体。此外,如果需要的话,在上述方法之一中使用适当的手性中间体可以得到特定对映异构体。备择地,可以如下得到特定对映异构体:执行对映异构体-特异性的酶促生物转化,例如使用酯酶的酯水解,然后从未反应的酯对映体中仅纯化对映异构地纯的水解的酸。在期望得到本发明的特定几何异构体的情况下,还可以与中间体或终产物一起使用色谱法、重结晶和其它常规分离程序。

[0483] 在以上合成顺序中的任一个中,可能必须和/或需要保护在涉及的任何分子上的敏感基团或反应基团。这可以借助于常规保护基实现,比如在以下文献中描述的那些: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie编, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene和P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第3版, 1999。利用本领域已知的方法,可以在任何方便的后续阶段除去保护基。

[0484] 下述实施例举例说明了根据本发明的化合物的制备。

[0485] 当在下述的荧光偏振测定中试验时,根据本发明的化合物有效地抑制荧光缀合物与TNF $\alpha$ 的结合。此外,根据本发明的某些化合物在下述的报道基因测定中有效地抑制TNF $\alpha$ 诱导的NF- $\kappa$ B活化。

[0486] 荧光偏振测定

[0487] 化合物(A)的制备

[0488] 1-(2,5-二甲基苄基)-6-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]-2-(吡啶-4-基-甲基)-1H-苯并咪唑-在下文中被称作“化合物(A)”-可以通过在W02013/186229(2013年12月19日公开)的实施例499中描述的程序或通过与其类似的程序制备。

**[0489] 荧光缀合物的制备**

**[0490]** 将化合物(A) (27.02mg, 0.0538mmol) 溶解在DMSO (2mL) 中。将5(-6)羧基-荧光素琥珀酰亚胺基(succinimyl)酯(24.16mg, 0.0510mmol) (Invitrogen目录号:C1311) 溶解在DMSO (1mL) 中以得到亮黄色溶液。将两种溶液在室温混合, 混合物变成红色。将混合物在室温搅拌。混合后不久, 将20 $\mu$ L等分试样取出并在AcOH:H<sub>2</sub>O的80:20混合物中稀释, 用于1200RR-6140LC-MS系统上的LC-MS分析。色谱图显示在1.42和1.50分钟的保留时间两个接近地洗脱的峰, 二者具有质量(M+H)<sup>+</sup>=860.8amu, 对应于用5-和6-取代的羧基荧光素基团形成的两种产物。在保留时间2.21分钟的另一个峰具有(M+H)<sup>+</sup>=502.8amu的质量, 其对应于化合物(A)。对于未反应的5(-6)羧基荧光素琥珀酰亚胺基酯, 没有观察到峰。三个信号的峰面积为22.0%、39.6%和31.4%, 从而指示在该时间点向期望的荧光缀合物的两种异构体的61.6%转化率。此外, 在几小时以后并然后在过夜搅拌以后取20 $\mu$ L等分试样, 如前稀释并进行LC-MS分析。将这些时间点的转化率百分比分别确定为79.8%和88.6%。在UV-指导的制备型HPLC系统上纯化混合物。将合并的纯化的级分冷冻干燥以除去多余的溶剂。冷冻干燥以后, 回收橙色固体(23.3mg), 其等同于0.027mmol的荧光缀合物, 对应于反应和制备型HPLC纯化的53%的总收率。

**[0491] 荧光缀合物与TNF $\alpha$ 的结合的抑制**

**[0492]** 在从25 $\mu$ M开始的10种浓度如下测试化合物: 以5%DMSO的最终测定浓度, 在环境温度在20mM Tris、150mM NaCl、0.05%吐温20中与TNF $\alpha$ 一起预温育60分钟, 然后加入荧光缀合物, 并在环境温度进一步温育20小时。在25 $\mu$ L的总测定体积中, TNF $\alpha$ 和荧光缀合物的终浓度分别是10nM和10nM。在能够检测荧光偏振的平板读数器(例如Analyst HT平板读数器; 或Envision平板读数器)上读出平板。使用ActivityBase中的XLfit™(4参数逻辑模型) 计算IC<sub>50</sub>值。

**[0493]** 当在荧光偏振测定中试验时, 附随实施例的化合物都被发现表现出50 $\mu$ M或更好的IC<sub>50</sub>值。

**[0494] 报道基因测定****[0495] TNF $\alpha$ 诱导的NF- $\kappa$ B活化的抑制**

**[0496]** TNF $\alpha$ 对HEK-293细胞的刺激导致NF- $\kappa$ B途径的活化。用于确定TNF $\alpha$ 活性的报道细胞系源自InvivoGen。HEK-Blue™CD40L是稳定的HEK-293转染的细胞系, 其在融合至五个NF- $\kappa$ B结合位点的IFN $\beta$ 最小启动子控制下表达SEAP(分泌的胚胎碱性磷酸酶)。这些细胞对SEAP的分泌被TNF $\alpha$ 以剂量依赖性的方式刺激, 对于人TNF $\alpha$ 而言具有0.5ng/mL的EC<sub>50</sub>。将化合物从10mM DMSO储备液(最终测定浓度0.3%DMSO) 稀释以得到10个点的3倍系列稀释曲线(例如, 30,000nM至2nM终浓度)。将稀释的化合物与TNF $\alpha$ 一起预温育60分钟, 随后加至384-孔微量滴定板中并温育18h。测定板中的最终TNF $\alpha$ 浓度是0.5ng/mL。使用比色测量底物例如QUANTI-Blue™或HEK-Blue™Detection培养基(InvivoGen), 确定上清液中的SEAP活性。在DMSO对照和最大抑制(由过量的对照化合物实现) 之间计算各化合物稀释度的抑制百分比, 并使用ActivityBase中的XLfit™(4参数逻辑模型) 计算IC<sub>50</sub>值。

**[0497]** 当在报道基因测定中测试时, 附随实施例的某些化合物被发现表现出50 $\mu$ M或更好的IC<sub>50</sub>值。

## 实施例

- [0498] 缩写
- [0499] DCM:二氯甲烷                      THF:四氢呋喃
- [0500] DMF:N,N-二甲基甲酰胺              DMSO:二甲亚砜
- [0501] h:小时                                  M:质量
- [0502] HPLC:高效液相色谱
- [0503] LCMS:液相色谱法质谱
- [0504] ES+:电喷雾正离子化              RT:保留时间
- [0505] 命名
- [0506] 化合物借助ACD/Name Batch(网络)版本11.01,和/或Accelrys Draw 4.0来命名。
- [0507] 分析条件
- [0508] 分析型HPLC
- [0509] 方法A
- 柱:                      **Waters Atlantis dC18 (2.1 x 30 mm, 3 $\mu$ m 柱)**
- 流速:                      **1.0 mL/分**
- [0510] 溶剂 A:                      **0.1%甲酸/水**
- 溶剂 B:                      **0.1%甲酸/乙腈**
- 注射体积:                      **3 $\mu$ L**
- UV 检测波长:                      **215 nm**
- 洗脱液:                      **0.00-1.50 分钟, 95%溶剂 A + 5%溶剂 B 至 100% 溶剂 B 的恒定梯度; 1.50-1.60 分钟, 100%溶剂 B; 1.60-1.61 分钟, 100% 溶剂 B 至 95%溶剂 A + 5%溶剂 B 的恒定梯度; 1.61-2.00 分钟, 95%溶剂 A + 5%溶剂 B。**
- [0511]
- [0512] MS检测采用Waters LCT或LCT Premier,或ZQ或ZMD。
- [0513] UV检测采用Waters 2996光电二极管阵列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV。
- [0514] 方法B



- 柱: Waters Atlantis dC18 (2.1 x 100 mm, 3 $\mu$ m 柱)
- 流速: 0.6 mL/分
- 溶剂 A: 0.1% 甲酸/水
- 溶剂 B: 0.1% 甲酸/乙腈
- 注射体积: 3 $\mu$ L
- [0515] 柱温: 40 $^{\circ}$ C
- UV 检测波长: 215 nm
- 洗脱液: 0.00-5.00 分钟, 95% 溶剂 A + 5% 溶剂 B 至 100% 溶剂 B 的恒定梯度; 5.00-5.40 分钟, 100% 溶剂 B; 5.40-5.42 分钟, 100% 溶剂 B 至 95% 溶剂 A + 5% 溶剂 B 的恒定梯度; 5.42-7.00 分钟, 95% 溶剂 A + 5% 溶剂 B。
- [0516] 方法C (高pH)
- 柱: Phenomenex, Gemini C18 (2.0 mm x 100 mm, 3 $\mu$ m 柱)
- 流速: 0.5 mL/分
- [0517] 溶剂 A: 2 nM 碳酸氢铵/水
- 溶剂 B: 乙腈
- 注射体积: 3 $\mu$ L
- 柱温: 50 $^{\circ}$ C
- UV 检测波长: 215 nm
- [0518] 洗脱液: 0.00-5.50 分钟, 95% 溶剂 A + 5% 溶剂 B 至 100% 溶剂 B 的恒定梯度; 5.50-5.90 分钟, 100% 溶剂 B。
- [0519] MS检测采用Waters LCT或LCT Premier,或ZQ或ZMD。
- [0520] UV检测采用Waters 2996光电二极管阵列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV。
- [0521] 中间体1
- [0522] 4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑
- [0523] 将苯并咪唑 (3.0g, 25.4mmol) 和Pd/C (Degussa 5wt%; 1.3g) 的乙酸 (50mL) 悬浮液加入Parr高压罐, 于80 $^{\circ}$ C在200psi氢下加热过夜。在冷却至室温后, 将混合物过滤通过C盐, C盐垫用水洗涤数次。经合并的滤液用固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化至pH 9, 然后加入乙酸乙酯, 分层。有机层在硫酸镁上干燥, 真空浓缩, 提供标题化合物 (2.4g, 77%), 是白色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.82-1.85 (m, 4H), 2.06-2.10 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 10.21 (br s, NH)。LCMS (ES+) 123 (M+H)<sup>+</sup>, RT溶剂前沿 (方法A)。
- [0524] 中间体2
- [0525] 1-[(2,5-二甲基苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑
- [0526] 向中间体1 (2.1g, 17mmol) 的DMF (6mL) 溶液加入2-(氯甲基)-1,4-二甲基苯 (2.6g,

17mmol) 和碳酸钾 (4.8g, 35mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。加水 (5mL), 将混合物再搅拌 10 分钟。将反应混合物倾至乙酸乙酯/水中, 分层。有机层用盐水洗涤三次, 然后在硫酸镁上干燥, 减压蒸发浓缩, 提供标题化合物 (1.2g, 29%), 是淡黄色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO) 7.40 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.00 (d, J 7.6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.50-2.51 (m, 3H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。LCMS (ES+) 241 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.46 分钟 (方法A)。

[0527] 实施例1

[0528] {1-[(2,5-二甲基苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑-2-基} (吡啶-4-基) 甲醇

[0529] 在-78℃, 在1分钟内向中间体2 (0.8g, 3.3mmol) 的THF (10mL) 溶液加入1.6M正-丁基锂/己烷 (5mmol)。搅拌反应混合物20分钟, 然后在1分钟内加入4-吡啶甲醛 (0.7g, 6.6mmol) /THF (2mL)。在额外10分钟之后, 反应混合物用水 (1mL) 淬灭, 让其温热至环境温度。将反应混合物倾至乙酸乙酯/水中。分层, 有机层用水洗涤三次, 然后在硫酸镁上干燥, 减压蒸发浓缩。残余物通过梯度二氧化硅柱色谱法, 用0-60%乙酸乙酯/DCM洗脱, 随后制备型色谱法纯化, 提供标题化合物 (105mg, 9%), 是白色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO) 8.36 (d, J 6.0Hz, 2H), 7.21 (d, J 5.8Hz, 2H), 7.00 (d, J 7.6Hz, 1H), 6.87 (d, J 7.8Hz, 1H), 6.28 (d, J 5.2Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.75 (d, J 5.2Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J_{\text{AB}}$  17.2Hz, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.19 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.66-1.68 (m, 4H)。LCMS (ES+) 348 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.60 分钟 (方法C); 348 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.52 分钟 (方法B)。