



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104066737 B

(45) 授权公告日 2016.06.08

(21) 申请号 201380005966.8

(22) 申请日 2013.01.18

(30) 优先权数据

PCT/IB2012/050282 2012.01.20 IB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/050479 2013.01.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/108227 EN 2013.07.25

(73) 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 库尔特·希尔伯特

法兰西斯·胡布勒 蒂里·吉米林

多蒂·任能博 西蒙·斯达姆

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠

(51) Int. Cl.

C07D 491/048(2006.01)

A61K 31/4355(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/111003 A1, 2005.11.24,

WO 2007/055374 A1, 2007.05.18,

WO 2009/023623 A1, 2009.02.19,

EP 2243772 A1, 2010.10.27,

CN 102046240 A, 2011.05.04,

Lee Abberley, et al., Identification of 2-oxo-N-(phenylmethyl)-4-imidazolidinecarboxamide antagonists of the P2X7 receptor. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2010, 第 20 卷 (第 22 期), 第 6370-6374 页.

Christina B. Madsen-Duggan, et al., Dihydro-pyrano[2,3-b]pyridines and tetrahydro-1,8-naphthyridines as CB1 receptor inverse agonists: Synthesis, SAR and biological evaluation. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2010, 第 20 卷 (第 12 期), 第 3750-3754 页.

审查员 刘辰

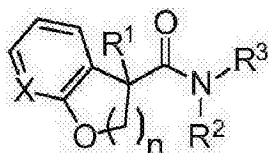
权利要求书7页 说明书68页
序列表2页

(54) 发明名称

作为 P2X₇ 受体拮抗剂的杂环酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明是关于式 (I) 的杂环酰胺衍生物,

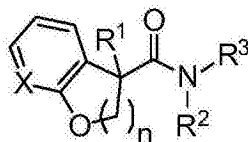


其中 R¹、R²、R³、X 和 n 如说

(I)

明书中所定义,其制备及其作为医药学上活性化化合物的用途。

1. 一种式(I)化合物,



(I)

其中

n代表1或2;

X代表-N-或-N(O)-;

R¹代表氢或卤素;

R²代表氢或甲基;以及

R³代表

芳基-(C₁-C₃)烷基,其在该烷基部分中任选地经羟基或杂环基单取代;且其在该芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基、(C₁-C₃)氟烷氧基、氰基、卤素和苯氧基;或

杂芳基-(C₁-C₃)烷基,其在该烷基部分中经杂环基单取代;且其在该杂芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

(C₃-C₇)环烷基,其经-C(O)NH₂或任选地经单取代、二取代或三取代的苯基单取代,其中这些取代基选自卤素;或

(C₅-C₇)环烷基,其任选地经羟基或氧基单取代;且其任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环,其中这些取代基选自卤素;或

(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基,其在该烷基部分中任选地经羟基单取代;且其在该环烷基部分中任选地经卤素二取代且任选地经羟基、芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代、二取代或三取代;

其中

术语“芳基”单独或以任何组合使用时是指苯基;

术语“杂芳基”单独或以任何组合使用时是指含有1、2或3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-或6-元单环芳环;以及

术语“杂环基”是指含有1或2个选自氮和氧的杂原子的5或6个环成员的饱和单环部分,其中所述杂环基是未取代的或经氟单取代或二取代;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的式(I)化合物,其中

n代表1或2;

X代表-N-或-N(O)-;

R¹代表氢或氟;

R²代表氢;和

R³代表

芳基-甲基,其在该芳基部分中经二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

环戊基,其经单取代或二取代的苯基增环,其中这些取代基选自卤素;或

环己基-甲基,其在该环己基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1或2中任一项所述的式(I)化合物,其中

n代表1;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1或2中任一项所述的式(I)化合物,其中

n代表2;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1或2中任一项所述的式(I)化合物,其中

X代表-N-;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

6. 如权利要求5所述的式(I)化合物,其中

R²代表氢;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1所述的式(I)化合物,其中

R³代表

●芳基-(C₁-C₂)烷基,其在该芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

●(C₅-C₇)环烷基,其经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环,其中这些取代基选自卤素;或

●(C₅-C₇)环烷基-(C₁-C₂)烷基,其在该环烷基部分中任选地经卤素二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

8. 如权利要求6所述的式(I)化合物,其中

R³代表

●芳基-(C₁-C₂)烷基,其在该芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

●(C₅-C₇)环烷基,其经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环,其中这些取代基选自卤素;或

●(C₅-C₇)环烷基-(C₁-C₂)烷基,其在该环烷基部分中任选地经卤素二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

9.如权利要求1所述的式(I)化合物,其中

R³代表

●芳基-甲基,其在该芳基部分中经二取代或三取代,其中这些取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

●环戊基,其经单取代或二取代的苯基增环,其中这些取代基选自卤素;或

●环己基-甲基,其在该环己基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

或此类化合物的药学上可接受的盐。

10.如权利要求1所述的式(I)化合物,其是选自由以下项组成的群:

(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺;

(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-羟基-环己基甲基)-酰胺;

3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

4-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺;

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺;

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-氟-苄基酰胺;

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺;

(S)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

(R)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(6-氯-吡啶-3-基)-环己基甲基]-酰胺;

3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺;

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-环丙基-苄基酰胺;

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙基-苄基酰胺;

- 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙基-苄基酰胺；
(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基-苄基酰胺；
(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-氯-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺；
8-氧基-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-氯-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-苯基-环己基甲基)-酰胺；
3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-氰基-苄基酰胺；
2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺；

- 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(2,4-二氯-苯基)-环丙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氰基-苄基酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(1-胺甲酰基-环戊基)-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2-苯基-环丙基)-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茛-1-基)-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2-胺甲酰基-环己基)-酰胺；
3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己基甲基)-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茛-1-基酰胺；
(S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
(R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苄基酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氯-2-三氟甲基-苄基酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；
(S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-酰胺；
(S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺；
(R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺；
(S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
(R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙

基]-酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(2-环丙基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲基)-苄基酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；和

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

或此类化合物的药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的式(I)化合物,其是选自由以下项组成的群:

(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氘代甲基-苄基酰胺；

(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氘代甲基-苄基酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-三氟甲基-苄基酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[3-(2,4-二氯-苯基)-丙基]-酰胺；

(S)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

(R)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺；

(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺；

7-氧基-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-1-氧基-二氢茛-2-基)-酰胺；

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-氯-2-羟甲基-苄基酰胺；和

2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-6-羟甲基-苄基酰胺；

或此类化合物的药学上可接受的盐。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐,其是用作药剂。

13. 一种医药组合物,其含有如权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐作为活性成分,和至少一种治疗学上惰性赋形剂。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其是用于制造用于治疗选自以下的疾病的药剂:脊髓损伤、中风、阿兹海默氏病、癫痫症、肌肉萎缩性侧索硬化、疼痛、类风湿性关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺气肿、丝球体肾炎、大肠急躁症、牛皮癣、异位性皮炎、克隆氏病、溃疡性结肠炎、糖尿病、骨质疏松症、缺血性心脏病。

作为P2X₇受体拮抗剂的杂环酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)的杂环酰胺衍生物及其作为医药的用途。本发明也涉及包括以下的相关方面:这些化合物的制备方法、含有一或多种式(I)化合物的医药组合物和尤其其作为P2X₇受体拮抗剂的用途。

背景技术

[0002] P2X₇受体(P2RX7)属于由细胞外核苷酸(特别是腺苷三磷酸(adenosine triphosphate;ATP))活化的P2X离子移变受体家族。P2RX7与其他P2X家族成员的区别在于其活化所需的高浓度(mM范围)ATP及其在延长或重复刺激后会形成大孔的能力(North, R.A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. 等人, *Science* 1996, 272(5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. 等人, *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46)。P2RX7存在于许多细胞类型上,尤其是已知涉及发炎和免疫过程的细胞类型。此反映在周边和CNS中,因为单核细胞和微神经胶质细胞的脂多糖S(LPS)引发接着ATP刺激已显示,经P2RX7介导机制引起了IL1 β 和包括IL18的其他家族成员的局部释放和处理。的确,缺乏P2X₇受体的小鼠在LPS引发和ATP刺激之后不能释放IL1 β ,这提供了P2X₇受体在此路径中的作用的进一步证据(Solle, M., Labasi, J. 等人, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(1), 125-32)。此外,自单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞排出L-选择素、肥大细胞中的脱粒和淋巴细胞中的细胞凋亡皆与P2RX7刺激有关。P2RX7也表现于上皮和内皮细胞上(Ferrari, D., Chiozzi, P. 等人, *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1295-301; Wiley, J.S., Chen, J.R. 等人, *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60和160-5; North, R.A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67)。除了其在周边中的作用之外,其还可经其于突触后和/或突触前中枢和周边神经元和神经胶质上的活化而在CNS内的神经传递中具有重要功能(Deuchars, S.A., Atkinson, L. 等人, *J. Neurosci.* 2001, 21(18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. 等人, *J. Neurochem.* 2002, 81(6), 1196-211)。使用原位杂交已显现的新近资料表明,P2X₇受体mRNA广泛分布于整个大鼠脑中。特定言之,在高P2X₇mRNA表现的区域中著名的是梨状皮质、海马区、脑桥核和脊髓前角(Yu, Y., Ugawa, S. 等人, *Brain. Res.* 2008, 1194, 45-55)。因此,P2X₇离子通道阻断剂在治疗各种疾病病况中的用途存在治疗基本原理。此等疾病病况包括(但不限于)与中枢神经系统有关的疾病,诸如中风或损伤;以及与神经退化和神经炎症有关的疾病,诸如阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、癫痫症、肌肉萎缩性侧索硬化、急性脊髓损伤附加脑膜炎、睡眠障碍、情感和焦虑病症以及慢性和神经性和发炎性疼痛。此外,包括(但不限于)以下的周边发炎性病症和自体免疫性疾病皆为已牵涉到涉及P2X₇通道的实例:类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣、过敏性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、气管过度反应、败血性休克、支气管炎、丝球体肾炎、肠激躁病、皮肤损伤、肺气肿、肢带型营养不良2B型、纤维化、滑膜炎痤疮脓疱病的症候群、动脉粥样硬化、烧伤、脊髓损伤、骨肥厚骨炎、克隆氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、嗜性细胞的生长和转移、肌胚细胞白血病、糖尿病、创伤、脑膜炎、骨质疏松症、烧伤、缺血性心脏病以及静脉曲张和创伤。此

外,新近报导提出了P2RX7与慢性、发炎性和神经性疼痛之间的关系(Chessell, I.P.、Hatcher, J.P.等人, Pain, 2005, 114(3), 386-96)。总体而言,此等发现指出P2X7受体在神经元突触传递过程中的作用,且因此指出P2X7拮抗剂作为新颖治疗工具以治疗神经性疼痛的潜在作用。

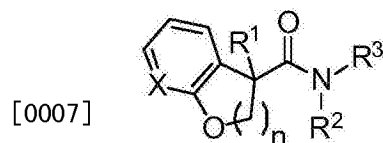
[0003] 鉴于以上观察结果,大量需要可有效用于治疗神经性疼痛、慢性发炎性疼痛、炎症和神经退化性病况的P2X7拮抗剂。

[0004] 也为P2X7受体拮抗剂的不同二氢咪喃并吡啶衍生物已公开于W02005/111003中。

发明内容

[0005] 本发明的各种实施例呈现在下文中:

[0006] 1) 本发明是关于式(I)的杂环酰胺衍生物,



(I)

[0008] 其中

[0009] n代表1或2;

[0010] X代表-N-或-N(O)-;

[0011] R¹代表氢或卤素(优选氢或氟);

[0012] R²代表氢或甲基;和

[0013] R³代表

[0014] • 芳基-(C₁-C₃)烷基,其在烷基部分中任选地经羟基或杂环基单取代;且其在芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基、(C₁-C₃)氟烷氧基、氰基、卤素和苯氧基;或

[0015] • 杂芳基-(C₁-C₃)烷基,其在烷基部分中经杂环基单取代;且其在杂芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

[0016] • (C₃-C₇)环烷基,其经-C(O)NH₂或任选地单取代、二取代或三取代的苯基单取代,其中取代基选自卤素;或

[0017] • (C₅-C₇)环烷基,其任选地经羟基或氧基单取代;且其经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环,其中取代基选自卤素;或

[0018] • (C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基,其在烷基部分中任选地经羟基单取代;且其在环烷基部分中任选地经卤素二取代且任选地经羟基、芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代、二取代或三取代;

[0019] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0020] 如实施例1)的式(I)化合物可含有一或多个立体对称或不对称中心,诸如一或多

个不对称碳原子。除非另外指出,否则双键处的取代基可以(Z)或(E)构型存在。因此,式(I)化合物可以立体异构体的混合物或优选以纯立体异构体形式存在。立体异构体的混合物可以本领域内技术人员所已知的方式来分离。

[0021] 以下段落提供根据本发明的化合物的各种化学部分的定义,且除非另外明确陈述的定义提供较宽或狭窄定义,否则意欲在本说明书和申请专利范围通篇中一致地适用。

[0022] 术语“烷基”单独或组合使用时是指含有一个至四个碳原子的直链或分支链烷基。术语“(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基。举例而言,(C₁-C₄)烷基含有一个至四个碳原子。在一个实施例中,任何烷基中的氢同位素可根据其天然丰度存在,或烷基中的一个、两个或三个氢原子可经氘原子置换。在一优选实施例中,任何烷基中的氢同位素可根据其天然丰度存在。烷基的代表性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基和叔丁基。其他实例为三氘代甲基和2,2,2-三氘代乙基。烷基可如所明确定义未经取代或经取代。

[0023] 在(C₁-C₄)烷基为芳基的取代基的情况下,术语“(C₁-C₄)烷基”意谓如以上所定义的(C₁-C₄)烷基。这些基团的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基和叔丁基。其他实例为三氘代甲基和2,2,2-三氘代乙基。优选为甲基、三氘代甲基和乙基。更优选为甲基和乙基,且最优选为甲基。

[0024] 在(C₁-C₄)烷基为杂芳基的取代基的情况下,术语“(C₁-C₄)烷基”意谓如以上所定义的(C₁-C₄)烷基。这些基团的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基和叔丁基。优选为甲基和乙基,且最优选为甲基。

[0025] 术语“芳基-(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由如下文所定义的芳基置换。举例而言,芳基(C₁-C₃)烷基是指含有一个至三个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由芳基置换。芳基-(C₁-C₃)烷基的代表性实例包括芳基-甲基、1-芳基-乙基、2-芳基-乙基、1-芳基-丙-1-基、2-芳基-丙-1-基、1-芳基-丙-2-基、2-芳基-丙-2-基和3-芳基-丙-1-基。优选为芳基-甲基、1-芳基-乙基和2-芳基-乙基;更优选为芳基-甲基和1-芳基-乙基;且最优选为芳基-甲基。芳基-(C₁-C₃)烷基的烷基部分可如所明确定义未经取代或经取代。在烷基部分经取代的情况下,酰胺部分的氮原子和该取代基的杂原子优选不与烷基部分的同一碳原子连接。

[0026] 术语“杂芳基-(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由如下文所定义的杂芳基置换。举例而言,杂芳基-(C₁-C₃)烷基是指含有一个至三个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由杂芳基置换。杂芳基-(C₁-C₃)烷基的代表性实例包括杂芳基-甲基、1-杂芳基-乙基、2-杂芳基-乙基、1-杂芳基-丙-1-基、2-杂芳基-丙-1-基、1-杂芳基-丙-2-基、2-杂芳基-丙-2-基和3-杂芳基-丙-1-基。优选为杂芳基-甲基、1-杂芳基-乙基和2-杂芳基-乙基;最优选为2-杂芳基-乙基。杂芳基-(C₁-C₃)烷基的烷基部分可如所明确定义未经取代或经取代。在烷基部分经取代的情况下,酰胺部分的氮原子和该取代基的杂原子优选不与烷基部分的同一碳原子连接。

[0027] 术语“(C₃-C₇)环烷基-(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由如下文所定义的(C₃-C₇)环烷基置换。举例而言,(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基是指含有一个至三个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由(C₃-C₇)环烷基置换。(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基的代表性实例包括(C₃-C₇)环烷

基-甲基、1-(C₃-C₇)环烷基-乙基、2-(C₃-C₇)环烷基-乙基、1-(C₃-C₇)环烷基-丙-1-基、2-(C₃-C₇)环烷基-丙-1-基、1-(C₃-C₇)环烷基-丙-2-基、2-(C₃-C₇)环烷基-丙-2-基和3-(C₃-C₇)环烷基-丙-1-基。优选为(C₃-C₇)环烷基-甲基和1-(C₃-C₇)环烷基-乙基；最优选为(C₃-C₇)环烷基-甲基。(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基的烷基部分可如所明确定义未经取代或经取代。在烷基部分经取代的情况下，酰胺部分的氮原子和该取代基的杂原子优选不与烷基部分的同一碳原子连接。

[0028] 术语“羟基-(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由-OH置换。举例而言,羟基-(C₁-C₃)烷基是指含有一个至三个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由-OH置换。羟基-(C₁-C₃)烷基的代表性实例包括羟基-甲基、1-羟基-乙基、2-羟基-乙基、1-羟基-丙基、2-羟基-丙基和3-羟基-丙基。优选为羟基-甲基和1-羟基-乙基,且最优选为羟基-甲基。

[0029] 术语“羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C_x-C_y)烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由如下文所定义的羟基-(C₂-C₃)烷氧基置换。举例而言,羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基是指含有一个或两个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由羟基-(C₂-C₃)烷氧基置换。羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基的代表性实例包括羟基-(C₂-C₃)烷氧基-甲基、1-[羟基-(C₂-C₃)烷氧基]-乙基和2-[羟基-(C₂-C₃)烷氧基]-乙基。优选为羟基-(C₂-C₃)烷氧基-甲基(且尤其为(2-羟基-乙氧基)-甲基)。

[0030] 术语“(C_x-C_y)氟烷基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基,其中一或多个(且可能全部)氢原子已由氟置换。举例而言,(C₁-C₃)氟烷基含有一个至三个碳原子,其中一个至七个氢原子已由氟置换。

[0031] 在“(C₁-C₃)氟烷基”为芳基或杂芳基的取代基的情况下,术语“(C₁-C₃)氟烷基”意谓如以上所定义的(C₁-C₃)氟烷基。这些基团的实例为二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基和2,2,2-三氟乙基。优选为三氟甲基。

[0032] 术语“烯基”单独或组合使用时是指含有两个至四个碳原子的直链或分支链烯基。术语“(C_x-C_y)烯基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烯基。举例而言,(C₂-C₄)烯基含有两个至四个碳原子。(C₂-C₄)烯基的代表性实例包括乙烯基、丙烯基和丁烯基。优选为乙烯基。

[0033] 术语“烷氧基”单独或组合使用时是指烷基如以上所定义的烷基-O-基团。术语“(C_x-C_y)烷氧基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷氧基。举例而言,(C₁-C₄)烷氧基含有一个至四个碳原子。烷氧基的代表性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基和叔丁氧基。

[0034] 在(C₁-C₄)烷氧基为芳基或杂芳基的取代基的情况下,术语“(C₁-C₄)烷氧基”意谓如以上所定义的(C₁-C₄)烷氧基。这些基团的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基和叔丁氧基。优选为甲氧基和乙氧基;且最优选为甲氧基。

[0035] 术语“羟基-(C_x-C_y)烷氧基”(x和y各为一整数)单独或组合使用时是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷氧基,其中一个氢原子已由-OH置换。举例而言,羟基-(C₂-C₃)烷氧基是指含有两个或三个碳原子的如先前所定义的烷氧基,其中一个氢原子已由-OH置换。羟基-(C₂-C₃)烷氧基的代表性实例包括2-羟基-乙氧基、2-羟基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-

氧基和1-羟基-丙-2-氧基。优选为2-羟基-乙氧基。

[0036] 术语“(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基”是指如先前所定义的烷基,其中一个氢原子已由含有一个或两个碳原子的如先前所定义的(C₁-C₂)烷氧基置换。(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基的代表性实例包括甲氧基-甲基、乙氧基-甲基、1-甲氧基-乙基、2-甲氧基-乙基、1-乙氧基-乙基和2-乙氧基-乙基。优选为甲氧基-甲基。

[0037] 术语“(C_x-C_y)氟烷氧基”(x和y各为一整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷氧基,其中一或多个(且可能全部)氢原子已由氟置换。举例而言,(C₁-C₃)氟烷氧基含有一个至三个碳原子,其中一个至七个氢原子已由氟置换。

[0038] 在“(C₁-C₃)氟烷氧基”为芳基的取代基的情况下,术语“(C₁-C₃)氟烷氧基”意谓如以上所定义的(C₁-C₃)氟烷氧基。这些基团的实例为二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基和2,2,2-三氟乙氧基。优选为三氟甲氧基。

[0039] 术语“(C_x-C_y)环烷基”(x和y各为一整数)单独或组合使用时意谓含有x至y个碳原子的环烷基。举例而言,(C₃-C₇)环烷基含有3个至7个碳原子;且(C₃-C₆)环烷基含有3个至6个碳原子。(C₃-C₇)环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。(C₃-C₆)环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。该环烷基可如所明确定义未经取代或经取代。

[0040] 在(C₃-C₆)环烷基为芳基或杂芳基的取代基的情况下,该术语意谓如以上所定义的(C₃-C₆)环烷基。这些基团的实例为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。优选为环丙基。

[0041] 在“R³”代表“(C₃-C₇)环烷基,其经-C(O)NH₂或任选地经单取代、二取代或三取代的苯基单取代”的情况下,术语“(C₃-C₇)环烷基”意谓如以上所定义的(C₃-C₇)环烷基。这些基团的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。优选为环丙基、环戊基和环己基。该环烷基如所明确定义经取代。

[0042] 在“R³”代表“(C₅-C₇)环烷基,其任选地经羟基或氧基单取代;且其经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环”的情况下,术语“经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环的(C₅-C₇)环烷基”意谓经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环的如以上所定义的(C₅-C₇)环烷基,其中该环烷基和该苯基如所明确定义未经取代或经取代。这些基团的实例为二氢茛基(优选)、1,2,3,4-四氢萘基或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基,其中该环烷基和苯基如所明确定义未经取代或经取代。优选实例为二氢茛-1-基、2-羟基-二氢茛-1-基、3-氧基-二氢茛-1-基、4,6-二氯-二氢茛-1-基和5,7-二氯-二氢茛-1-基。其他优选实例为5-氯-二氢茛-1-基、7-氯-二氢茛-1-基、7-溴-二氢茛-1-基、5,7-二氯-1-氧基-二氢茛-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基和8-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基。最优选为5,7-二氯-二氢茛-1-基。在(C₅-C₇)环烷基部分经羟基取代的情况下,酰胺部分的氮原子和该取代基优选不与(C₅-C₇)环烷基部分的同一碳原子连接。

[0043] 在“R³”代表“(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基”的情况下,术语“(C₃-C₇)环烷基”意谓如以上所定义的(C₃-C₇)环烷基。这些基团的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。优选为环己基和环庚基。该环烷基如所明确定义未经取代或经取代。

[0044] 术语卤素意谓氟、氯、溴或碘,优选为氟、氯或溴。

[0045] 在“R¹”代表“卤素”的情况下,该术语优选意谓氟、氯或溴;更优选为氟或氯;且最优选为氟。

[0046] 在“卤素”为芳基、苯基或杂芳基的取代基的情况下,术语“卤素”意谓氟、氯、溴或碘;优选为氟、氯或溴;更优选为氯或溴;且最优选为氯。

[0047] 在“卤素”为环烷基或杂环基的取代基的情况下,术语“卤素”意谓氟、氯、溴或碘;优选为氟或氯;且最优选为氟。

[0048] 术语“芳基”单独或以任何组合使用时意谓苯基或萘基。优选为苯基。该芳基如所明确定义未经取代或经取代。

[0049] 在“R³”代表“芳基-(C₁-C₃)烷基”的情况下,术语“芳基”意谓苯基或萘基。优选为苯基。该芳基如所明确定义未经取代或经取代。实例为4-氯-苯基、2,3-二氯-苯基、2,4-二氯-苯基、2,4-二氯-6-氟-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-溴-4,6-二氯-苯基、3-氯-2-甲基-苯基、2,4-二氯-6-甲基-苯基、2,4-二氯-6-乙基-苯基、2,4-二氯-6-环丙基-苯基、2,4-二氯-6-乙炔基-苯基、2,4-二氯-6-羟甲基-苯基、2,4-二氯-6-甲氧基-苯基、2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苯基、2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基)-苯基、2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲基)-苯基、2-氯-3-三氟甲基-苯基、3-氯-2-三氟甲基-苯基、2,4-二氯-6-三氟甲基-苯基、3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基、2-氯-3-氰基-苯基、2-氯-4-氰基-苯基、4-三氟甲基-苯基和4-苯氧基-苯基。其他实例为2,4,6-三氯-苯基、2,4-二氯-6-三氘代甲基-苯基、2-氯-6-羟甲基-苯基、4-氯-2-羟甲基-苯基和2-氯-4-三氟甲基-苯基。优选实例为2,3-二氯-苯基、2,4-二氯-苯基、2-溴-4,6-二氯-苯基、3-氯-2-甲基-苯基、2,4-二氯-6-甲基-苯基、2,4-二氯-6-乙基-苯基、2,4-二氯-6-环丙基-苯基、2,4-二氯-6-乙炔基-苯基、2,4-二氯-6-羟甲基-苯基、2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苯基、2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲基)-苯基、2-氯-3-三氟甲基-苯基和2,4-二氯-6-三氟甲基-苯基。

[0050] 在“芳基”为(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基的取代基的情况下,术语“芳基”意谓苯基或萘基。优选为苯基。该芳基如所明确定义未经取代或经取代。优选实例为苯基。

[0051] 术语“杂芳基”单独或组合使用时意谓含有1、2或3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至10员单环或双环芳环。优选为含有1、2或3个独立地选自氧、氮和硫(优选选自氧和氮)的杂原子(优选为1或2个杂原子)的5或6员单环芳环。最优选为含有1或2个氮原子的6员单环芳环。这些杂芳基的实例为呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噁吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[1,2,3]噁二唑基、喹啉基、异喹啉基、喹基、喹唑啉基、喹啉基和酞嗪基。优选实例为呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基。该杂芳基如所明确定义未经取代或经取代。

[0052] 在“R³”代表“杂芳基-(C₁-C₃)烷基”的情况下,术语“杂芳基”意谓如以上所定义的杂芳基。优选为含有1、2或3个独立地选自氧、氮和硫(优选选自氧和氮)的杂原子(优选为1或2个杂原子)的5或6员单环芳环。最优选为含有1或2个氮原子的6员单环芳环。优选实例为呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基。最优选实例为吡啶基(尤其吡啶-3-基)和嘧啶基(尤其嘧啶-5-基)。该杂芳基如所明确定义未经取代或经取代。未经取代或经

取代的杂芳基的优选实例为2-氯-吡啶-5-基、2-甲基-吡啶-5-基、2-甲氧基-吡啶-5-基、2-三氟甲基-吡啶-5-基、2-甲基-嘧啶-5-基、2-环丙基-嘧啶-5-基和2-三氟甲基-嘧啶-5-基。最优选为2-氯-吡啶-5-基和2-三氟甲基-嘧啶-5-基。

[0053] 在“杂芳基”为(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基的取代基的情况下,术语“杂芳基”意谓如以上所定义的杂芳基。优选为含有1、2或3个独立地选自氧、氮和硫(优选选自氧和氮)的杂原子(优选为1或2个杂原子)的5或6员单环芳环。最优选为含有1或2个氮原子的6员单环芳环。优选实例为呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基。更优选实例为吡啶基(尤其吡啶-3-基)和嘧啶基(尤其嘧啶-5-基);最优选为吡啶基(尤其吡啶-3-基)。该杂芳基如所明确定义未经取代或经取代。未经取代或经取代杂芳基的优选实例为2-氯-吡啶-5-基。

[0054] 术语“杂环基”单独或组合使用时是指含有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子的5至7个环成员的饱和单环部分,其应理解为杂环基不含2个硫原子。杂环基的硫原子可呈氧化形式,也即呈亚砷或磺酰基形式。优选为含有1或2个选自氮和氧的杂原子的5或6个环成员(尤其6个环成员)的饱和单环部分。该杂环基如所明确定义未经取代或经取代。

[0055] 在“杂环基”为芳基-(C₁-C₃)烷基的取代基的情况下,术语“杂环基”意谓如以上所定义的杂环基。优选为含有1或2个选自氮和氧的杂原子的5或6个环成员(尤其6个环成员)的饱和单环部分。这些杂环基的实例为吡咯啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和二噁烷基。优选实例为哌啶基(尤其哌啶-1-基)和吗啉基(尤其吗啉-4-基);最优选为哌啶基(尤其哌啶-1-基)。该杂环基未经取代或经卤素(尤其氟)单取代或二取代。未经取代或经单取代或二取代的杂环基的实例为4,4-二氟-哌啶-1-基。

[0056] 在“杂环基”为杂芳基-(C₁-C₃)烷基的取代基的情况下,术语“杂环基”意谓如以上所定义的杂环基。优选为含有1或2个选自氮和氧的杂原子的5或6个环成员(尤其6个环成员)的饱和单环部分。这些杂环基的实例为吡咯啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和二噁烷基。优选实例为哌啶基(尤其哌啶-1-基)和吗啉基(尤其吗啉-4-基)。该杂环基未经取代或经卤素(尤其氟)单取代或二取代。未经取代或经单取代或二取代的杂环基的实例为4,4-二氟-哌啶-1-基和吗啉-4-基。

[0057] 2)本发明的另一实施例是关于如实施例1)的化合物,其中

[0058] n代表1或2;

[0059] X代表-N-或-N(O)-;

[0060] R¹代表氢或氟;

[0061] R²代表氢;和

[0062] R³代表

[0063] • 芳基-(C₁-C₂)烷基,其在芳基部分中经单取代、二取代或三取代(优选经二取代或三取代),其中取代基独立地选自以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

[0064] • 杂芳基-(C₁-C₂)烷基(优选2-杂芳基-乙基),其在烷基部分中经杂环基单取代;且其在杂芳基部分中经单取代或二取代(优选经单取代),其中取代基独立地选自以下项

组成的群： (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_3) 氟烷基和卤素(优选选自 (C_1-C_3) 氟烷基和卤素)；或

[0065] • (C_5-C_7) 环烷基，其经任选地经单取代、二取代或三取代(优选经单取代或二取代)的苯基增环，其中取代基选自卤素；或

[0066] • (C_5-C_7) 环烷基- (C_1-C_2) 烷基，其在环烷基部分中任选地经卤素(优选为氟)二取代且经芳基或杂芳基单取代，其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代；

[0067] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0068] 3)本发明的另一实施例是关于如实施例1)的化合物，其中

[0069] n代表1或2；

[0070] X代表-N-或-N(O)-；

[0071] R^1 代表氢或氟；

[0072] R^2 代表氢；和

[0073] R^3 代表

[0074] • 芳基-甲基，其在芳基部分中经二取代或三取代，其中取代基独立地选自由以下项组成的群： (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、羟基- (C_2-C_3) 烷氧基- (C_1-C_2) 烷基、 (C_1-C_2) 烷氧基- (C_1-C_2) 烷基、 (C_1-C_3) 氟烷基和卤素(且优选选自甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、氟、氯和溴)；或

[0075] • 环戊基，其经单取代或二取代的苯基增环，其中取代基选自卤素；或

[0076] • 环己基-甲基，其在环己基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代，其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代；

[0077] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0078] 4)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至3)中任一项的化合物，其中

[0079] n代表1；

[0080] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0081] 5)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至3)中任一项的化合物，其中

[0082] n代表2；

[0083] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0084] 6)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至5)中任一项的化合物，其中

[0085] X代表-N-；

[0086] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0087] 7)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中

[0088] R^1 代表氢；

[0089] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0090] 8)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中

[0091] R^1 代表氟；

[0092] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0093] 9)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至8)中任一项的化合物，其中

[0094] R^2 代表氢；

[0095] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0096] 10)本发明的另一实施例是关于如实施例1)、2)或4)至9)中任一项的化合物，其中

[0097] R³代表

[0098] • 芳基-(C₁-C₂)烷基,其在芳基部分中经单取代、二取代或三取代(优选经二取代或三取代),其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素;或

[0099] • (C₅-C₇)环烷基,其经任选地经单取代、二取代或三取代(优选经单取代或二取代)的苯基增环,其中取代基选自卤素;或

[0100] • (C₅-C₇)环烷基-(C₁-C₂)烷基,其在环烷基部分中任选地经卤素(优选为氟)二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

[0101] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0102] 11)本发明的另一实施例是关于如实施例1)、2)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0103] R³代表

[0104] • (C₅-C₇)环烷基,其经任选地经单取代、二取代或三取代(优选经单取代或二取代)的苯基增环,其中取代基选自卤素;或

[0105] • (C₅-C₇)环烷基-(C₁-C₂)烷基,其在环烷基部分中任选地经卤素(优选为氟)二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

[0106] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0107] 12)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至9)中任一项的化合物,其中

[0108] R³代表

[0109] • 芳基-甲基,其在芳基部分中经二取代或三取代,其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素(且优选选自甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、氟、氯和溴);或

[0110] • 环戊基,其经单取代或二取代的苯基增环,其中取代基选自卤素;或

[0111] • 环己基-甲基,其在环己基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

[0112] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0113] 13)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至9)中任一项的化合物,其中

[0114] R³代表

[0115] • 环戊基,其经单取代或二取代的苯基增环,其中取代基选自卤素;或

[0116] • 环己基-甲基,其在环己基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代;

[0117] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0118] 14)本发明的另一实施例是关于如实施例1)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0119] R³代表芳基-(C₁-C₃)烷基(优选芳基-(C₁-C₂)烷基),其在烷基部分中任选地经羟基或杂环基单取代;且其在芳基部分中经单取代、二取代或三取代(优选经二取代或三取代),其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基、(C₁-C₃)氟烷氧基、氰基、卤素和苯氧基(且优

选选自(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素)；

[0120] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0121] 15)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至9)中任一项的化合物,其中

[0122] R³代表芳基-(C₁-C₂)烷基(优选芳基-甲基),其在芳基部分中经二取代或三取代,其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₁-C₃)烷基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基-(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素(且优选选自甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、氟、氯和溴)；

[0123] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0124] 16)本发明的另一实施例是关于如实施例1)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0125] R³代表杂芳基-(C₁-C₃)烷基,其在烷基部分中经杂环基单取代;且其在杂芳基部分中经单取代、二取代或三取代,其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素(优选选自(C₁-C₃)氟烷基和卤素)；

[0126] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0127] 17)本发明的另一实施例是关于如实施例1)、2)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0128] R³代表杂芳基-(C₁-C₂)烷基(优选2-杂芳基-乙基),其在烷基部分中经杂环基单取代;且其在杂芳基部分中经单取代或二取代(优选经单取代),其中取代基独立地选自由以下项组成的群:(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₃)氟烷基和卤素(优选选自(C₁-C₃)氟烷基和卤素)；

[0129] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0130] 18)本发明的另一实施例是关于如实施例1)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0131] R³代表(C₅-C₇)环烷基,其任选地经羟基或氧基单取代;且其经任选地单取代、二取代或三取代的苯基增环,其中取代基选自卤素；

[0132] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0133] 19)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至9)中任一项的化合物,其中

[0134] R³代表(C₅-C₆)环烷基(优选环戊基),其经单取代或二取代的苯基增环,其中取代基选自卤素；

[0135] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0136] 20)本发明的另一实施例是关于如实施例1)或4)至9)中任一项的化合物,其中

[0137] R³代表(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基,其在烷基部分中任选地经羟基单取代;且其在环烷基部分中任选地经卤素二取代且任选地经羟基、芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代、二取代或三取代；

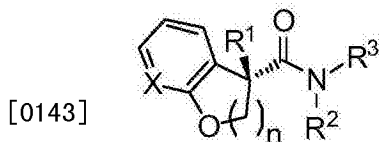
[0138] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0139] 21)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至9)中任一项的化合物,其中

[0140] R³代表(C₅-C₇)环烷基-(C₁-C₂)烷基(优选环己基-甲基),其在环烷基部分中任选地经氟二取代且经芳基或杂芳基单取代,其中这些芳基或杂芳基任选地经卤素单取代或二取代；

[0141] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

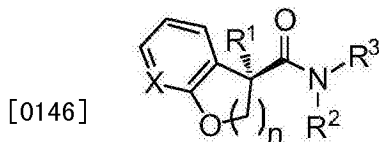
[0142] 22)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至21)中任一项的化合物,其中立体对称中心的绝对构型如式(I_{St1})中所描绘



(Ist1)

[0144] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0145] 23)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至21)中任一项的化合物,其中立体对称中心的绝对构型如式(Ist2)中所描绘



(Ist2)

[0147] 以及关于这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0148] 24)如实施例1)中所定义的优选式(I)化合物是选自由以下项组成的群:

[0149] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

[0150] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

[0151] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0152] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0153] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺;

[0154] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

[0155] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

[0156] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺;

[0157] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺;

[0158] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-羟基-环己基甲基)-酰胺;

[0159] 3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0160] 4-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0161] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺;

[0162] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺;

[0163] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-氟-苄基酰胺;

[0164] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺;

[0165] (S)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0166] (R)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺;

[0167] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(6-氯-吡啶-3-基)-环己基甲基]-

酰胺；

- [0168] 3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺；
- [0169] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-环丙基-苄基酰胺；
- [0170] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙基-苄基酰胺；
- [0171] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙烯基-苄基酰胺；
- [0172] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
- [0173] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
- [0174] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基-苄基酰胺；
- [0175] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
- [0176] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺；
- [0177] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；
- [0178] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺；
- [0179] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺；
- [0180] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺；
- [0181] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺；
- [0182] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺；
- [0183] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-氯-苄基酰胺；
- [0184] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺；
- [0185] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺；
- [0186] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
- [0187] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺；
- [0188] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺；
- [0189] 8-氧基-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺；
- [0190] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺；
- [0191] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺；
- [0192] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺；
- [0193] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺；
- [0194] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-氯-苄基酰胺；
- [0195] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺；
- [0196] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺；
- [0197] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺；
- [0198] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺；
- [0199] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺；
- [0200] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺；
- [0201] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺；

- [0202] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-苯基-环己基甲基)-酰胺;
- [0203] 3-氟-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺;
- [0204] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-氰基-苄基酰胺;
- [0205] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺;
- [0206] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(2,4-二氯-苯基)-环丙基]-酰胺;
- [0207] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;
- [0208] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;
- [0209] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氰基-苄基酰胺;
- [0210] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;
- [0211] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(1-胺甲酰基-环戊基)-酰胺;
- [0212] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2-苯基-环丙基)-酰胺;
- [0213] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茛-1-基)-酰胺;
- [0214] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2-胺甲酰基-环己基)-酰胺;
- [0215] 3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己基甲基)-酰胺;
- [0216] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟甲基-苄基酰胺;
- [0217] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茛-1-基酰胺;
- [0218] (S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺;
- [0219] (R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺;
- [0220] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苄基酰胺;
- [0221] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氯-2-三氟甲基-苄基酰胺;
- [0222] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S*)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺;
- [0223] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R*)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺;
- [0224] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺;
- [0225] (S*)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺;
- [0226] 2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-酰胺;
- [0227] (S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺;
- [0228] (R)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺;
- [0229] (S)-2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-

嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;

[0230] (S)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;

[0231] (R)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;

[0232] (R)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺;

[0233] 2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺;

[0234] (S*)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺;

[0235] (S*)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺;

[0236] 2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺;

[0237] 2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(2-环丙基-嘧啶-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺;

[0238] 2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺;

[0239] 2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲基)-苄基酰胺;

[0240] (S*)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺;和

[0241] (S*)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺;

[0242] 或这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐);

[0243] 任一以上所列化合物应理解为立体对称中心(不特定指定)可呈绝对(R)-或绝对(S)-构型;举例而言,在2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶核心结构的3-位置处或在3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶核心结构的4-位置处的立体对称中心可呈绝对(R)-构型或绝对(S)-构型。举例而言,列作3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺的化合物可为(S)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺、(R)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺或其任何混合物;且列作3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺的化合物可为(S)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺、(R)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺或其任何混合物。尤其,含有一个以上立体对称中心的化合物可在各立体对称中心(不特定指定)处呈绝对(R)-或绝对(S)-构型;举例而言,列作2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺的化合物可为(S)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺、(S)-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-

酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(S)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[(R)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺或其任何混合物。两个立体中心相对于彼此的指定用星号标记；举例而言，列作(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺的化合物可为(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺或其任何混合物。

[0244] 25)如实施例1)中所定义的其他优选式(I)化合物是选自由以下项组成的群：

[0245] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氘代甲基-苄基酰胺；

[0246] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氘代甲基-苄基酰胺；

[0247] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0248] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0249] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0250] (S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R*)-7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0251] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-三氟甲基-苄基酰胺；

[0252] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0253] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[3-(2,4-二氯-苯基)-丙基]-酰胺；

[0254] (S)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

[0255] (R)-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

[0256] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0257] (S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

[0258] (R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺；

[0259] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺；

[0260] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺；

[0261] 7-氧基-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺；

[0262] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-1-氧基-二氢茛-2-基)-酰胺；

[0263] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-氯-2-羟甲基-苄基酰胺；和

[0264] 2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-6-羟甲基-苄基酰胺；

[0265] 或这些化合物的盐(尤其是医药学上可接受的盐)。

[0266] 任一以上所列化合物应理解为立体对称中心(不特定指定)可呈绝对(R)-或绝对(S)-构型；举例而言，在2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶核心结构的3-位置处或在3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶核心结构的4-位置处 的立体对称中心可呈绝对(R)-构型或绝对(S)-构型。举例而言，列作2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺的化合物可为(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺或其任何混合物。尤其，含有一个以上立体对称中心的化合物可在各立体对称中心(不特定指定)处呈绝对(R)-或绝对(S)-构型；举例而言，列作2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺的化

合物可为(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺、(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺或其任何混合物。两个立体中心相对于彼此的指定用星号标记;举例而言,列作(S*)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S*)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺的化合物可为(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺、(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺或其任何混合物。

[0267] 应充分理解,本发明是关于如以下实施例的化合物:实施例1);或由依附于实施例1的实施例的特征限制的实施例1);或由附属实施例的级联(例如呈“实施例3)依附于实施例2),实施例2)依附于实施例1)”)的形式)的特征限制的实施例1)。在一实施例依附于一个以上其他实施例的情况下,应理解特定公开各组合。并且,在一实施例依附于一个以上其他实施例且这些其他实施例中之一或多个本身依附于一或多个其他实施例的情况下,应理解,若关于既定依附性和多依附性可获得各组合,则特定公开各组合。尤其,由三个以上彼此依附的实施例的级联产生的实施例可理解为遵守既定依附性和多依附性,且因此意欲对其进行特定公开。基于如上文所公开的实施例1)至25)的依附性为可能的且因此为可预期的并在此以个别化形式特定公开的实施例的代表性实例为:

[0268] 1、2+1、3+1、4+1、4+3+1、5+1、5+3+1、6+1、6+3+1、7+1、7+3+1、8+1、8+3+1、9+1、9+3+1、9+7+1、9+7+3+1、9+8+1、9+8+3+1、10+1、10+7+1、10+7+3+1、10+8+1、10+8+3+1、10+9+1、10+9+3+1、10+9+7+1、10+9+7+3+1、10+9+8+1、10+9+8+3+1、11+1、11+7+1、11+7+3+1、11+8+1、11+8+3+1、11+9+1、11+9+3+1、11+9+7+1、11+9+7+3+1、11+9+8+1、11+9+8+3+1、12+1、12+3+1、12+7+1、12+7+3+1、12+8+1、12+8+3+1、12+9+1、12+9+3+1、12+9+7+1、12+9+7+3+1、12+9+8+1、12+9+8+3+1、13+1、13+3+1、13+7+1、13+7+3+1、13+8+1、13+8+3+1、13+9+1、13+9+3+1、13+9+7+1、13+9+7+3+1、13+9+8+1、13+9+8+3+1、14+1、14+7+1、14+7+3+1、14+8+1、14+8+3+1、14+9+1、14+9+3+1、14+9+7+1、14+9+7+3+1、14+9+8+1、14+9+8+3+1、15+1、15+3+1、15+7+1、15+7+3+1、15+8+1、15+8+3+1、15+9+1、15+9+3+1、15+9+7+1、15+9+7+3+1、15+9+8+1、15+9+8+3+1、16+1、16+7+1、16+7+3+1、16+8+1、16+8+3+1、16+9+1、16+9+3+1、16+9+7+1、16+9+7+3+1、16+9+8+1、16+9+8+3+1、17+1、17+7+1、17+7+3+1、17+8+1、17+8+3+1、17+9+1、17+9+3+1、17+9+7+1、17+9+7+3+1、17+9+8+1、17+9+8+3+1、18+1、18+7+1、18+7+3+1、18+8+1、18+8+3+1、18+9+1、18+9+3+1、18+9+7+1、18+9+7+3+1、18+9+8+1、18+9+8+3+1、19+1、19+3+1、19+7+1、19+7+3+1、19+8+1、19+8+3+1、19+9+1、19+9+3+1、19+9+7+1、19+9+7+3+1、19+9+8+1、19+9+8+3+1、20+1、20+7+1、20+7+3+1、20+8+1、20+8+3+1、20+9+1、20+9+3+1、20+9+7+1、20+9+7+3+1、20+9+8+1、20+9+8+3+1、21+1、21+3+1、21+7+1、21+7+3+1、21+8+1、21+8+3+1、21+9+1、21+9+3+1、21+9+7+1、21+9+7+3+1、21+9+8+1、21+9+8+3+1、22+1、22+3+1、22+7+1、22+7+3+1、22+8+1、22+8+3+1、22+9+1、22+9+3+1、22+9+7+1、22+9+7+3+1、22+9+8+1、22+9+8+3+1、22+10+1、22+10+7+1、22+10+7+3+1、22+10+8+1、22+10+8+3+1、22+10+9+1、22+10+9+3+1、22+10+9+7+1、22+10+9+7+3+1、22+10+9+8+1、22+10+9+8+3+1、22+15+1、22+15+3+1、22+15+7+1、22+15+7+3+1、22+15+8+1、22+15+8+3+1、22+15+9+1、22+15+9+3+1、22+15+9+7+1、22+15+9+7+3+1、22+15+9+8+1、22+15+9+8+3+1、22+17+1、22+17+7+1、22+17+7+3+1、22+17+8+1、22+17+8+3+1、22+17+9+1、22+17+9+

3+1、22+17+9+7+1、22+17+9+7+3+1、22+17+9+8+1、22+17+9+8+3+1、22+19+1、22+19+3+1、22+19+7+1、22+19+7+3+1、22+19+8+1、22+19+8+3+1、22+19+9+1、22+19+9+3+1、22+19+9+7+1、22+19+9+7+3+1、22+19+9+8+1、22+19+9+8+3+1、22+21+1、22+21+3+1、22+21+7+1、22+21+7+3+1、22+21+8+1、22+21+8+3+1、22+21+9+1、22+21+9+3+1、22+21+9+7+1、22+21+9+7+3+1、22+21+9+8+1、22+21+9+8+3+1、23+1、23+3+1、23+7+1、23+7+3+1、23+8+1、23+8+3+1、23+9+1、23+9+3+1、23+9+7+1、23+9+7+3+1、23+9+8+1、23+9+8+3+1、23+10+1、23+10+7+1、23+10+7+3+1、23+10+8+1、23+10+8+3+1、23+10+9+1、23+10+9+3+1、23+10+9+7+1、23+10+9+7+3+1、23+10+9+8+1、23+10+9+8+3+1、23+15+1、23+15+3+1、23+15+7+1、23+15+7+3+1、23+15+8+1、23+15+8+3+1、23+15+9+1、23+15+9+3+1、23+15+9+7+1、23+15+9+7+3+1、23+15+9+8+1、23+15+9+8+3+1、23+17+1、23+17+7+1、23+17+7+3+1、23+17+8+1、23+17+8+3+1、23+17+9+1、23+17+9+3+1、23+17+9+7+1、23+17+9+7+3+1、23+17+9+8+1、23+17+9+8+3+1、23+19+1、23+19+3+1、23+19+7+1、23+19+7+3+1、23+19+8+1、23+19+8+3+1、23+19+9+1、23+19+9+3+1、23+19+9+7+1、23+19+9+7+3+1、23+19+9+8+1、23+19+9+8+3+1、23+21+1、23+21+3+1、23+21+7+1、23+21+7+3+1、23+21+8+1、23+21+8+3+1、23+21+9+1、23+21+9+3+1、23+21+9+7+1、23+21+9+7+3+1、23+21+9+8+1、23+21+9+8+3+1、24+1和25+1；

[0269] 其中以上清单不应理解为相对于基于如上文所公开的实施例1)至25)的依附性也有可能的且也为可预期的其他实施例具有限制性。在以上清单中，数字是指根据上文所提供的实施例编号的实施例，而“+”指示与另一实施例的依附性。不同的个别化实施例通过逗号隔开。换言之，例如“4+3+1”是指实施例4)依附于实施例3)，实施例3)依附于实施例1)，亦即，实施例“4+3+1”对应于进一步由实施例3)和4)的特征限制的实施例1)。

[0270] 本发明也包括同位素标记、尤其²H(氘)标记的式(I)化合物，这些化合物除了一或多个原子已各经具有相同原子序数但原子质量与自然界中通常所见的原子质量不同的原子置换之外，与式(I)化合物相同。同位素标记、尤其²H(氘)标记的式(I)化合物及其盐在本发明的范畴内。用较重同位素²H(氘)取代氢可产生较大代谢稳定性，使得例如活体内半衰期增加或剂量需求降低，或可引起对细胞色素P450酶的抑制降低，使得例如安全概况改良。在本发明的一个实施例中，式(I)化合物未经同位素标记或其仅用一或多个氘原子标记。在一子实施例中，式(I)化合物完全未经同位素标记。同位素标记的式(I)化合物可以类似于下文所描述的方法但使用合适的试剂或起始物质的适当同位素变体来制备。

[0271] 术语“医药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐，参考文献例如“Salt selection for basic drugs”，Int.J.Pharm.(1986),33,201-217。

[0272] 当复数形式用于化合物、盐、医药组合物、疾病及其类似物时，此也欲意谓单一化合物、盐、医药组合物、疾病或其类似物。

[0273] 如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于用作药剂。尤其是，式(I)化合物调节P2X₇受体，亦即其充当P2X₇受体拮抗剂，且适用于预防或治疗与P2X₇受体的活化有关的疾病，诸如疼痛、神经退化性和神经发炎性疾病、骨骼和关节疾病、气管的阻塞性疾病、心血管疾病、眼病、皮肤病、腹部和胃肠道疾病、生殖泌尿疾病、癌症、其他自体免疫性和过敏性病症以及具有发炎性或免疫组分的其他病症。

[0274] 尤其是，如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗疼痛。疼痛是指急性疼痛；慢性疼痛；与扭伤和拉伤有关的疼痛；慢性关节疼

痛;与风湿热有关的疼痛;肌肉骨骼疼痛;下背和颈部疼痛;炎性疼痛;神经性疼痛;内脏疼痛;与流行性感冒或其他病毒性感染有关的疼痛;与癌症和肿瘤侵袭有关的疼痛;关节和骨骼疼痛;非常型面部疼痛;与偏头痛、牙痛和痛经有关的疼痛;头痛,包括紧张性头痛和丛集性头痛;与心肌缺血有关的疼痛;与功能性肠道障碍有关的疼痛;交感神经维持性疼痛;肌炎;与癌症化学疗法有关的疼痛和手术后疼痛。

[0275] 神经性疼痛尤其包括糖尿病性神经病、坐骨神经痛、非特异性下背疼痛、三叉神经痛、多发性硬化症疼痛、肌肉纤维疼痛、HIV相关的神经病、疱疹后神经痛和由物理创伤、切除术、幻肢症候群、脊柱外科手术、癌症、毒素或慢性发炎性病况产生的疼痛。另外,神经性疼痛病况包括与以下有关的疼痛:正常地非疼痛感觉,诸如“如坐针毡(pins and needles)”(感觉异常和感觉迟钝);对触摸的敏感度提高(感觉过敏);无害刺激之后的疼痛感觉(动态、静态、热的或冷的异常疼痛);对有害刺激的敏感度提高(热的、冷的、机械性痛觉过敏);移除刺激之后继续有疼痛感觉(痛觉过度);或缺乏选择性感觉路径或选择性感觉路径有缺陷(痛觉减退)。

[0276] 慢性关节疼痛病症尤其包括类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎。

[0277] 与功能性肠道障碍有关的疼痛尤其包括非溃疡性消化不良、非心胸疼痛和大肠急躁症。

[0278] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗神经退化和神经发炎性疾病。神经退化和神经发炎性疾病包括阿兹海默氏病,且其他失智症包括(但不限于):库贾氏病(Creutzfeldt-Jakob disease;CJD)和新型变体库贾氏病(nvCJD)、肌肉萎缩性侧索硬化、淀粉样变性、多发性硬化症及其他脱髓鞘症候群、大脑动脉粥样硬化和血管炎、颞动脉炎、重症肌无力、亨廷顿氏病、路易体性痴呆(Lewy Body dementia)和帕金森氏病(Parkinson's disease)。

[0279] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗骨骼和关节疾病。骨骼和关节疾病包括关节炎,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性或结晶性关节病;椎间盘退化症;颞下颌关节退化症;骨骼重塑疾病,诸如骨质疏松症、佩吉特氏病(Paget's disease)或骨坏死;多软骨炎;硬皮病;混合结缔组织病症;脊椎关节病;牙周病,诸如齿根骨膜炎;与骨关节炎/骨性关节病有关或包括骨关节炎/骨性关节病的关节炎,例如先天性髋关节发育不良的原发性和继发性关节炎两者;颈椎和腰椎脊椎炎;斯蒂尔氏病(Still's disease);血清反应阴性的脊椎关节病,包括僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊椎关节病;败血性关节炎及其他感染相关的关节病和骨骼障碍,诸如结核病,包括波特氏病(Potts'disease)和蓬塞氏症候群(Poncet's syndrome);急性和慢性结晶性诱发性滑膜炎,包括尿酸盐痛风、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的肌腱、滑囊和滑液炎症;白塞氏病(Behcet's disease);原发性和继发性休格连氏症候群(Sjogren's syndrome);全身性硬化症和局限性硬皮病;全身性红斑性狼疮症、混合结缔组织疾病和未分化结缔组织疾病;炎性肌病,包括皮肌炎和多发性肌炎;风湿性多肌痛;幼年型关节炎,包括任何关节分布和缔合症候群的特发性炎性关节炎,以及风湿热及其全身性并发症;血管炎,包括巨细胞动脉炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、彻奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、显微镜下多动脉炎和与病

毒感染、过敏反应、冷凝球蛋白和副蛋白质有关的血管炎；家族性地中海热(Familial Mediterranean fever)、穆克儿-韦二氏症候群(Muckle-Wells syndrome)和家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊池病(Kikuchi disease)；以及药物诱发性关节痛、肌腱炎和肌病,包括营养不良及其他发炎性肌病。

[0280] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗气管的阻塞性疾病。气管的阻塞性疾病包括哮喘,包括支气管、过敏性和内源性和外源性哮喘,运动诱发性、药物诱发性(包括阿司匹灵(aspirin)和NSAID诱发性)和尘螨诱发性哮喘,均为间歇性和持续性的且具有气管过度反应的所有严重性和其他原因；慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)；支气管炎,包括感染性和嗜伊红血球性支气管炎；气肿；支气管扩张；囊肿性纤维化；类肉瘤病；农夫肺和相关疾病；过敏性肺炎；肺纤维化,包括隐源性致纤维化肺炎、特发性间质性肺炎、纤维化并发抗增生性疗法和慢性感染,包括结核病和曲菌病以及其他真菌感染；肺移植的并发症；肺血管结构的血管炎性和血栓性病征,和肺高血压；止咳活性,包括治疗与气管的发炎性和分泌性病况有关的慢性咳嗽和医源性咳嗽；急性和慢性鼻炎,包括药物性鼻炎和血管舒缩性鼻炎；常年性和季节性过敏性鼻炎,包括神经性鼻炎(枯草热)；鼻息肉和急性病毒感染,包括普通感冒和因呼吸道融合性病毒、流行性感冒、冠状病毒(包括SARS)和腺病毒所致的感染。

[0281] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗心血管疾病。心血管疾病包括影响冠状和周边循环的动脉粥样硬化；心包炎；心肌炎；发炎性和自体免疫性心肌病,包括心肌类肉瘤；缺血再灌注损伤；心内膜炎、瓣炎和主动脉炎,包括感染性的(例如梅毒性)；血管炎；和近端和周边静脉的病征,包括静脉炎；以及血栓,包括深静脉血栓；以及静脉曲张的并发症。

[0282] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗眼病。眼病包括睑炎；结膜炎,包括常年性和春季过敏性结膜炎；虹膜炎；前葡萄膜炎和后葡萄膜炎；脉络膜炎；影响视网膜的自体免疫性、退化性或发炎性病征；眼炎,包括交感性眼炎；类肉瘤病；以及眼睛感染,包括病毒、真菌和细菌感染。

[0283] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗皮肤病。皮肤病包括牛皮癣、皮肤烧伤、异位性皮炎、接触性皮炎或其他湿疹性皮肤病和迟发型过敏反应；植物性皮炎和光照性皮炎；脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、硬化性萎缩性苔藓、坏疽性脓皮病、皮肤类肉瘤、盘状红斑性狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松懈、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、毒性红斑、皮肤嗜伊红血球增多、斑秃、男性型秃发、斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)、伟柯二氏症候群(Weber-Christian syndrome)、多形性红斑；感染性和非感染性蜂窝组织炎；脂层炎；皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其他发育不良病变；以及药物诱发性障碍,包括固定性药疹。

[0284] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗腹部和胃肠道疾病。腹部和胃肠道疾病包括肝炎,包括自体免疫性、酒精性和病毒性肝炎；肝的纤维化和硬化；胆囊炎；急性和慢性胰腺炎；非发炎性腹泻；舌炎、牙龈炎、齿根骨膜炎；食道炎,包括逆流；嗜伊红血球性胃肠炎、肥大细胞增多症、克隆氏病(Crohn's disease)、结肠炎(包括溃疡性结肠炎)、直肠炎、肛门瘙痒症；腹腔疾病、肠激躁疾病/症候群,以及食品相关过敏,其可具有远离消化道的影 响,例如偏头痛、鼻炎或湿疹；同种异物移

植排斥反应,包括在例如肾脏、心脏、肝脏、肺脏、骨髓、皮肤或角膜移植之后或在输血之后的急性和慢性同种异体移植排斥反应;以及慢性移植物抗宿主疾病。

[0285] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗生殖泌尿疾病。生殖泌尿疾病包括肾炎,包括间质性和丝球体肾炎;肾病综合征;膀胱炎,包括急性和慢性(间质性)膀胱炎和杭纳氏溃疡(Hunner's ulcer);急性和慢性尿道炎、出血性膀胱炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎;阴唇阴道炎;佩洛尼氏病(Peyronie's disease);以及男性和女性的勃起困难。

[0286] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗癌症。癌症的治疗包括脑瘤、前列腺、肺脏、乳房、卵巢、肠道和结肠、胃、胰脏、皮肤和骨髓(包括白血病)以及淋巴组织增生系统的治疗,诸如非霍奇金氏(Hodgkin's)和霍奇金氏淋巴瘤;包括转移性疾病和肿瘤复发以及副肿瘤综合征的预防和治疗。

[0287] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗其他自体免疫性和过敏性病症。其他自体免疫性和过敏性病症包括桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves'disease)、艾迪森氏病(Addison's disease)、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜伊红血球性筋膜炎、高IgE症候群和抗磷脂症候群。

[0288] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗具有发炎性或免疫组分的其他病症。具有发炎性或免疫组分的其他病症包括后天性免疫不全症候群(AIDS)、麻风、塞扎莱症候群(Sezary syndrome)和副肿瘤综合征。

[0289] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗情感病症、抑郁病症、睡眠障碍和焦虑病症。

[0290] 此外,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗损伤诱发性创伤和脊髓损伤。

[0291] 如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐尤其适用于预防或治疗选自以下一个、若干或所有疾病和病症群组的疾病:

[0292] 1)疼痛,其中疼痛是指急性疼痛、慢性疼痛、与扭伤和拉伤有关的疼痛、慢性关节疼痛、与风湿热有关的疼痛、肌肉骨骼疼痛、下背和颈部疼痛、发炎性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛、与流行性感冒或其他病毒性感染有关的疼痛、与癌症和肿瘤侵袭有关的疼痛、关节和骨骼疼痛、非常型面部疼痛、与偏头痛、牙痛和痛经有关的疼痛、包括紧张性头痛和丛集性头痛的头痛、与心肌缺血有关的疼痛、与功能性肠道障碍有关的疼痛、交感神经维持性疼痛、肌炎、与癌症化学疗法有关的疼痛和手术后疼痛;

[0293] 神经性疼痛尤其包括糖尿病性神经病、坐骨神经痛、非特异性下背疼痛、三叉神经痛、多发性硬化症疼痛、肌肉纤维疼痛、HIV相关的神经病、疱疹后神经痛、三叉神经痛、和由物理创伤、切除术、幻肢症候群、脊柱外科手术、癌症、毒素或慢性发炎性病况产生的疼痛。另外,神经性疼痛病况包括与以下有关的疼痛:正常地非疼痛感觉,诸如“如坐针毡”(感觉异常和感觉迟钝);对触摸的敏感度提高(感觉过敏);无害刺激之后的疼痛感觉(动态、静态、热的或冷的异常疼痛);对有害刺激的敏感度提高(热的、冷的、机械性痛觉过敏);移除刺激之后继续有疼痛感觉(痛觉过度);或缺乏选择性感觉路径或选择性感觉路径有缺陷(痛觉减退);

[0294] 慢性关节疼痛病况尤其包括类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎；

[0295] 与功能性肠道障碍有关的疼痛尤其包括非溃疡性消化不良、非心胸疼痛和大肠急躁症；

[0296] 2)神经退化性和神经发炎性疾病,诸如阿兹海默氏症和包括(但不限于)以下的其他痴呆障碍:库贾氏病(CJD)和新型变体库贾氏病(nvCJD)、淀粉样变性、肌肉萎缩性侧索硬化、多发性硬化症和其他脱髓鞘症候群、大脑动脉粥样硬化和血管炎、颞动脉炎、重症肌无力、亨廷顿氏病、路易体性痴呆和帕金森氏病；

[0297] 3)骨骼和关节疾病,诸如关节炎,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或结晶性关节炎病;椎间盘退化症;颞下颌关节退化症;骨骼重塑疾病,诸如骨质疏松症、佩吉特氏病或骨坏死;多软骨炎;硬皮病;混合结缔组织病症;脊椎关节病;牙周病,诸如齿根骨膜炎;白塞氏病;原发性和继发性休格连氏症候群;全身性硬化症和局限性硬皮病;全身性红斑性狼疮症、混合结缔组织疾病和未分化结缔组织疾病;发炎性肌病,包括皮炎和多发性肌炎;风湿性多肌痛;幼年型关节炎,包括任何关节分布和缔合症候群的特发性发炎性关节炎,以及风湿热及其全身性并发症;血管炎,包括巨细胞动脉炎、高安氏动脉炎、彻奇-斯全司症候群、结节性多动脉炎、显微镜下多动脉炎及与病毒感染、过敏反应、冷凝球蛋白和副蛋白质有关的血管炎;穆克儿-韦二氏症候群和家族性爱尔兰热、菊池病;以及药物诱发性关节痛、肌腱炎和肌病；

[0298] 4)气管的阻塞性疾病,诸如慢性阻塞性肺病(COPD);囊肿性纤维化;肺气肿;类肉瘤病;农夫肺和相关疾病;肺纤维化,包括纤维化并发结核病;以及与气管的发炎性和分泌性病况有关的慢性咳嗽；

[0299] 5)心血管疾病,诸如发炎性和自体免疫性心脏肌病；

[0300] 6)眼病,诸如影响视网膜的退化性或发炎性病症；

[0301] 7)皮肤病,诸如牛皮癣、皮肤烧伤、异位性皮炎、接触性皮炎或其他湿疹性皮肤病和盘状红斑性狼疮；

[0302] 8)腹部和胃肠道疾病,诸如肝脏的纤维化和硬化;胆囊炎;急性和慢性胰腺炎;克隆氏病;结肠炎,包括溃疡性结肠炎;和肠激躁疾病/症候群；

[0303] 9)生殖泌尿疾病,诸如肾炎,包括间质性和丝球体肾炎;肾病症候群;和膀胱炎,包括急性和慢性(间质性)膀胱炎;以及

[0304] 10)其他自体免疫性和过敏性病症,诸如桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪森氏病、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜伊红血球性筋膜炎、高IgE症候群和抗磷脂症候群。

[0305] 最优选地,如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐适用于预防或治疗选自一个、若干或所有疾病和病症群组的疾病；

[0306] 1)疼痛,其中疼痛是指急性疼痛;慢性疼痛;与扭伤和拉伤有关的疼痛;慢性关节疼痛;与风湿热有关的疼痛;肌肉骨骼疼痛(优选);下背和颈部疼痛;发炎性疼痛;神经性疼痛(优选);内脏疼痛;与流行性感冒或其他病毒性感染有关的疼痛;与癌症和肿瘤侵袭有关的疼痛;关节和骨骼疼痛;非常型面部疼痛;与偏头痛、牙痛和痛经有关的疼痛;头痛,包括紧张性头痛和丛集性头痛;与心肌缺血有关的疼痛;与功能性肠道障碍有关的疼痛;交感神

经维持性疼痛;肌炎;与癌症化学疗法有关的疼痛和手术后疼痛;

[0307] 神经性疼痛尤其包括糖尿病性神经病、坐骨神经痛、非特异性下背疼痛、三叉神经痛、多发性硬化症疼痛、肌肉纤维疼痛、HIV相关的神经病、疱疹后神经痛、三叉神经痛、和由物理创伤、切除术、幻肢症候群、脊柱外科手术、癌症、毒素或慢性发炎性病况产生的疼痛。另外,神经性疼痛病况包括与以下有关的疼痛:正常地非疼痛感觉,诸如“如坐针毡”(感觉异常和感觉迟钝);对触摸的敏感度提高(感觉过敏);无害刺激之后的疼痛感觉(动态、静态、热的或冷的异常疼痛);对有害刺激的敏感度提高(热的、冷的、机械性痛觉过敏);移除刺激之后继续有疼痛感觉(痛觉过度);或缺乏选择性感觉路径或选择性感觉路径有缺陷(痛觉减退);

[0308] 慢性关节疼痛病况尤其包括类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎;

[0309] 与功能性肠道障碍有关的疼痛尤其包括非溃疡性消化不良、非心胸疼痛和大肠急躁症;

[0310] 2)类风湿性关节炎和骨关节炎;

[0311] 3)慢性阻塞性肺病(COPD);以及

[0312] 4)克隆氏病。

[0313] 本发明也关于如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物用于制备供治疗和/或预防上述疾病的医药组合物的用途。

[0314] 本发明也关于如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物的医药学上可接受的盐以及医药组合物和调配物。

[0315] 根据本发明的医药组合物含有至少一种如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物(或其医药学上可接受的盐)作为活性剂且任选地含有载剂和/或稀释剂和/或佐剂。

[0316] 如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物及其医药学上可接受的盐可例如呈医药组合物形式用作经肠(尤其诸如经口)或非经肠投药(包括局部施用或吸入)的药剂。

[0317] 可以任何本领域内技术人员所熟悉的方式(参见例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, “Pharmaceutical Manufacturing” [由Lippincott Williams & Wilkins出版]), 通过将所描述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐(任选地与其他有治疗价值的物质组合)与适合的无毒惰性治疗兼容性固体或液体载剂材料和(必要时)常用医药佐剂一起制成盖伦投药剂型(galenical administration form)来生产医药组合物。

[0318] 本发明也关于一种用于预防或治疗本文中所提及的疾病或病症的方法, 其包含向个体投与医药活性量的如实施例1)至25)中任一项的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐。

[0319] 适当且有利时, 在本文中对式(I)、(I_{ST1})或(I_{ST2})的化合物的任何引用应理解为也引用这些化合物的盐(且尤其医药学上可接受的盐)。为式(I)化合物所指定的偏好在细节上做必要的修正当然适用于式(I_{ST1})化合物和式(I_{ST2})化合物以及适用于式(I)、式(I_{ST1})和式(I_{ST2})的化合物的盐和医药学上可接受的盐。同样适用于作为药物的此等化合物、含有此等化合物作为活性成分的医药组合物或此等化合物用于制造供治疗根据本发明疾病的药剂的用途。

具体实施方式

[0320] 除非关于温度使用,否则置放在数值“X”之前的术语“约”(或者“大约”)在本申请中是指自X减10%X延伸至X加10%X的区间,且优选指自X减5%X延伸至X加5%X的区间。在温度的特殊情况下,置放在温度“Y”之前的术语“约”(或者“大约”)在本申请中是指自温度Y减10°C延伸至Y加10°C的区间,且优选指自Y减5°C延伸至Y加5°C的区间。此外,如本文所用的术语“室温”(RT)是指约25°C的温度。

[0321] 每当使用词语“在……之间”来描述数值范围时,应理解,所指定范围的端点明确包括在该范围内。举例而言:若温度范围描述为在40°C与80°C之间,则此意谓端点40°C和80°C包括在该范围内;或若定义变量为1与4之间的整数,则此意谓该变量为整数1、2、3或4。

[0322] 式(I)化合物可通过以下所提供的方法、通过实例中所提供的方法或通过类似方法来制造。最优选反应条件可随所用特定反应物或溶剂而变化,但这些条件可通过常规最优化程序由本领域内技术人员来测定。

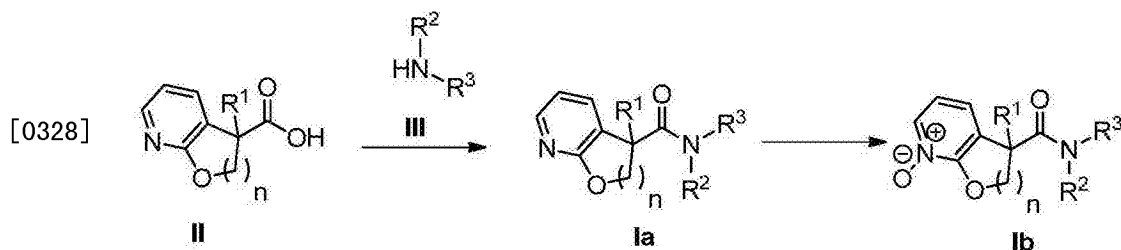
[0323] 若未另外指出,则通用基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和n如式(I)所定义。所用其他缩写定义于实验部分中。

[0324] 在一些情况下,通用基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和n在以下流程中所示的集合中可能不兼容且因此将需要使用保护基(PG)。保护基的使用在此项技术中为公知的(参见例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出于此论述的目的,将假定这些保护基视需要存在于适当位置上。

[0325] 式(I)化合物的制备:

[0326] 式(Ia)化合物可在如DCM、THF或DMF的溶剂中,优选在室温与45°C之间的温度下,使用诸如HOBt/EDC.HCl、TBTU、 T_3P 或HATU和碱(如DIPEA)的标准酰胺偶合试剂,通过酸(II)与胺(III)反应来制备(流程1)。

[0327] 式(Ib)化合物可在诸如DCM或THF的溶剂中,在0°C与45°C之间的温度下,通过用诸如3-氯过苯甲酸的合适的氧化试剂氧化式(Ia)化合物来制备。



[0329] 流程1:式(I)化合物的合成

[0330] 式(II)化合物可如以下实验部分中所描述来制备。

[0331] 式(III)化合物若不市购,则可遵循以下流程中所概述的程序制备。

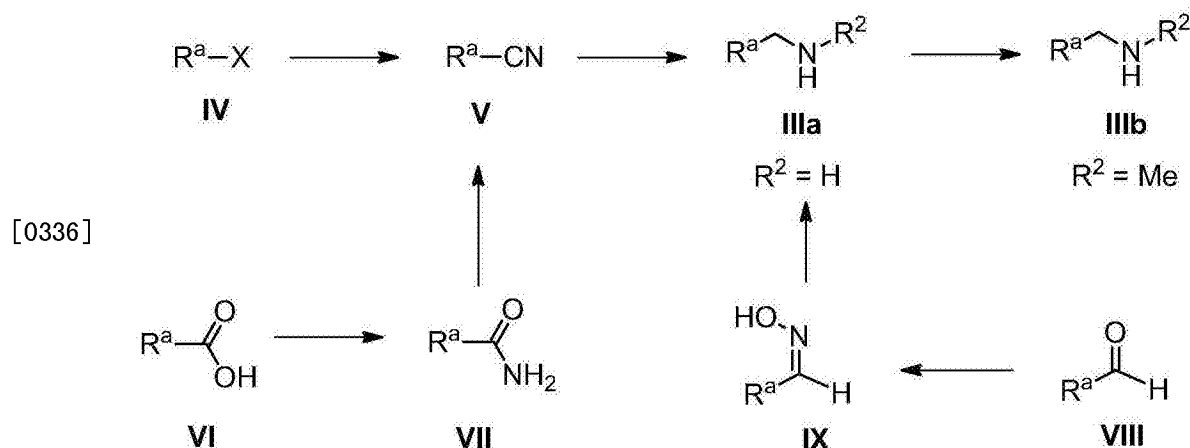
[0332] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表芳基-(C_2 - C_3)烷基,可在如 CH_3CN 、EtOH或DMF的溶剂中,优选在室温与65°C之间的温度下,用NaCN或KCN经由氰化作用自卤化物(IV)(其中X优选为溴或碘且 R^a 代表芳基-(C_1 - C_2)烷基)制备。所形成的腈(V)可在诸如 NH_3 /MeOH的溶剂中用阮尼(Raney)镍作为催化剂氢化来还原。或者,可使用诸如 BH_3 (在THF中,优选在0°C与65°C之间的温度下)或诸如 $LiAlH_4$ 或 $Zn(BH_4)_2$ (在如THF或 Et_2O 的溶剂中,优选在0°C与

50°C之间的温度下)的还原剂来形成胺(IIIa)(流程2)。以相同方式,式(IIIa)化合物,其中R^a代表芳基,其在芳基部分中含有羟基-(C₁-C₃)烷基取代基,可自腈(V)(其中R^a中的芳基部分经烷氧基-羰基或烷氧基-羰基-(C₁-C₂)烷基部分取代)制备。类似地,式(III)化合物,其中R²代表氢且R³代表芳基-甲基(诸如苄基),可通过还原腈(V)(其中R^a代表芳基)(且尤其通过在THF中用BH₃还原)来制备。

[0333] 或者,式(V)的腈可以式(VI)的羧酸(其中R^a代表芳基-(C₁-C₂)烷基或芳基)为起始物,在标准酰胺偶合条件(其可使用TFAA作为脱水剂脱水)下,在Et₃N存在下,在诸如DCM的溶剂中,优选在0°C与室温之间的温度下,通过制备对应羧酰胺(VII)来合成。

[0334] 或者,式(III)化合物,其中R²代表氢且R³代表芳基-(C₁-C₃)烷基,可自式(VIII)的醛(其中R^a代表芳基-(C₁-C₂)烷基或芳基)经由在标准条件下,诸如在如EtOH的溶剂中,在室温与60°C之间的温度下,使用羟胺盐酸盐形成对应的肟(IX),接着在如乙酸的溶剂中,优选在0°C与室温之间的温度下使用锌粉或在如THF的溶剂中,优选在室温与60°C之间的温度下使用BH₃来还原各别肟,以两个步骤制备。

[0335] 式(IIIb)化合物,其中R²代表甲基,可在诸如PtO₂或阮尼镍的合适的催化剂存在下,在如EtOH的溶剂中,优选在室温与45°C之间的温度下或在诸如NaBH₄或NaBH(OAc)₃的还原剂存在下,在如MeOH或ClCH₂CH₂Cl的溶剂中,在室温与65°C之间的温度下,使用甲醛经由催化氢化,通过式(IIIa)的一级胺的还原胺化反应来合成。或者,甲基化可在诸如NaH的碱存在下,在如THF或DMF的合适的溶剂中,在0°C与室温之间的温度下,用MeI进行(流程2)。



[0337] 流程2:式(III)化合物的合成

[0338] 其中R³代表芳基-(C₁-C₃)烷基

[0339] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基-(C₁-C₃)烷基的R³的一部分的芳基且其中R^b为(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羟基-(C₂-C₃)烷氧基、羟甲基、(C₁-C₂)烷氧基甲基或羟基-(C₂-C₃)-烷氧基甲基取代基,可遵循流程3中所概述的程序来制备。

[0340] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基-(C₁-C₃)烷基的R³的一部分的芳基且其中R^b为(C₁-C₄)烷基或(C₃-C₆)环烷基取代基,可自式(XI)化合物(其中X为卤素原子,优选为溴)通过铃木(Suzuki)型偶合反应制备。铃木反应可在诸如K₃PO₄的合适的碱和如乙酸钯的钯催化剂以及三苯基膦存在下,在诸如甲苯或二噁烷的溶剂中,优选在室温与100°C之间的温度下,例如用(C₁-C₄)烷基硼酸衍生物或(C₃-C₆)环烷基硼酸衍生物(例如乙基硼酸)进行。

[0341] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基-(C₁-C₃)烷基的R³的一部分的芳基且其

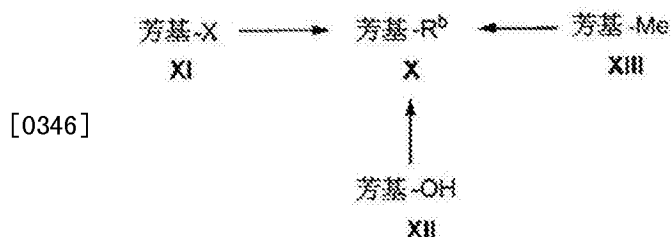
中 R^b 为 (C_1-C_4) 烷氧基或羟基- (C_2-C_3) 烷氧基取代基,可自式(XII)化合物在诸如DMF的溶剂中,在适当的烷基化剂(诸如 (C_1-C_4) 烷基-L或羟基- (C_2-C_3) 烷基-L,其中L代表诸如溴或碘的离去基,例如碘甲烷)存在下,使用如 K_2CO_3 或 CS_2CO_3 的碱,通过烷基化反应制备。

[0342] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基- (C_1-C_3) 烷基的 R^3 的一部分的芳基且其中 R^b 为羟甲基、 (C_1-C_2) 烷氧基甲基或羟基- (C_2-C_3) 烷氧基甲基取代基,可如下自式(XIII)化合物制备:(1)在催化量的AIBN存在下,在诸如氯苯的溶剂中,优选在 $40^\circ C$ 与 $80^\circ C$ 之间的温度下,使用如NBS的标准条件的沃尔-齐格勒(Wohl-Ziegler)型溴化反应;以及(2)接着是各别溴化苄与例如NaOH、NaOMe、NaOEt或AcO- (C_2-C_3) 烷基-ONa的取代反应。

[0343] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基- (C_1-C_3) 烷基的 R^3 的一部分的芳基且其中 R^b 为羟乙基、 (C_1-C_2) 烷氧基乙基或羟基- (C_2-C_3) 烷氧基乙基取代基,可如下自式(XI)化合物制备:(1)在诸如任选地与溴化锌组合的双(三-*o*-甲苯基膦)氯化钯的合适的催化剂存在下,在诸如DMF的溶剂中,优选在室温与 $80^\circ C$ 之间的温度下,使用例如三丁基锡烷基乙酸乙酯的施蒂勒(Stille)型偶合反应;和(2)接着在诸如THF的溶剂中,优选在 $0^\circ C$ 与室温之间的温度下,用 $LiAlH_4$ 还原对应酯;和任选地存在的(3)接着在诸如DMF的溶剂中,在适当的烷基化剂(诸如 (C_1-C_2) 烷基-L或羟基- (C_2-C_3) 烷基-L,其中L代表诸如溴或碘的离去基,例如碘甲烷)存在下,使用如 K_2CO_3 或 CS_2CO_3 的碱的烷基化反应。

[0344] 式(X)化合物,其中“芳基”代表为代表芳基- (C_1-C_3) 烷基的 R^3 的一部分的芳基且其中 R^b 为羟丙基、 (C_1-C_2) 烷氧基丙基或羟基- (C_2-C_3) 烷氧基丙基取代基,可如下自式(XI)化合物制备:(1)在诸如 Et_3N 的碱和如四(三苯基膦)钯的合适的钯催化剂存在下,在诸如DMF的溶剂中,优选在室温与 $100^\circ C$ 之间的温度下,使用例如丙烯酸甲酯的赫克(Heck)型偶合反应;和(2)接着在诸如THF的溶剂中,优选在 $0^\circ C$ 与室温之间的温度下,用 $LiAlH_4$ 还原对应不饱和酯;和任选地存在的(3)接着在诸如DMF的溶剂中,在适当的烷基化剂(诸如 (C_1-C_2) 烷基-L或羟基- (C_2-C_3) 烷基-L,其中L代表诸如溴或碘的离去基,例如碘甲烷)存在下,使用如 K_2CO_3 或 CS_2CO_3 的碱的烷基化反应。

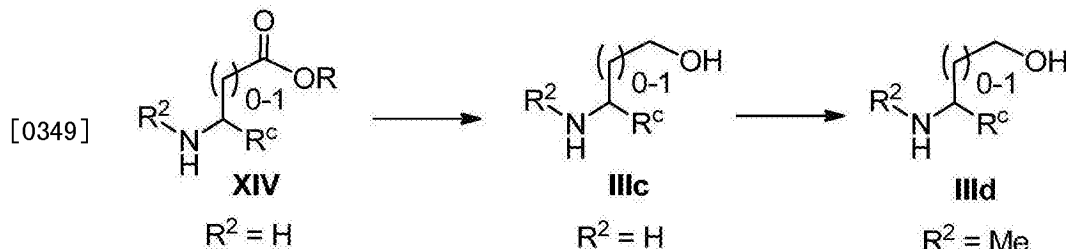
[0345] 流程3中所描述的用于转化的起始物质(XI)、(XII)或(XIII)可为式(V)的腈、式(VIII)的醛或式(IIIa)的胺,其中胺基官能基通过诸如邻苯二甲酰亚胺基的保护基保护,该基团可在如流程3中所描述的各别转化之后,在如EtOH的溶剂中,在大约室温的温度下,用例如肼分解。用于将式(XI)化合物转化成式(X)化合物的优选起始物质为式(IIIa)的胺,其中胺基官能基通过诸如邻苯二甲酰亚胺基的保护基保护且其中 R^a 代表芳基或芳基- (C_1-C_2) 烷基。用于将式(XII)化合物转化成式(X)化合物的优选起始物质为式(VIII)的醛,其中 R^a 代表芳基。用于将式(XIII)化合物转化成式(X)化合物的优选起始物质为式(V)的腈,其中 R^a 代表芳基。



[0347] 流程3:式(X)化合物的合成

[0348] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表芳基- (C_1-C_3) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基- $(C_1-$

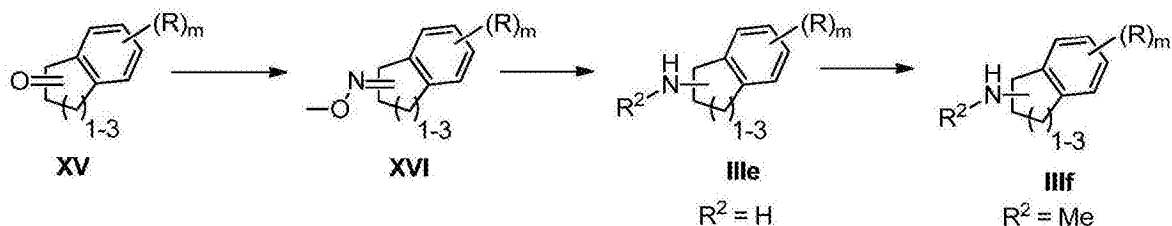
C₃)烷基,这些基团在烷基部分中经羟基单取代,可如下自胺基酸衍生物(XIV)(其中R^c为芳基、芳基-甲基或(C₃-C₇)环烷基且R代表(C₁-C₄)烷基,优选为甲基或乙基)制备:优选在0°C与室温之间的温度下,经由在诸如THF的溶剂中用LiAlH₄或BH₃,或在MeOH中通过使用NaBH₄来还原,形成各别胺基醇(流程4)。式(IIIId)化合物,其中R²代表甲基,可在以上所提及的条件下合成。



[0350] 流程4:式(III)化合物的合成,其中R³代表芳基-(C₁-C₃)烷基或(C₃-C₇)环烷基-(C₁-C₃)烷基,这些基团在烷基部分中经羟基单取代

[0351] 式(III)化合物,其中R²代表氢且R³代表(C₅-C₇)环烷基,其经任选地取代的苯基增环,可自酮(XV)(其中R代表卤素且m代表0、1、2或3)以两个步骤制备:(1)在如MeOH的溶剂中,任选地在NaOAc存在下,使用诸如O-甲基羟胺的标准条件形成肟以形成式(XVI)化合物;和(2)在诸如BH₃的还原剂存在下,在如THF的溶剂中,优选在室温与60°C之间的温度下的氢化反应(流程5)。式(IIIIf)化合物,其中R²代表甲基,可在以上所提及的条件下制备。

[0352]



[0353] 流程5:式(III)化合物的合成,其中R³代表(C₅-C₇)环烷基,其经任选地取代的苯基增环

[0354] 或者,式(III)化合物,其中R²代表氢且R³代表芳基-甲基,可通过自苯胺衍生物(XVII)在如CH₃CN的溶剂中,使用如CuCl₂的Cu(II)盐、亚硝酸叔丁酯和1,1-二氯乙烯的米尔文(Meerwein)芳基化型反应;接着在甲醇钠存在下,在MeOH中回流和用浓H₂SO₄后续处理,优选在室温与90°C之间的温度下制备。使用诸如NaOH或LiOH的标准条件,在水与合适的有机溶剂(诸如MeOH、EtOH或THF)的混合物中水解所获得的酯衍生物,得到对应的式(XVIII)化合物。在如甲苯的合适的溶剂中,优选在大约100°C的温度下,使用DPPA进行库尔提斯重排(Curtius rearrangement),接着在大约0°C的温度下用水或三甲基硅醇化钾处理,产生式(IIIg)化合物,其中R²为氢(流程6)。式(IIIh)化合物,其中R²代表甲基且R³代表芳基-甲基,可在以上所提及的甲基化条件下制备。

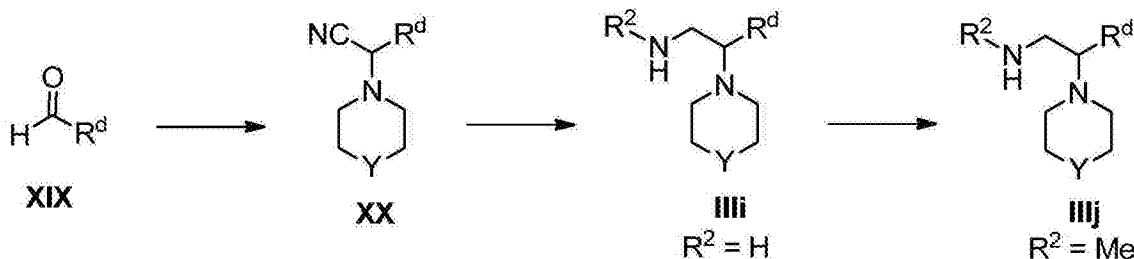


[0356] 流程6:式(III)化合物的合成,其中R³代表芳基-甲基

[0357] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表芳基-(C_1-C_3)烷基或杂芳基-(C_1-C_3)烷基,这些基团在烷基部分中经杂环基单取代,可以类似于W02009/132000中所描述的方法或遵循以下流程7中所概述的程序来制备。

[0358] 式(XX)化合物,其中Y代表O或 CF_2 ,可通过自醛(XIX)(其中 R^d 代表芳基或杂芳基)在TMSCN存在下,在诸如DCM或 CH_3CN 的溶剂中,优选在 $0^\circ C$ 与室温之间的温度下,与各别杂环基进行史特烈卡(Strecker)缩合来制备。在如阮尼镍的催化剂存在下,在诸如 $NH_3/MeOH$ 的溶剂中,使胺基腈(XX)氢化得到各别胺(IIIi),其中Y代表O或 CF_2 。式(IIIj)化合物,其中 R^2 代表甲基,可在以上所提及的条件下制备。

[0359]

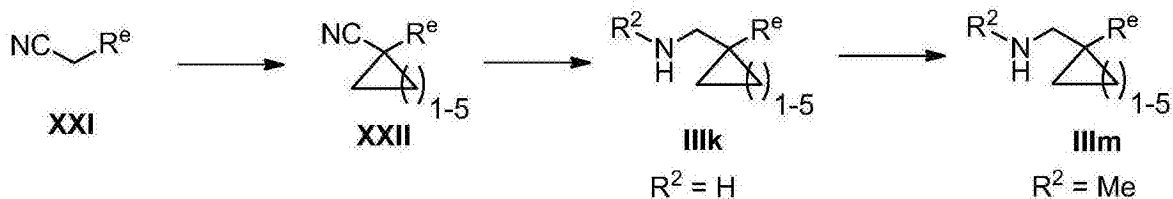


[0360] 流程7:式(III)化合物的合成,其中 R^3 代表芳基-(C_1-C_3)烷基或杂芳基-(C_1-C_3)烷基,这些基团在烷基部分中经杂环基单取代

[0361] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表(C_3-C_7)环烷基-(C_1-C_3)烷基,其在环烷基部分中经芳基或杂芳基单取代,可以类似于W02009/012482中所描述的方法或遵循以下流程8中所概述的程序来制备。

[0362] 起始乙腈衍生物(XXI),其中 R^e 代表芳基或杂芳基,可在如NaH或tBuOK的碱存在下,在诸如THF或DMSO的合适的有机溶剂中,优选在 $0^\circ C$ 与室温之间的温度下,用诸如1-溴-2-氯乙烷、1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丁烷或1,5-二溴戊烷的二卤烷进行烷基化以形成各别式(XXII)化合物。腈(XXII)的还原可在诸如 $NH_3/MeOH$ 的溶剂中用阮尼镍作为催化剂氢化来进行。或者,可在THF中使用诸如 BH_3 的还原剂,优选在室温与 $65^\circ C$ 之间的温度下(流程8)。式(IIIIm)化合物,其中 R^2 代表甲基,可在以上所提及的条件下制备。

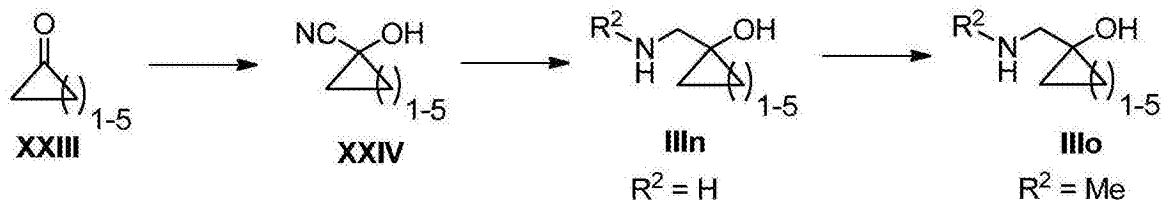
[0363]



[0364] 流程8:式(III)化合物的合成,其中 R^3 代表(C_3-C_7)环烷基-甲基,其在环烷基部分中经芳基或杂芳基单取代

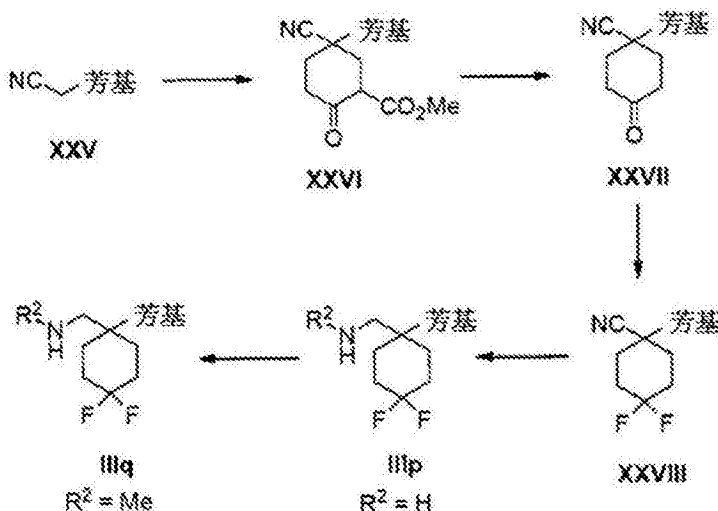
[0365] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表(C_3-C_7)环烷基-甲基,其在环烷基部分中经羟基单取代,可在如乙酸的合适的溶剂中,优选在 $0^\circ C$ 与室温之间的温度下,使用NaCN或TMSCN,经由酮(XXIII)的氰化作用制备(流程9)。氰醇(XXIV)的还原可如以上关于式(XXII)化合物所描述进行。式(IIIIo)化合物,其中 R^2 代表甲基,可在以上所提及的条件下制备。

[0366]



[0367] 流程9:式(III)化合物的合成,其中 R^3 代表($\text{C}_3\text{-C}_7$)环烷基-甲基,其在环烷基部分中经羟基单取代

[0368] 式(III)化合物,其中 R^2 代表氢且 R^3 代表环己基-烷基,其在环己基部分中经氟二取代,可如流程10中所描述制备。举例而言,各别乙腈衍生物(XXV)与丙烯酸甲酯进行串联双重迈克尔加成-狄克曼缩合(Michael addition-Dieckmann condensation)反应[J.Org.Chem.,72,7455-7458(2007)];接着在标准条件下,使用湿DMSO作为溶剂,在卤素阴离子(例如LiCl)存在下,优选在 100°C 与 150°C 之间的温度下,进行Krapcho脱羧基反应;以及在诸如DCM的溶剂中,优选在 -78°C 与室温之间的温度下,使用DAST进行二氟化反应,得到各别式(XXVIII)二氟化合物(流程10)。腈(XXVIII)的还原可如以上关于式(XXII)化合物所描述进行。式(IIIq)化合物,其中 R^2 代表甲基,可在以上所提及的条件下制备。



[0370] 流程10:式(III)化合物的合成,其中 R^3 代表环己基-烷基,其在环己基部分中经氟二取代

[0371] 实验部分

[0372] 缩写(如在此和以上说明书中所用)

- [0373] Ac 乙酰基
- [0374] AIBN 偶氮二异丁腈
- [0375] anh. 无水
- [0376] aq 水溶液
- [0377] ATP 腺苷-5'-三磷酸
- [0378] CC 管柱层析
- [0379] cDNA 互补脱氧核糖核酸
- [0380] CNS 中枢神经系统
- [0381] DAST 三氟化二乙基胺基硫

[0382]	DCM	二氯甲烷
[0383]	DEA	二乙胺
[0384]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0385]	DMAP	二甲胺基吡啶
[0386]	DMEM	达尔伯克氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle's medium)
[0387]	DMF	二甲基甲酰胺
[0388]	DMSO	二甲亚砜
[0389]	DNA	脱氧核糖核酸
[0390]	DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
[0391]	Et	乙基
[0392]	EDC.HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐
[0393]	FCS	胎牛血清
[0394]	FLIPR	荧光成像读板仪
[0395]	h	小时
[0396]	HATU	六氟磷酸2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲
[0397]	Hept	庚烷
[0398]	HMDA	六甲基二硅烷胺化物
[0399]	HOAT	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[0400]	HOBT	1-羟基苯并三唑水合物
[0401]	HV	高真空
[0402]	ID	内径
[0403]	LC-MS	液相层析-质谱分析
[0404]	LDA	二异丙胺基锂
[0405]	M	摩尔浓度
[0406]	Me	甲基
[0407]	min	分钟
[0408]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0409]	N	当量
[0410]	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
[0411]	NFSI	N-氟苯磺酰亚胺
[0412]	NMR	核磁共振
[0413]	PBS	磷酸盐缓冲盐水
[0414]	PG	保护基
[0415]	Rf	滞留因子
[0416]	RNA	核糖核酸
[0417]	RT	室温
[0418]	sat.	饱和
[0419]	TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯
[0420]	tBu	叔丁基

- [0421] TFA 三氟乙酸
- [0422] TFFA 三氟乙酸酐
- [0423] THF 四氢呋喃
- [0424] TLC 薄层层析
- [0425] TMS 三甲基硅烷基
- [0426] T₃P 丙基磷酸酐
- [0427] t_R 滞留时间
- [0428] UV 紫外
- [0429] Vis 可见
- [0430] 所用表征方法
- [0431] NMR:Brucker Avance400,400MHz;相对于所用溶剂的化学位移以ppm形式提供;多峰性:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰,耦合常数以Hz形式提供。
- [0432] LC-MS:Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS,具有Agilent1100二元泵和DAD。
- [0433] 条件:洗脱剂:A:H₂O+0.04%TFA;B:CH₃CN;梯度:5%B→95%B;运转时间:1.5min;流速:4.5mL/min;侦测:UV/Vis+MS,t_R以min形式提供。
- [0434] LC-MS(A):管柱Waters XBridge C18,2.5μm,4.6×30mm
- [0435] LC-MS(B):管柱Waters Atlantis T3,5μm,4.6×30mm
- [0436] LC-MS(C):管柱Zorbax SB-aq,3.5μm,4.6×50mm
- [0437] 条件:LC-MS(D):洗脱剂:A:H₂O+13mmol/L NH₄OH;B:CH₃CN;梯度:5%B→95%B;运转时间:1.5min;流速:4.5mL/min;侦测:UV/Vis+MS,t_R以min形式提供;管柱Waters XBridge C18,2.5μm,4.6×50mm.LC-MS:Waters Acquity UPLC(ACQ-CM,-ACQ-BSM-ACD-SM)
- [0438] 条件:LC-MS(E):洗脱剂:A:H₂O+0.05%v/v甲酸;B:CH₃CN+0.045%v/v甲酸;梯度:2%B→98%B;运转时间:2min;流速:1.2mL/min;侦测:UV214nm+ELSD和MS;管柱Acquity UPLC CSH C181.7μm,2.1×50mm。
- [0439] 条件:LC-MS(F):洗脱剂:A:H₂O+0.05%v/v TFA;B:CH₃CN+0.045%v/v TFA;梯度:2%B→98%B;运转时间:2min;流速:1.2mL/min;侦测:UV214nm+ELSD和MS;管柱Acquity UPLC CSH C181.7μm,2.1×50mm。
- [0440] TLC:硅胶60F₂₅₄Merck,层厚度为0.25mm
- [0441] 所用纯化方法
- [0442] 使用硅胶60Merck(0.063-0.200mm)或使用购自Biotage的预填充滤筒(SNAP KP-SIL™、SNAP KP-NH™、Isolute™)执行管柱层析(CC)(G)。
- [0443] 制备型LC-MS(正相):流速:40mL/min。侦测:UV-Vis和/或MS。
- [0444] 管柱:Macherey-Nagel Nucleosil SiOH,10μm,21×100mm
- [0445] 洗脱剂:A=Hept,B=EtOAc,C=MeOH
- [0446] 条件(H):

	t (min)	0	0.4	0.5	6.0	6.2	7.8	7.9	8.8	8.9	9.0
[0447]	A%	90	90	70	40	25	25	0	0	90	90
	B%	10	10	30	55	70	70	30	30	10	10
	C%	0	0	0	5	5	5	70	70	0	0

[0448] 条件(I):

	t (min)	0	0.4	0.5	6.0	6.2	7.8	7.9	8.8	8.9	9.0
[0449]	A%	90	90	50	20	10	10	0	0	90	90
	B%	10	10	50	65	70	70	30	30	10	10
	C%	0	0	0	15	20	20	70	70	0	0

[0450] 制备型LC-MS(逆相):流速:75mL/min。侦测:UV-Vis和/或MS。

[0451] XBridge:管柱Waters XBridge C18,10 μ m,30 \times 75mm

[0452] 酸性:洗脱剂:A=H₂O与0.5%甲酸,B=CH₃CN

[0453] 碱性:洗脱剂:A=H₂O与0.125%NH₄OH,B=CH₃CN

[0454] 非极性梯度:在3.5min内30%B \rightarrow 95%B,随后在2.5min内为95%B

[0455] 正常梯度:在4min内20%B \rightarrow 95%B,随后在2min内为95%B

[0456] 极性梯度:在4min内10%B \rightarrow 95%B,随后在2min内为95%B

[0457] 非常极性梯度:在3min内5%B \rightarrow 50%B,随后在1min内50%B \rightarrow 95%B,且最后在2min内为95%B

[0458] 极端极性梯度:在1min内为0%B,随后在2.5min内0%B \rightarrow 20%B,随后在0.5min内20%B \rightarrow 95%B,且最后在2min内为95%B

	酸性	碱性
[0459] 非极性梯度	(J)	(K)
正常梯度	(L)	(M)
极性梯度	(N)	(P)
非常极性梯度	(Q)	(T)
极端极性梯度	(U)	(V)

[0460] 通过制备型对掌性HPLC可将外消旋体分离成其对映异构体。各别条件描述如下。

[0461] 以下实例说明本发明但一点也不限制其范畴。

[0462] A. 前驱体和中间体的制备:

[0463] A.1 羧酸衍生物(II)的合成

[0464] A.1.1 3-氟-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸的合成

[0465] A.1.1.1 咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸的合成

[0466] 在0°C下,向咪喃并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(67mmol)[J.Heterocyclic Chem.,23,1465(1986)]于52mL H₂O中的悬浮液中添加NaH₂PO₄(67mmol)、260mL t-BuOH、71mL 2-甲基-2-丁烯,接着分批添加NaClO₂(100mmol)。15分钟后,移除冷却浴且在室温下搅拌反应物24小时。添加NaHCO₃饱和水溶液且用EtOAc萃取混合物。用1N HCl溶液酸化水相且随后用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈米色固体状的所需化合物。

[0467] LC-MS(A): t_R=0.41min; [M+H]⁺:164.21。

[0468] A.1.1.2咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯的合成

[0469] 向咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(53mmol)于85mL DCM中的悬浮液中添加EDC·HCl(58mmol)、DMAP(16mmol)和4.3mL MeOH。在室温下搅拌米色悬浮液2小时。用50mL DCM稀释反应混合物且用NaHCO₃饱和水溶液淬灭。有机相用NH₄Cl饱和水溶液洗涤3次且用盐水洗涤一次。有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈灰色固体状的所需化合物。

[0470] LC-MS(A): t_R=0.56min; [M+H]⁺:178.14。

[0471] A.1.1.32,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯的合成

[0472] 向咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(48mmol)于180mL MeOH中的悬浮液中添加NaOAc(97mmol)。抽空烧瓶且用氩气填充三次,添加20%湿Pd(OH)₂/碳(1000mg)且在氢气氛围下搅拌反应物20小时。随后经2cm硅藻土垫过滤且用EtOH(50mL)和EtOAc(50mL)洗涤。真空浓缩滤液,提供呈无色油状的所需化合物。

[0473] LC-MS(A): t_R=0.40min; [M+H]⁺:180.26。

[0474] A.1.1.43-氟-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯的合成

[0475] 在-78°C下,向LiHMDA(1.4mmol,1M,于THF中)于1mL THF中的溶液中添加2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(0.56mmol)于1mL THF中的溶液。45分钟后,仍在-78°C下,逐滴添加溶解于1mL THF中的NFSI(0.83mmol)。搅拌反应混合物隔夜使其缓慢温至室温。用NaHCO₃饱和水溶液淬灭反应物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(7/3至3/7)通过CC纯化,得到呈白色固体状的所需产物。

[0476] LC-MS(A): t_R=0.48min; [M+H]⁺:198.20。

[0477] A.1.1.53-氟-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸的合成

[0478] 向3-氟-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(0.30mmol)于3mL EtOH和2mL MeOH中的溶液中添加LiOH·H₂O(0.33mmol)于1mL H₂O中的溶液。在室温下搅拌反应物50分钟。用10mL EtOAc稀释反应混合物且用水萃取两次。酸化水相至pH3且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈白色固体状的所需产物。

[0479] LC-MS(A): t_R=0.20min; [M+H]⁺:184.08。

[0480] A.1.22,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸的合成

[0481] 向2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(21.2mmol)于20mL EtOH和15mL MeOH中的溶液中添加LiOH·H₂O(23.3mmol)于6mL H₂O中的溶液。在室温下搅拌1小时后,用20mL EtOAc稀释反应混合物且用水萃取两次。酸化水相至pH3且用EtOAc萃取5次和用DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈米色固体状的所需产物。

[0482] LC-MS(A): t_R=0.25min; [M+H]⁺:166.00。

[0483] A.1.33,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸的合成

[0484] A.1.3.13-(2-氯吡啶-3-基)-3-羟丙酸乙酯的合成

[0485] 在0℃下,向14.5mL二异丙胺于336mL THF中的溶液中添加49mL n-BuLi(2.5M,于己烷中)。在0℃下搅拌混合物15分钟,冷却至-78℃,随后逐滴添加10mL EtOAc。再过30分钟后,添加溶解于84mL THF中的2-氯-3-吡啶甲醛(84.8mmol)溶液。在-78℃下搅拌混合物30分钟,且随后使其温至室温。搅拌1.5小时后,用NaHCO₃饱和水溶液淬灭反应物且用EtOAc萃取。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(10/1)至EtOAc,通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈黄色油状的所需化合物。

[0486] LC-MS(A):*t_R*=0.51min;[M+H]⁺:230.19。

[0487] A.1.3.21-(2-氯吡啶-3-基)丙烷-1,3-二醇的合成

[0488] 在0℃下,向3-(2-氯吡啶-3-基)-3-羟丙酸乙酯(66.7mmol)于47mL THF中的溶液中添加LiAlH₄(100mmol)于219mL THF中的悬浮液。混合物在0℃下搅拌1小时且随后通过连续添加3.8mL水、3.8mL15%NaOH水溶液和11.4mL水淬灭。过滤混合物且用MTBE和EtOAc洗涤残余物。滤液经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈黄色固体状的所需产物。

[0489] LC-MS(A):*t_R*=0.29min;[M+H]⁺:188.19。

[0490] A.1.3.33,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-醇的合成

[0491] 加热1-(2-氯吡啶-3-基)丙烷-1,3-二醇(62.9mmol)和KOtBu(189mmol)于240mL tBuOH中的混合物(经3 Å分子筛干燥)至80℃,持续2.5小时。随后浓缩反应混合物至其体积的约1/4,用水稀释且用DCM萃取5次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用MeOH/DCM(99/1至95/5),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈橙色油状的所需化合物。

[0492] LC-MS(A):*t_R*=0.13min;[M+H]⁺:152.21。

[0493] A.1.3.44-氯-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶的合成

[0494] 在0℃下,向3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-醇(21mmol)于80mL DCM中的混合物中添加2.3mL亚硫酸氯。在0℃下搅拌反应混合物10分钟,且随后回流30分钟。冷却至室温之后,添加NaHCO₃饱和水溶液且用EtOAc萃取混合物3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈橙色油状的所需产物。

[0495] LC-MS(A):*t_R*=0.41min;[M+H]⁺:170.01。

[0496] A.1.3.53,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-甲腈的合成

[0497] 向4-氯-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶(18.7mmol)于60mL DMF中的混合物中添加KCN(56.1mmol)且混合物在90℃下搅拌隔夜。冷却至室温之后,用0.5M NaOH水溶液稀释混合物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层再用0.5M NaOH水溶液洗涤且用盐水洗涤一次。有机相经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(4/1)至EtOAc,通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈黄色油状的所需化合物。

[0498] LC-MS(A):*t_R*=0.28min;[M+H]⁺:161.10。

[0499] A.1.3.63,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸的合成

[0500] 在90℃下,搅拌3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(8.87mmol)于17.6mL32%HCl水溶液中的溶液3小时。随后浓缩反应混合物,将残余固体悬浮于MeOH中且过滤。蒸发溶剂,得到呈黄色固体状的所需产物。

[0501] LC-MS(A):*t_R*=0.15min;[M+H]⁺:180.27。

[0502] A.1.44-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸的合成

[0503] A.1.4.14-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-甲腈的合成

[0504] 在-78℃下,向3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(0.62mmol)于4.5mL THF中的溶液中添加NaHMDA(0.75mmol, 1M, 于THF中)。1小时后,在-78℃下添加NFSI(0.75mmol)于0.5mL THF中的溶液。在-78℃下搅拌混合物30分钟,在0℃下搅拌2小时和最后在室温下搅拌隔夜。用NaHCO₃饱和水溶液淬灭反应物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥且真空浓缩。使用Hept至Hept/EtOAc(4/1),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈无色固体状的所需化合物。

[0505] LC-MS(A): t_R=0.50min; [M+H]⁺: 179.23。

[0506] A.1.4.24-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸的合成

[0507] 在90℃下,搅拌4-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-甲腈(0.09mmol)于0.2mL 32% HCl水溶液中的溶液3小时。随后浓缩反应混合物且在HV下干燥,得到呈黄色油状的所需产物。

[0508] LC-MS(A): t_R=0.15min; [M+CH₃CN+H]⁺: 239.23。

[0509] A.2胺基衍生物(III)的合成

[0510] A.2.12-胺基-2-环庚基乙醇的合成

[0511] A.2.1.12-胺基-2-环庚基乙酸叔丁酯的合成

[0512] 在-10℃下,向N-(二苯亚甲基)甘油叔丁酯(6.83mmol)和(R)-4,4-二丁基-2,6-双(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-3H-联萘酚[7,6,1,2-cde]氮杂卓溴化物(6.84μmol)于45mL 甲苯中的溶液中依序添加溴环庚烷(8.2mmol)和CsOH·H₂O(34.2mmol)。在-10℃下搅拌反应混合物10分钟,且随后在室温下搅拌4天。添加另一份(R)-4,4-二丁基-2,6-双(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-3H-联萘酚[7,6,1,2-cde]氮杂卓溴化物(6.84μmol)且在室温下再继续搅拌24小时。用水淬灭反应物且用DCM萃取3次。合并、浓缩经合并的有机层且将残余物再溶解于100mL THF中。添加100mL 0.5M柠檬酸水溶液的溶液且在室温下搅拌混合物4小时。浓缩混合物至其体积的一半且用Et₂O萃取两次。用固体NaHCO₃碱化水层且用DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈黄色油状的所需产物。

[0513] LC-MS(A): t_R=0.61min; [M+H]⁺: 228.29。

[0514] A.2.1.22-胺基-2-环庚基乙醇的合成

[0515] 在0℃下,向3.43mL LiAlH₄(1M, 于THF中)于8mL THF中的溶液中添加2-胺基-2-环庚基乙酸叔丁酯(1.72mmol)于3mL THF中的溶液。移除冰浴且在室温下继续搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,用水和1M NaOH溶液淬灭,经硅藻土垫过滤且用EtOAc洗涤。用1M NaOH溶液碱化滤液至pH8-9且随后用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,获得呈黄色油状的粗产物。将粗物质溶解于3mL Et₂O中且在0℃下逐滴添加4M HCl于二噁烷中的溶液。所得沉淀通过过滤分离且在真空中干燥,得到呈黄色固体状的对应盐酸盐。

[0516] LC-MS(A): t_R=0.39min; [M+H]⁺: 158.14。

[0517] A.2.22,4-二氯-6-氟苄胺的合成

[0518] A.2.2.12,4-二氯-6-氟苄腈的合成

[0519] 在0℃下,向2,4-二氯-6-氟苄酰胺(5.07mmol)(US20060178386)于74mL DCM中的溶液中相继添加Et₃N(15.2mmol)、TFAA(10.1mmol)。30分钟后,添加水,分离出有机层且真

空浓缩。使用Hept/EtOAc(4/1至1/3),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈无色固体状的所需化合物。

[0520] LC-MS(A): $t_R=0.80\text{min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})\delta:7.94(\text{s},1\text{H}),7.91(\text{s},1\text{H})$ 。

[0521] A.2.2.22,4-二氯-6-氟苄胺的合成

[0522] 向2,4-二氯-6-氟苄腈(3.87mmol)于15mL THF中的溶液中添加 BH_3 (15.5mmol,1M,于THF中)溶液,且在60°C下搅拌混合物1小时。冷却至0°C之后,相继添加水、MeOH,且随后加热混合物至70°C,持续10分钟。蒸发溶剂,将残余物溶解在水和EtOAc中。分离水相,用1MNaOH碱化且随后用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经 MgSO_4 干燥且真空浓缩,获得呈黄色油状的所需产物。

[0523] LC-MS(A): $t_R=0.39\text{min}$; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$:234.90。

[0524] A.2.32,4-二氯-6-环丙基苄胺的合成

[0525] A.2.3.12-(2-溴-4,6-二氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0526] 向1-溴-2-(溴甲基)-3,5-二氯苯(1.98mmol)[J. Med. Chem., 35(22), 4221(1992)]于10mL CH_3CN 中的溶液中添加邻苯二甲酰亚胺(1.98mmol)和 K_2CO_3 (5.93mmol)。在50°C下搅拌反应混合物6小时,且随后在室温下搅拌隔夜。添加 NaHCO_3 饱和水溶液且用DCM萃取混合物3次。经合并的有机相经 MgSO_4 干燥且真空浓缩,获得呈米色固体状的所需产物。

[0527] LC-MS(A): $t_R=0.99\text{min}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta:7.91-7.71(\text{m},4\text{H}),7.57(\text{s},1\text{H}),7.41(\text{s},1\text{H}),5.13(\text{s},2\text{H})$ 。

[0528] A.2.3.22,4-二氯-6-环丙基苄胺的合成

[0529] 向2-(2-溴-4,6-二氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.96mmol)于16mL甲苯和0.8mL水中的溶液中添加 K_3PO_4 (6.85mmol)、三苯基膦(0.23mmol)、环丙基硼酸(2.35mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.15mmol)。当添加另一份环丙基硼酸(1.96mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.15mmol)时,在80°C下搅拌混合物24小时。在80°C下再搅拌反应混合物4天,冷却至室温,用 NaHCO_3 饱和水溶液淬灭且用EtOAc萃取。经合并的有机层经 MgSO_4 干燥且真空浓缩,得到粗物质白色固体。将此固体溶解于15mL EtOH中且添加12.6mL单水合肼。在室温下搅拌30分钟后,添加EtOAc。用1M NaOH溶液碱化水相且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经 MgSO_4 干燥且浓缩。通过CC(购自Biotage的KP-NH™)纯化,得到呈红色/棕色油状的所需化合物。

[0530] LC-MS(A): $t_R=0.60\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:216.15。

[0531] A.2.42,4-二氯-6-乙基苄胺和2,4-二氯-6-乙烯基苄胺的合成

[0532] 向2-(2-溴-4,6-二氯苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.31mmol)于35mL甲苯和1.7mL水中的溶液中添加 K_3PO_4 (15.1mmol)、三苯基膦(0.50mmol)、乙基硼酸(4.31mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.32mmol)。当添加另一份乙基硼酸(2.1mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.32mmol)时,在80°C下搅拌混合物48小时。在80°C下再搅拌反应混合物3天,冷却至室温,用 NaHCO_3 饱和水溶液淬灭且用EtOAc萃取。经合并的有机层经 MgSO_4 干燥且真空浓缩,得到白色固体。将此固体溶解于20mL EtOH中,添加10.3mL单水合肼且在室温下搅拌混合物35分钟。添加EtOAc,用1M NaOH溶液碱化水相且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经 MgSO_4 干燥且浓缩,得到呈橙色油状的两种产物的混合物。

[0533] LC-MS(A): $t_R=0.51\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:204.05。(2,4-二氯-6-乙基苄胺)

[0534] LC-MS(A): $t_R=0.49\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:202.04。(2,4-二氯-6-乙烯基苄胺)

[0535] A.2.5(2-(胺甲基)-3,5-二氯苯基)甲醇的合成

[0536] A.2.5.12-(溴甲基)-4,6-二氯苄腈的合成

[0537] 当添加NBS(18.6mmol)时,加热2,4-二氯-6-甲基苄腈(16.9mmol)于34mL氯苯中的溶液至50°C。用Ar净化烧瓶,随后仍在50°C下立即添加AIBN(1.69mmol)。随后在78°C下搅拌反应混合物。2小时和4小时后,添加另一份AIBN(1.69mmol)且继续加热至78°C隔夜。随后蒸发掉溶剂,将所得残余物再溶解于Et₂O中,且通过过滤移除残余固体。用2N HCl溶液和盐水洗涤滤液两次,经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept至EtOAc,通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈淡黄色固体状的所需化合物。

[0538] LC-MS(A): t_R=0.88min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 8.02(2, 1H), 7.92(s, 1H), 4.79(s, 2H)。

[0539] A.2.5.2乙酸3,5-二氯-2-氰基苄酯的合成

[0540] 向2-(溴甲基)-4,6-二氯苄腈(15.1mmol)于30mL AcOH中的溶液中添加NaOAc(75.7mmol)。加热悬浮液至100°C,持续2小时。蒸发掉溶剂且将残余物分配于DCM与水之间。有机相用水洗涤,经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(95/5至30/70),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0541] LC-MS(B): t_R=0.88min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 8.02(s, 1H), 7.76(s, 1H), 5.23(s, 2H), 2.12(s, 3H)。

[0542] A.2.5.3(2-(胺甲基)-3,5-二氯苯基)甲醇的合成

[0543] 向乙酸3,5-二氯-2-氰基苄酯(11.7mmol)于50mL THF中的溶液中添加BH₃(50mmol, 1M, 于THF中)溶液。加热反应混合物至75°C,持续7小时,且随后冷却至0°C。相继加水、MeOH,且浓缩混合物。将残余物溶解在水和EtOAc中,用1N HCl溶液酸化且用DCM萃取。水相随后用1M NaOH溶液碱化且用DCM萃取。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用DCM/Et₃N(99/1)至DCM/MeOH/Et₃N(90/10/1),通过CC纯化,得到呈粉红色固体状的所需化合物。

[0544] LC-MS(B): t_R=0.42min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 7.46(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.60(s, 2H), 3.76(s, 2H)。

[0545] A.2.62,4-二氯-6-甲氧基苄胺的合成

[0546] A.2.6.12,4-二氯-6-甲氧基苄甲醛的合成

[0547] 向4,6-二氯柳醛(2.69mmol)于5mL DMF中的溶液中相继添加K₂CO₃(5.39mmol)、碘甲烷(2.96mmol)。加热反应混合物至50°C,持续3.5小时。在室温下,用EtOAc稀释混合物且用水洗涤3次,且随后用盐水洗涤。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈米色固体状的所需产物。

[0548] LC-MS(A): t_R=0.78min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 10.30(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32(s, 1H), 3.39(s, 3H)。

[0549] A.2.6.22,4-二氯-6-甲氧基苄甲醛肟的合成

[0550] 将2,4-二氯-6-甲氧基苄甲醛(2.39mmol)于5mL DMF中的溶液冷却至0°C且相继添加NaOAc(2.63mmol)和羟胺盐酸盐(2.63mmol)。移除冰浴且在室温下搅拌反应混合物10分钟。用EtOAc稀释混合物且用水和盐水洗涤一次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0551] LC-MS(A): $t_R=0.73\text{min}$; $[M+H]^+$: 220.14。

[0552] A.2.6.32, 4-二氯-6-甲氧基苄胺的合成

[0553] 将2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛肟(2.24mmol)于3mL AcOH中的悬浮液冷却至0°C且添加锌粉(8.53mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。其经硅藻土垫过滤且用EtOAc和MeOH洗涤。浓缩滤液且将其再溶解于水(用2N HCl溶液调至pH4)中。其用EtOAc洗涤一次,用1M NaOH溶液碱化水相,用EtOAc和DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈黄色固体状的所需产物。

[0554] LC-MS(A): $t_R=0.47\text{min}$; $[M+CH_3CN+H]^+$: 246.99。

[0555] A.2.72-(2-(胺甲基)-3,5-二氯苯氧基)乙醇的合成

[0556] A.2.7.1乙酸2-(3,5-二氯-2-甲酰基苯氧基)乙酯的合成

[0557] 向4,6-二氯柳醛(3.72mmol)于5mL DMF中的溶液中相继添加Cs₂CO₃(3.72mmol)、KI(3.72mmol)和乙酸2-溴乙酯(8.68mmol)。加热反应混合物至100°C,持续4小时,且随后在室温下搅拌3天。用EtOAc稀释混合物且用水洗涤3次,且随后用盐水洗涤。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(4/1)至EtOAc,通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈米色固体状的所需化合物。

[0558] LC-MS(B): $t_R=0.86\text{min}$; $[M+H]^+$: 227.12。

[0559] A.2.7.2乙酸2-(3,5-二氯-2-((羟亚胺基)甲基)苯氧基)乙酯的合成

[0560] 将乙酸2-(3,5-二氯-2-甲酰基苯氧基)乙酯(1.48mmol)于2.5mL DMF中的溶液冷却至0°C且相继添加NaOAc(1.62mmol)、羟胺盐酸盐(1.62mmol)。移除冰浴且在室温下搅拌反应混合物1.5小时。用EtOAc稀释混合物且用水和盐水洗涤一次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept和EtOAc,通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0561] LC-MS(B): $t_R=0.81\text{min}$; $[M+H]^+$: 292.25。

[0562] A.2.7.32-(2-(胺甲基)-3,5-二氯苯氧基)乙醇的合成

[0563] 将乙酸2-(3,5-二氯-2-((羟亚胺基)甲基)苯氧基)乙酯(1.15mmol)于2mL AcOH中的悬浮液冷却至0°C且添加锌粉(4.36mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。其经硅藻土垫过滤且用EtOAc和MeOH洗涤。浓缩滤液且将其再溶解于水(用2N HCl溶液调至pH4)中。其用EtOAc洗涤一次,水相用1M NaOH溶液碱化,用EtOAc和DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的所需产物。

[0564] LC-MS(B): $t_R=0.46\text{min}$; $[M+H]^+$: 236.01。

[0565] A.2.82-氯-3-氰基苄胺的合成

[0566] A.2.8.13-(溴甲基)-2-氯苄腈的合成

[0567] 当添加NBS(7.9mmol)时,将2-氯-3-甲基苄腈(6.6mmol)于25mL氯苯中的溶液加热至50°C。用Ar净化烧瓶,随后仍在50°C下立即添加AIBN(0.66mmol)。在80°C下搅拌反应混合物2小时。蒸发掉溶剂,将所得残余物再溶解于Et₂O中,且用1N HCl溶液和盐水洗涤3次。其经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept至Hept/EtOAc(85/15),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0568] LC-MS(A): $t_R=0.78\text{min}$; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ : 7.98(m, 2H), 7.58(t, 1H), 4.80(s, 2H)。

[0569] A.2.8.22-氯-3-氰基苄胺的合成

[0570] 向3-(溴甲基)-2-氯苄腈(0.87mmol)于9mL DMF中的溶液中添加NaN₃(1.3mmol)且在室温下搅拌所得棕色溶液20分钟。用EtOAc稀释反应混合物,用水和盐水洗涤两次,经MgSO₄干燥且真空浓缩。将粗物质叠氮化物再溶解于4.3mL THF和0.1mL水中。添加三苯基膦(1.04mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。用0.1N HCl溶液酸化反应混合物直至pH3且用Et₂O萃取3次。水相用1M NaOH溶液碱化且用DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的所需产物。

[0571] LC-MS(A): t_R=0.31min; [M+CH₃CN+H]⁺; 208.04。

[0572] A.2.92-氯-4-氰基苄胺的合成

[0573] 此化合物使用类似于2-氯-3-氰基苄胺的方法,用3-氯-4-甲基苄腈替换2-氯-3-甲基苄腈来制备。

[0574] LC-MS(A): t_R=0.31min; [M+CH₃CN+H]⁺; 208.06。

[0575] A.2.102,4-二氯-6-三氟甲基苄胺的合成

[0576] A.2.10.12,4-二氯-6-三氟甲基苯乙酸甲酯的合成

[0577] 向CuCl₂(3.0mmol)于30mL CH₃CN中的悬浮液中添加亚硝酸叔丁酯(4.1mmol),接着逐滴添加1,1-二氯乙烯(39.1mmol)。缓慢添加2,4-二氯-6-三氟甲基苄胺(2.2mmol)于2mL CH₃CN中的溶液。在室温下搅拌隔夜后,用25% HCl水溶液淬灭反应物且用EtOAc萃取3次。经MgSO₄干燥经合并的有机层。在移除溶剂之后,将粗物质再溶解于3mL MeOH中。在添加2.4mL 30% NaOMe于MeOH中的溶液之后,回流混合物5小时。随后,在室温下添加1.8mL浓H₂SO₄溶液且加热混合物至回流,持续1小时。真空浓缩之后,将所得固体分配于水与DCM之间。用DCM萃取水相3次。经MgSO₄干燥经合并的有机层。使用Hept/EtOAc(10/1),通过CC纯化,得到呈淡黄色油状的所需产物。

[0578] LC-MS(A): t_R=0.93min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 8.11(s, 1H), 7.88(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.65(s, 3H)。

[0579] A.2.10.22,4-二氯-6-三氟甲基苯乙酸的合成

[0580] 向2,4-二氯-6-三氟甲基苯乙酸甲酯(0.93mmol)于3mL THF中的溶液中添加LiOH(2.8mmol, 2M)水溶液。在室温下搅拌3天之后,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。水相用1N HCl溶液酸化至pH2-3且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的所需产物。

[0581] LC-MS(A): t_R=0.78min; ¹H NMR((CD₃)₂SO) δ: 12.8(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.86(s, 1H), 3.86(s, 2H)。

[0582] A.2.10.32,4-二氯-6-三氟甲基苄胺的合成

[0583] 向2,4-二氯-6-三氟甲基苯乙酸(0.36mmol)于3mL甲苯中的溶液中添加Et₃N(0.44mmol)和DPPA(0.36mmol)。加热反应混合物至110°C,持续3小时,冷却至0°C且添加三甲基硅醇化钾(0.73mmol, 1M, 于THF中)溶液。在室温下搅拌30分钟之后,添加10%柠檬酸水溶液且用Et₂O萃取混合物两次。水相用1M NaOH溶液碱化且用DCM萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的所需产物。

[0584] LC-MS(A): t_R=0.48min; [M+CH₃CN+H]⁺; 284.91。

[0585] A.2.112,4-二氯-6-甲氧基甲基苄胺的合成

[0586] A.2.11.12,4-二氯-6-(甲氧基甲基)苄腈的合成

[0587] 向2-(溴甲基)-4,6-二氯苄腈(1.04mmol)(A.2.5.1)于2.5mL MeOH中的悬浮液中添加NaOMe(1.27mmol,0.5M,于MeOH中)溶液。加热反应混合物至50°C,持续1小时。真空浓缩混合物,将其再溶解于EtOAc中,且随后用KHSO₄水溶液洗涤两次,用NaHCO₃饱和水溶液洗涤两次和用盐水洗涤一次。有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈橙色油状的所需产物。

[0588] LC-MS(A):*t_R*=0.84min;¹H NMR((CD₃)₂SO)δ:7.97(s,1H),7.67(s,1H),4.59(s,2H),3.37(s,3H)。

[0589] A.2.11.22,4-二氯-6-甲氧基甲基苄胺的合成

[0590] 添加BH₃(3.5mL,1M,于THF中)溶液至2,4-二氯-6-(甲氧基甲基)苄腈(0.88mmol)于3mL THF中的溶液中。加热反应混合物至60°C,持续2小时。在0°C下,逐滴添加3.5mL MeOH且搅拌混合物直至完成气体逸出。仍在冷却下添加10%NaOH水溶液。在真空下移除溶剂,用水稀释残余物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈橙色油状的所需产物。

[0591] LC-MS(A):*t_R*=0.45min;[M+H]⁺:220.26。

[0592] A.2.122-三氟甲基-3-氯苄胺的合成

[0593] 此化合物使用类似于2-氯-3-氰基苄胺的方法,用1-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苄替换2-氯-3-甲基苄腈来制备。

[0594] LC-MS(A):*t_R*=0.44min;[M+CH₃CN+H]⁺:250.99。

[0595] A.2.135,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成

[0596] A.2.13.15,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮O-甲基脞的合成

[0597] 向5,7-二氯-1-茛酮(0.34mmol)于2mL MeOH中的溶液中添加O-甲基羟胺盐酸盐(0.34mmol)。在室温下搅拌反应混合物17小时,且随后加热至50°C,持续24小时。将混合物冷却至室温,用水稀释且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈白色固体状的所需产物。

[0598] LC-MS(A):*t_R*=0.99min;[M+H]⁺:229.96。

[0599] A.2.13.25,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成

[0600] 添加BH₃(0.6mL,1M,于THF中)溶液至5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮O-甲基脞(0.31mmol)于1mL THF中的溶液中。加热反应混合物至60°C,持续3天。添加1M NaOH水溶液且加热至60°C,再继续24小时。在真空下移除溶剂,用NaHCO₃饱和水溶液稀释残余物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈无色油状的所需产物。

[0601] LC-MS(A):*t_R*=0.46min;[M+H]⁺:202.03。

[0602] A.2.13.35,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的对掌性分离

[0603] 使用以下HPLC将外消旋5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak AY-H,5μm,20×250mm;Hept/EtOH90/100.1%DEA,流速16mL/min),侦测:UV210nm

[0604] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak AY-H,5μm,250×4.6mm,Hept0.05%DEA/EtOH0.05%DEA90/10,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm

[0605] 对映异构体A:*t_R*=7.57min;

[0606] 对映异构体B:*t_R*=8.59min。

[0607] A.2.142-溴-4,6-二氯苄胺的合成

[0608] 此化合物使用类似于2-氯-3-氰基苄胺的方法,用1-溴-2-(溴甲基)-3,5-二氯苯[J. Med. Chem., 35(22), 4221(1992)]替换3-(溴甲基)-2-氯苄胺来制备。

[0609] LC-MS(A): $t_R=0.45\text{min}$; $[M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 294.83。

[0610] A.2.152-((2-(胺甲基)-3,5-二氯苄基)氧基)乙醇的合成

[0611] A.2.15.1乙酸2-((3,5-二氯-2-氰基苄基)氧基)乙酯的合成

[0612] 向2-(溴甲基)-4,6-二氯苄胺(1.3mmol)(A.2.5.1)和乙酸2-羟乙酯(1.43mmol)于7mL THF中的溶液中添加NaH(1.95mmol, 60%油悬浮液)。在室温下搅拌反应混合物隔夜,且随后倾入1M HCl溶液中。用EtOAc萃取混合物两次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept至Hept/EtOAc(75/25),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈橙色油状的所需化合物。

[0613] LC-MS(A): $t_R=0.82\text{min}$; $[M+\text{H}]^+$: 287.89。

[0614] A.2.15.22-((2-(胺甲基)-3,5-二氯苄基)氧基)乙醇的合成

[0615] 添加BH₃(1.46mL, 1M, 于THF中)溶液至乙酸2-((3,5-二氯-2-氰基苄基)氧基)乙酯(0.36mmol)于1.5mL MeOH中的溶液中。加热反应混合物至60°C,持续3小时。在0°C下,逐渐添加1.5mL MeOH且搅拌混合物直至完成气体逸出。仍在冷却下添加10%NaOH水溶液。在真空下移除溶剂,用水稀释残余物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈黄色固体状的所需产物。

[0616] LC-MS(A): $t_R=0.43\text{min}$; $[M+\text{H}]^+$: 250.20。

[0617] A.2.164,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成

[0618] 此化合物使用类似于5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的方法(A.2.13),用4,6-二氯-1-茛酮替换5,7-二氯-1-茛酮来制备。

[0619] LC-MS(A): $t_R=0.50\text{min}$; $[M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 242.63。

[0620] A.2.17(4,4-二氟-1-(6-氯吡啶-3-基)环己基)甲胺的合成

[0621] A.2.17.15-氰基-5-(6-氯吡啶-3-基)-2-氧基环己烷羧酸甲酯的合成

[0622] 向2-(6-氯-3-吡啶基)-乙腈(13.1mmol)于35mL THF中的溶液中添加丙烯酸甲酯(26.2mmol)和KOtBu(15.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。用1N HCl溶液酸化混合物,且随后用DCM萃取两次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(90/10至50/50),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0623] LC-MS(A): $t_R=0.74\text{min}$; $[M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 334.03。

[0624] A.2.17.11-(6-氯吡啶-3-基)-4-氧基环己烷甲腈的合成

[0625] 在微波条件下,加热5-氰基-5-(6-氯吡啶-3-基)-2-氧基环己烷羧酸甲酯(10.6mmol)和LiCl(21.1mmol)于15mL湿DMSO中的混合物至120°C,持续2小时。用水稀释反应混合物且用EtOAc萃取3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(95/5至20/80),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈黄色固体状的所需化合物。

[0626] LC-MS(A): $t_R=0.56\text{min}$; $[M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 276.12。

[0627] A.2.17.21-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己烷甲腈的合成

[0628] 将1-(6-氯吡啶-3-基)-4-氧基环己烷甲腈(3.89mmol)于4mL DCM中的溶液冷却至-78°C,逐滴添加DAST(7.78mmol)且搅拌混合物24小时使其缓慢达到室温。在冰冷冷却下,用NaHCO₃饱和水溶液淬灭反应混合物且用DCM稀释。有机相用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(90/10至50/50),通过CC(购自Biotage的KP-SIL™)纯化,得到呈米色固体状的所需化合物。

[0629] LC-MS(A):*t_R*=0.74min;[M+CH₃CN+H]⁺:298.00。

[0630] A.2.17.3(4,4-二氟-1-(6-氯吡啶-3-基)环己基)甲胺的合成

[0631] 添加1-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己烷甲腈(2.02mmol)于20mL THF中的溶液至BH₃于THF(6.07mmol,1M)中的溶液中。在加热至回流1小时之后,在冰浴中冷却反应混合物,随后缓慢添加2N HCl溶液。随后再加热混合物至回流20分钟。反应混合物用DCM萃取两次,用1N NaOH溶液碱化且用DCM萃取3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈黄色油状的所需产物。

[0632] LC-MS(A):*t_R*=0.46min;[M+CH₃CN+H]⁺:302.03。

[0633] A.2.182-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙胺的合成

[0634] A.2.18.12-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙腈的合成

[0635] 向4-(三氟甲基)苯甲醛(5.63mmol)于1mL Et₂O中的溶液中相继添加TMSCN(6.19mmol)、ZnI₂(0.28mmol)。在0°C下,逐滴添加4,4-二氟哌啶盐酸盐(6.19mmol)和Et₃N(11.8mmol)于5mL MeOH中的溶液,维持温度低于10°C。随后加热反应混合物至回流3小时。冷却至室温之后,添加10%Na₂CO₃水溶液且用EtOAc萃取混合物3次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept至Hept/EtOAc(70/30),通过CC(购自Biotage的KP-NH™)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物。

[0636] LC-MS(A):*t_R*=0.92min;[M+CH₃CN+H]⁺:305.36。

[0637] A.2.18.22-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙胺的合成

[0638] 在0°C下,向2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙腈(2.74mmol)于20mL NH₃/MeOH(7N)中的溶液中相继添加噻吩(0.1mmol,4%,于二异丙醚中)溶液、Actimet M阮尼镍(0.82mmol)。使反应混合物温至室温。在氢气氛围下,搅拌反应混合物30小时。混合物随后经硅藻土过滤,用MeOH洗涤且真空浓缩。将残余物再溶解于5.5mLEt₂O中,且在0°C下逐滴添加2.8mL于二噁烷中的4M HCl溶液。在0°C下搅拌所得沉淀30分钟,过滤掉沉淀且在真空中干燥,得到呈白色固体状呈对应盐酸盐形式的所需产物。

[0639] LC-MS(A):*t_R*=0.65min;[M+CH₃CN+H]⁺:309.02。

[0640] A.2.192-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(N-吗啉基)乙胺的合成

[0641] 此化合物使用类似于2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙胺的方法(A.2.18),用6-甲氧基-吡啶-3-甲醛替换4-(三氟甲基)苯甲醛且用吗啉替换4,4-二氟哌啶盐酸盐来制备。

[0642] LC-MS(A):*t_R*=0.28min;[M+H]⁺:238.09。

[0643] A.2.202-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(N-吗啉基)乙胺的合成

[0644] 此化合物使用类似于2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙胺的方法(A.2.18),用6-甲基-吡啶-3-甲醛替换4-(三氟甲基)苯甲醛且用吗啉替换4,4-二氟哌啶盐酸盐来制备。

- [0645] LC-MS(A): $t_R=0.12\text{min}$;[M+H]⁺:222.12。
- [0646] A.2.212-(2-环丙基嘧啶-5-基)-2-(N-吗啉基)乙胺的合成
- [0647] 此化合物使用类似于2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙胺的方法(A.2.18),用2-环丙基嘧啶-5-甲醛替换4-(三氟甲基)苯甲醛且用吗啉替换4,4-二氟哌啶盐酸盐来制备。
- [0648] LC-MS(A): $t_R=0.34\text{min}$;[M+H]⁺:249.10。
- [0649] A.2.222,4-二氯-6-D3-甲基苄胺的合成
- [0650] A.2.22.1甲基-D3-硼酸的合成
- [0651] 在-78°C下,经10分钟,向硼酸三甲酯(17.9mmol)于20mL无水THF中的溶液中添加碘化甲基-D3-镁(10.0mmol,1M,于Et₂O中)溶液。在-78°C下搅拌2小时之后,添加5mL1M HCl溶液。移除冷却浴且使混合物温至室温。反应物用盐水淬灭,用Et₂O稀释,且有机相用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩至其体积的三分之一。
- [0652] A.2.22.22,4-二氯-6-甲基-D3-苄胺的合成
- [0653] 此化合物使用类似于2,4-二氯-6-环丙基苄胺的方法(A.2.3),用新鲜制备的甲基-D3-硼酸于Et₂O中的溶液替换环丙基硼酸来制备。
- [0654] LC-MS(D): $t_R=0.86\text{min}$;[M+H]⁺:193.52。
- [0655] A.2.235-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成
- [0656] 此化合物使用类似于5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(A.2.13)的方法,用5-氯-1-茛酮替换5,7-二氯-1-茛酮来制备。
- [0657] LC-MS(A): $t_R=0.43\text{min}$;[M+H]⁺:168.22。
- [0658] A.2.247-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成
- [0659] 此化合物使用类似于5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的方法(A.2.13),用7-氯-1-茛酮替换5,7-二氯-1-茛酮来制备。
- [0660] LC-MS(A): $t_R=0.36\text{min}$;[M+H]⁺:168.22。
- [0661] A.2.257-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的合成
- [0662] 此化合物使用类似于5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺的方法(A.2.13),用7-溴-1-茛酮替换5,7-二氯-1-茛酮来制备。
- [0663] LC-MS(C): $t_R=0.48\text{min}$;[M+H]⁺:211.98。
- [0664] A.2.26(2,4,6-三氯苯基)甲胺的合成
- [0665] 向2,4,6-三氯苄腈(0.69mmol)于2mL THF中的溶液中添加BH₃(2.77mmol,1M,于THF中)溶液。加热反应混合物至40°C,持续2小时,且随后冷却至室温。添加1mL MeOH且在室温下搅拌混合物30分钟。添加水,用1M NaOH溶液碱化混合物且用EtOAc萃取两次。经合并的有机层经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈浅黄色油状的所需产物。
- [0666] LC-MS(C): $t_R=0.51\text{min}$;[M+H]⁺:210.13。
- [0667] A.2.27(2-(胺甲基)-3-氯苯基)甲醇的合成
- [0668] A.2.27.12-溴-3-氯苯甲酸甲酯的合成
- [0669] 向2-溴-3-氯苯甲酸(7.29mmol)于20mL DCM和1mL DMF中的溶液中添加1.06mL亚硫酸氯。在室温下搅拌隔夜之后,添加5mL MeOH且在室温下继续搅拌1小时。在冰浴中冷却反应混合物,通过添加NaHCO₃饱和水溶液淬灭且用DCM萃取两次。经合并的有机层经MgSO₄干

燥且真空浓缩,得到呈无色油状的所需产物。

[0670] LC-MS(C): $t_R=0.86\text{min}$;[M+CH₃CN+H]⁺:291.94。

[0671] A.2.27.23-氯-2-氰基苯甲酸甲酯的合成

[0672] 向2-溴-3-氯苯甲酸甲酯(3.86mmol)于4mL DMF中的溶液中添加CuCN(4.24mmol),且加热反应混合物至90℃隔夜。冷却至10℃之后,添加10mL EtOAc和3mL 1M NaOH溶液,且在室温下继续搅拌30分钟。分离水相且用EtOAc萃取两次。经合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO₄干燥且真空浓缩。通过制备型LC-MS纯化(方法L),得到呈白色固体状的所需产物。

[0673] LC-MS(C): $t_R=0.78\text{min}$;[M+H]⁺:196.02。

[0674] A.2.27.3(2-(胺甲基)-3-氯苯基)甲醇的合成

[0675] 在室温下,向ZnCl₂(0.77mmol)于5mL THF中的浆液中添加LiBH₄(1.64mmol, 2M, 于THF中)。在加热至50℃,持续90分钟之后,缓慢添加3-氯-2-氰基苯甲酸甲酯(0.81mmol)于5mL THF中的溶液,且加热混合物至60℃隔夜。随后将反应混合物冷却至5℃,用2M HCl溶液酸化且用EtOAc萃取。用1M NaOH溶液碱化水相,用EtOAc萃取两次,经MgSO₄干燥且真空浓缩,得到呈淡黄色油状的所需产物。

[0676] LC-MS(C): $t_R=0.38\text{min}$;[M+H]⁺:172.11。

[0677] A.2.282-胺基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成

[0678] A.2.28.15,7-二氯-2-(羟亚胺基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成

[0679] 向5,7-二氯-1-茛酮(4.73mmol)于20mL MeOH中的溶液中小心地添加亚硝酸叔丁酯(5.20mmol)和0.15mL浓HCl溶液。加热反应混合物至40℃,持续24小时,真空浓缩,再溶解于EtOAc中且用NH₄Cl饱和水溶液萃取。有机相经MgSO₄干燥且真空浓缩。使用Hept/EtOAc(70/30),通过CC纯化,得到呈浅棕色固体状的所需产物。

[0680] LC-MS(C): $t_R=0.75\text{min}$;[M+H]⁺:230.00。

[0681] A.2.28.22-胺基-5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成

[0682] 向5,7-二氯-2-(羟亚胺基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(0.56mmol)于4mL EtOH中的溶液中添加Pd/碳(5mg)和0.1mL 25% HCl溶液。在氢气氛围下搅拌混合物隔夜。其随后经2cm硅藻土垫过滤且用EtOH(20mL)和EtOAc(20mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到呈棕色油状的所需产物。

[0683] LC-MS(C): $t_R=0.50\text{min}$;[M+H]⁺:216.06。

[0684] B.实例的制备:

[0685] B.1式(Ia)化合物的合成(一般程序)

[0686] 向各别酸(II)(0.61mmol)于5mL DCM中的溶液中添加0.3mL DIPEA、HOBT(0.78mmol)和EDC.HCl(0.78mmol),接着添加溶解于2mL DCM中的各别胺(III)(0.61mmol)的溶液。在室温下搅拌混合物6小时,且随后用DCM稀释且用NaHCO₃饱和水溶液和水萃取。有机层经MgSO₄干燥、真空浓缩,且粗物质通过先前所列的纯化方法来纯化,得到所需酰胺(Ia)。

[0687] B.2式(Ib)化合物的合成(一般程序)

[0688] 向式(Ia)化合物(0.61mmol)于6mL THF中的溶液中添加3-氯过苯甲酸(1.84mmol)。在室温下搅拌混合物隔夜,用DCM稀释且用NaHCO₃饱和水溶液萃取两次,用Na₂S₂O₃饱和水溶液和盐水萃取两次。有机层经MgSO₄干燥、真空浓缩,且粗物质通过先前所

列的纯化方法来纯化,得到所需N-氧化物(Ib)。

[0689] B.3式(I)化合物的立体异构体的分离

[0690] 纯化/分离由立体异构体组成的混合物的附加信息概述于下表中:

[0691]

实例	方法	TLC条件	制备型LC-MS
		R _f (洗脱剂)	t _R [min]
I	G	0.49 (9/1 EtOAc/MeOH)	/

[0692]

2	G	0.38 (9/1 EtOAc/MeOH)	/
6	G	0.25 (EtOAc)	/
7	G	0.13 (EtOAc)	/
1 3	G	0.35 (DCM/10% MeOH)	/
1 4	G	0.30 (DCM/10% MeOH)	/
2 7	U	/	3.85
2 8	U	/	4.01
2 9	U	/	2.73
3 0	U	/	2.87
5 9	Q	/	2.39
6 0	Q	/	2.50
7 0	G	0.50 (EtOAc)	/
7 1	G	0.43 (EtOAc)	/
7 4	Q	/	2.44
7 5	Q	/	2.50
7 6	G	0.52 (EtOAc)	/

[0693]

7	G	0.42 (EtOAc)	/
8	G	0.29 (EtOAc)	/
9	G	0.27 (EtOAc)	/
4	G	0.56 (EtOAc)	/
5	G	0.46 (EtOAc)	/
9	G	0.31 (EtOAc)	/
00	G	0.38 (EtOAc)	/
01	G	0.35 (EtOAc)	/
02	G	0.37 (EtOAc)	/
07	G	0.25 (6:4 H/EtOAc)	/
08	G	0.28 (6:4 H/EtOAc)	/
11	G	0.22 (7:3 H/EtOAc)	/
12	G	0.24 (7:3 H/EtOAc)	/

[0694] B.4式(I)化合物的对掌性分离

[0695] 使用以下HPLC将外消旋2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC (Daicel, ChiralPak IC, 5 μ m, 20 \times 250mm; Hept/EtOH50/50, 流速30mL/min), 侦测:UV210nm

- [0696] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,250 \times 4.6mm,Hept/EtOH50/50,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm
- [0697] 对映异构体A: $t_R=9.85$ min(实例3);
- [0698] 对映异构体B: $t_R=17.13$ min(实例4)。
- [0699] 使用以下HPLC将外消旋3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IB,5 μ m,20 \times 250mm;Hept/EtOH90/10,流速16mL/min),侦测:UV210nm
- [0700] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IB,5 μ m,250 \times 4.6mm,Hept/EtOH50/50,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm
- [0701] 对映异构体A: $t_R=21.23$ min(实例17);
- [0702] 对映异构体B: $t_R=25.65$ min(实例18)。
- [0703] 使用以下HPLC将外消旋2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,20 \times 250mm;Hept/EtOH50/50,流速16mL/min),侦测:UV210nm
- [0704] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,250 \times 4.6mm,Hept/EtOH50/50,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm
- [0705] 对映异构体A: $t_R=7.49$ min(实例24);
- [0706] 对映异构体B: $t_R=10.50$ min(实例25)。
- [0707] 使用以下HPLC将外消旋2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,20 \times 250mm;Hept/EtOH10/90,流速25mL/min),侦测:UV210nm
- [0708] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,250 \times 4.6mm,Hept/EtOH10/90,流速1.2mL/min),侦测:UV210nm
- [0709] 对映异构体A: $t_R=5.35$ min(实例79);
- [0710] 对映异构体B: $t_R=8.52$ min(实例80)。
- [0711] 使用以下HPLC将由4种立体异构体组成的粗物质2,3-二氢-呋喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺分离成2种差向异构体混合物:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,20 \times 250mm;Hept/EtOH0.1%DEA20/80,流速16mL/min),侦测:UV280nm
- [0712] 使用以下HPLC分离差向异构体混合物1:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,20 \times 250mm;EtOH/DCM90/10,流速16mL/min),侦测:UV286nm
- [0713] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,250 \times 4.6mm,EtOH/DCM90/10,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm
- [0714] 异构体A: $t_R=5.56$ min(实例81);
- [0715] 异构体B: $t_R=7.79$ min(实例82)。
- [0716] 使用以下HPLC分离差向异构体混合物2:制备型对掌性HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,20 \times 250mm;EtOH/DCM90/10,流速20mL/min),侦测:UV286nm
- [0717] 对掌性分析型HPLC(Daicel,ChiralPak IC,5 μ m,250 \times 4.6mm,EtOH/DCM90/10,流速0.8mL/min),侦测:UV210nm

- [0718] 异构体C: $t_R=6.24\text{min}$ (实例83);
- [0719] 异构体D: $t_R=11.20\text{min}$ (实例84)。
- [0720] 使用以下HPLC将实例76分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $20\times 250\text{mm}$; Hept/EtOH0.1%DEA10/90, 流速 $20\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0721] 对掌性分析型HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$, Hept0.05%DEA/EtOH0.05%DEA10/90, 流速 $1.0\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0722] 对映异构体A: $t_R=6.67\text{min}$ (实例85);
- [0723] 对映异构体B: $t_R=10.42\text{min}$ (实例86)。
- [0724] 使用以下HPLC将实例96分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $20\times 250\text{mm}$; Hept/EtOH50/50, 流速 $22\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0725] 对掌性分析型HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$, Hept/EtOH50/50, 流速 $1.0\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0726] 对映异构体A: $t_R=7.79\text{min}$ (实例97);
- [0727] 对映异构体B: $t_R=13.50\text{min}$ (实例98)。
- [0728] 使用以下HPLC将由2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺或2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺组成的粗物质混合物(5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(A.2.13.3)的对映异构体A用于根据B.1所描述的合成)分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $20\times 250\text{mm}$; Hept/EtOH10/900.1%DEA, 流速 $20\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0729] 对掌性分析型HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$, Hept0.05%DEA/EtOH0.05%DEA10/90, 流速 $1.0\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0730] 对映异构体A: $t_R=5.98\text{min}$ (实例104);
- [0731] 对映异构体B: $t_R=10.42\text{min}$ (实例86)。
- [0732] 使用以下HPLC将由2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((S)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺或2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸((R)-5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺组成的粗物质混合物(5,7-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(A.2.13.3)的对映异构体B用于根据B.1所描述的合成)分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $20\times 250\text{mm}$; Hept/EtOH10/900.1%DEA, 流速 $20\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0733] 对掌性分析型HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$, Hept0.05%DEA/EtOH0.05%DEA10/90, 流速 $1.0\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0734] 对映异构体A: $t_R=6.67\text{min}$ (实例85);
- [0735] 对映异构体B: $t_R=8.84\text{min}$ (实例105)。
- [0736] 使用以下HPLC将实例102分离成各别对映异构体:制备型对掌性HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $20\times 250\text{mm}$; Hept/EtOH20/80, 流速 $16\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0737] 对掌性分析型HPLC(Daice1, ChiralPak IC, $5\mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$, Hept/EtOH20/80, 流速 $0.8\text{mL}/\text{min}$), 侦测:UV210nm
- [0738] 对映异构体A: $t_R=7.09\text{min}$ (实例109);
- [0739] 对映异构体B: $t_R=11.56\text{min}$ (实例110)。
- [0740]

化合物	名称	纯化方法	LC-MS		
			LC-MS	t _R [min]	[M+H] ⁺
实例1	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺 (差向异构体A)	参见B.3	E	0.65	291.2
实例2	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺 (差向异构体B)	参见B.3	E	0.66	291.2
实例3	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异 构体A)	参见B.4	E	0.9	337.0
实例4	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异 构体B)	参见B.4	E	0.9	337.0
实例5	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺	G (EtOAc)	E	0.84	323.0
实例6	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙 基]-酰胺(差向异构体A)	参见B.3	E	0.73	353.0
实例7	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙 基]-酰胺(差向异构体B)	参见B.3	E	0.73	353.0
实例8	(S)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 4-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)- 酰胺和(R)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸((S)-1-环己基-2-羟 基-乙基)-酰胺	P	E	0.61	305.2

[0741]

实例9	(S)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺和(R)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺	P	E	0.68	367.1
实例10	外消旋3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-羟基-环己基甲基)-酰胺	P	E	0.5	291.2
实例11	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	G (4:6 Hept / EtOAc)	E	0.99	355.0
实例12	外消旋4-氟-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	N	E	0.98	369.0
实例13	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	E	0.72	305.2
实例14	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	E	0.73	305.2
实例15	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-氟-苄基酰胺	L	E	0.83	341.0
实例16	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	G (EtOAc)	E	0.86	357.1
实例17	3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	参见B.4	E	0.86	351.1

[0742]

实例18	3,4-二氢-2H-咪唑并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	参见B.4	E	0.86	351.1
实例19	外消旋3,4-二氢-2H-咪唑并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(6-氯-吡啶-3-基)-环己基甲基]-酰胺	M	E	0.81	386.2
实例20	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	M	E	0.9	341.0
实例21	外消旋2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-环丙基-苄基酰胺	M	E	0.98	363.1
实例22	外消旋2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙基-苄基酰胺	L	E	0.97	351.1
实例23	外消旋2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙烯基-苄基酰胺	L	E	0.94	349.0
实例24	2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	参见B.4	E	0.73	353.0
实例25	2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	参见B.4	E	0.73	353.0
实例26	外消旋2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基-苄基酰胺	G (DCM/10% MeOH)	E	0.87	353.0
实例27	外消旋2,3-二氢-咪唑并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-嘧啶-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	F	0.45	404.2

[0743]

实例28	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	F	0.46	404.2
实例29	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	F	0.49	370.2
实例30	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	F	0.52	370.1
实例31	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺	H	E	0.76	317.1
实例32	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺	H	E	0.7	321.1
实例33	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺	H	E	0.86	361.2
实例34	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	H	E	0.77	337.0
实例35	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-氯-苄基酰胺	H	E	0.69	303.1
实例36	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺	H	E	0.76	337.1
实例37	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺	H	E	0.76	317.1
实例38	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺	H	E	0.83	351.1

[0744]

实例39	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺	H	E	0.79	337.1
实例40	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	H	E	0.82	371.0
实例41	外消旋8-氧基-3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	M	E	0.73	367.0
实例42	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺	H	E	0.81	303.1
实例43	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺	H	E	0.75	307.1
实例44	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺	H	E	0.89	347.1
实例45	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	H	E	0.81	323.0
实例46	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-氯-苄基酰胺	H	E	0.74	289.1
实例47	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺	H	E	0.81	323.1
实例48	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺	H	E	0.82	303.1
实例49	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-(2,4-二氯-苄基)-乙基]-酰胺	H	E	0.87	337.0
实例50	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺	G (DCM/10% MeOH)	E	0.79	383.0

[0745]

实例51	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺	H	E	0.69	367.0
实例52	3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	H	E	0.68	319.2
实例53	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺	H	E	0.82	371.1
实例54	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(1-苄基-环己基甲基)-酰胺	H	E	0.92	351.2
实例55	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	G (1:1 Hept / EtOAc)	E	0.94	375.0
实例56	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸2-氯-3-氟基-苄基酰胺	N	E	0.66	314.0
实例57	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺	H	E	0.86	357.1
实例58	外消旋3,4-二氢-2H-咪喃并[2,3-b]吡啶-4-羧酸[1-(2,4-二氯-苄基)-环丙基]-酰胺	P	E	0.86	363.1
实例59	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-噻啶-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	F	0.87	424.2

[0746]

实例60	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	F	0.89	424.2
实例61	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氟基-苄基酰胺	N	D	0.68	314.1
实例62	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-咪啉-1-基)-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混合物)	N	F	0.78	458.2
实例63	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-胺甲酰基-环戊基)-酰胺	N	E	0.71	276.2
实例64	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(2-苄基-环丙基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	N	E	0.74	281.2
实例65	(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茚-1-基)-酰胺和(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茚-1-基)-酰胺	N	E	0.58	297.1
实例66	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(2-胺甲酰基-环己基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	N	E	0.73	290.2
实例67	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己基甲基)-酰胺	L	E	0.74	422.2
实例68	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟甲基-苄基酰胺	L	E	0.92	391.0

[0747]

实例69	(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茚-1-基酰胺和(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茚-1-基酰胺	G (EtOAc)	E	0.73	281.1
实例70	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺(差向异构体A)	参见B.3	E	0.90	337.0
实例71	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺(差向异构体B)	参见B.3	E	0.88	337.0
实例72	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苄基酰胺	G (1:3 Hept / EtOAc)	E	0.88	367.0
实例73	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸3-氯-2-三氟甲基-苄基酰胺	L	E	0.86	357.1
实例74	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	F	0.55	423.2
实例75	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	F	0.56	423.2
实例76	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	E	0.89	349.0
实例77	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	E	0.89	349.1

[0748]

实例78	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(4-三氟 甲基-苯基)-乙基]-酰胺(4种立体异 构体的混合物)	G (EtOAc/5% MeOH)	F	0.69	456.2
实例79	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺(对映异构 体A)	参见B.4	E	0.91	400.9
实例80	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺(对映异构 体B)	参见B.4	E	0.91	401.0
实例81	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-哌啶- 5-基)-乙基]-酰胺(异构体A)	参见B.4	F	0.56	424.2
实例82	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-哌啶- 5-基)-乙基]-酰胺(异构体B)	参见B.4	F	0.54	424.2
实例83	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-哌啶- 5-基)-乙基]-酰胺(异构体C)	参见B.4	F	0.54	424.2
实例84	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-哌啶- 5-基)-乙基]-酰胺(异构体D)	参见B.4	F	0.56	424.2
实例85	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例 76的对映异构体A)	参见B.4	E	0.89	349
实例86	2,3-二氢-呋喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例 76的对映异构体B)	参见B.4	E	0.89	349

[0749]

实例87	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4- 基-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混 合物)	P	F	0.39	385.2
实例88	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸(3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺 (非对映异构体A)	参见B.3	E	0.54	295.1
实例89	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸(3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺 (非对映异构体B)	参见B.3	E	0.56	295.1
实例90	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基- 乙基]-酰胺(4种立体异构体的混 合物)	T	E	0.34	369.2
实例91	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-(2-环丙基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4- 基-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混 合物)	P	F	0.42	396.2
实例92	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 [2-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-吡啶- 3-基)-乙基]-酰胺(4种立体异构体的 混合物)	P	F	0.49	423.2
实例93	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲 基)-苄基酰胺	G (DCM/10% MeOH)	E	0.76	397.1
实例94	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸(4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺 (非对映异构体A)	参见B.3	E	0.95	349

[0750]

实例95	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺 (非对映异构体B)	参见B.3	E	0.95	349
实例96	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺	G (EtOAc)	E	0.96	340.2
实例97	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺 (对映异构体A)	参见B.4	E	0.96	340.2
实例98	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺 (对映异构体B)	参见B.4	E	0.96	340.2
实例99	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	E	0.91	315.2
实例100	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	E	0.91	315.2
实例101	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	参见B.3	E	0.83	315.2
实例102	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	参见B.3	E	0.83	315.2
实例103	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-4-三氟甲基-苄基酰胺	N	E	0.95	357.2
实例104	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例77的对映异构体A)	参见B.4	E	0.96	349.2

[0751]

实例105	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例 77的对映异构体B)	参见B.4	E	0.96	349.1
实例106	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸[3-(2,4-二氯-苄基)-丙基]- 酰胺	G (1:1 Hept / EtOAc)	E	1.02	351.2
实例107	2,3-二氢咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差 向异构体A)	参见B.3	E	0.86	295.2
实例108	2,3-二氢咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差 向异构体B)	参见B.3	E	0.85	295.2
实例109	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例102 的对映异构体A)	参见B.4	E	0.83	315.2
实例110	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例102 的对映异构体B)	参见B.4	E	0.83	315.2
实例111	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰 胺(差向异构体A)	参见B.3	E	0.89	329.2
实例112	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 ((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰 胺(差向异构体B)	参见B.3	E	0.88	329.2
实例113	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 (7-溴-二氢茛-1-基)-酰胺(4种立体 异构体的混合物)	L	E	0.85	359.1
实例114	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶- 3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺	L	E	0.95	357.1

[0752]

实例115	外消旋7-氧基-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	由EtOAc沉淀	E	0.78	353.2
实例116	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-1-氧基-茛-2-基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	M	E	0.85	363.1
实例117	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸4-氯-2-羟甲基-苄基酰胺	N	E	0.68	319.2
实例118	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-6-羟甲基-苄基酰胺	N	E	0.66	319.2

[0753] II. 生物分析

[0754] 活体外分析

[0755] 根据以下实验方法测定式(I)化合物的P2X₇受体拮抗活性。

[0756] 实验方法:

[0757] 细胞株传代和YO-PRO分析

[0758] 通常根据已建立的分子选殖方案执行细胞株传代。特别地,根据制造商的说明书,使用Qiagen RNeasy套组(Qiagen,CH),自人类全血提取RNA。随后,制得cDNA(Superscript II,Invitrogen AG,CH)和用以下引子扩增人类P2X₇基因(参考BC011913的genbank):

[0759] ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT和

[0760] CGCCGCTAGCACCACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA。随后将扩增序列接合至pcDNA3.1(+)NotI,NheI消化质体。根据制造商的说明书,使用脂染胺2000(Invitrogen AG,CH),用pcDNA3.1(+).hP2X₇质体转染人胚肾(HEK)细胞(ATCC CRL-1573,Manassas,VA,USA)。在暴露至DNA中24小时之后,以胰蛋白酶处理细胞且在250μg遗传霉素存在下以低密度再接种。随后在连续两轮选殖期间,通过连续限制稀释法,目测选择耐遗传霉素的细胞。通过施加ATP且记录YO-PRO1的所得吸收筛检个别纯系(clone)的P2X₇表现。基于RNA和蛋白质表现选择特异性细胞纯系。使用YO-PRO1分析,使用稳定表现 P2X₇的HEK细胞来筛检药物。在37°C下,在含湿气5%CO₂培育箱中黏着培养细胞,使其生长至融合(通过DMEM、10%FCS、1%青霉素/链霉素、250μg/ml遗传霉素每3-4天分裂1/5)。通过以下分离黏着细胞:用胰蛋白酶(每165cm²培养皿1毫升)培育2分钟,随后用10ml PBS(不含Mg²⁺和Ca²⁺)洗涤掉,且再悬浮于DMEM、10%FCS、1%青霉素/链霉素(无遗传霉素)中。将50μl全培养基中的每孔10,000个细胞(在分析之前48小时)或每孔25,000个细胞(Vi细胞XR(Beckman Coulter))(在分析之前24小时)接种于384孔黑壁透明底板(该板之前经每孔10μl聚-L-离胺酸涂布)上,在37°C下培育30-60分钟且用PBS洗涤一次。自细胞移除培养基且添加50μl含有0.5μM YO-PRO-1的分析缓冲液至孔中。使用BioMek(Beckman Coulter),通过连续稀释拮抗剂的10mM DMSO溶液至PBS中来制备拮抗剂化合物的溶液。一式两份地执行各浓度。对于IC₅₀量测,量测10个浓度点(10μM为最高浓度,接着是9个连续稀释步骤1/3)。将细胞与本发明拮抗剂和ATP以250μM的

最终浓度一起培育90分钟。在此时段期间,取四个时间点。各时间点包含在几秒内所进行的若干量测值的平均值。在FLIPR tetra(Molecular Devices)中,使用适于YO-PRO-1荧光(激发485/20,发射530/25)的滤光器量测荧光。FLIPR tetra配备有Molecular Devices Screen Works系统控制软件以定义且运行实验方案。对于拮抗剂活性量测值,最大强度表示为由促效剂活化的EC₅₀值(对于表现人类重组P2X₇受体的HEK-293细胞,0.25mMATP)诱发强度的百分比。对于IC₅₀量测值,绘制最大强度与化合物的浓度的曲线以测定IC₅₀值。

[0761] 例示化合物的相对于P2X₇受体的拮抗活性(IC₅₀值)显示在表1中。

[0762] 表1

[0763]

化合物	名称	IC ₅₀ [nM]
实例1	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((S)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺(差向异构体A)	1070

[0764]

实例2	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((<i>S</i>)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺(差向异构体B)	106
实例3	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	18.3
实例4	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	2.9
实例5	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺	59.2
实例6	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(<i>S</i>)-1-(2,4-二氯-苄基)-2-羟基-乙基]-酰胺(差向异构体A)	621
实例7	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(<i>S</i>)-1-(2,4-二氯-苄基)-2-羟基-乙基]-酰胺(差向异构体B)	117
实例8	(<i>S</i>)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸((<i>S</i>)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺和(<i>R</i>)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸((<i>S</i>)-1-环己基-2-羟基-乙基)-酰胺	127
实例9	(<i>S</i>)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[(<i>S</i>)-1-(2,4-二氯-苄基)-2-羟基-乙基]-酰胺和(<i>R</i>)-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[(<i>S</i>)-1-(2,4-二氯-苄基)-2-羟基-乙基]-酰胺	70.8
实例10	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-羟基-环己基甲基)-酰胺	3175
实例11	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	4.8
实例12	外消旋4-氟-3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	3.1
实例13	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺(非对映异构体A)	813
实例14	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺(非对映异构体B)	117
实例15	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-氟-苄基酰胺	66.8
实例16	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	12.6
实例17	3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	1.3
实例18	3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	1.6
实例19	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[1-(6-氯-吡啶-3-基)-环己基甲基]-酰胺	6.3
实例20	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	67.9
实例21	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-环丙基-苄基酰胺	12.9

[0765]

实例22	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙基-苄基酰胺	1.5
实例23	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-乙烯基-苄基酰胺	12.2
实例24	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	39.4
实例25	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	2.7
实例26	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基-苄基酰胺	25.6
实例27	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	1363
实例28	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	58.9
实例29	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	1685
实例30	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2-甲基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	225
实例31	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺	16.0
实例32	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺	25.0
实例33	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺	255
实例34	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	10.7
实例35	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-氯-苄基酰胺	475
实例36	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺	334
实例37	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺	758
实例38	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苄基)-乙基]-酰胺	67.1
实例39	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-苄基酰胺	11.8
实例40	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	2.7
实例41	外消旋8-氧基-3,4-二氢-2 <i>H</i> -哌喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	16.3

[0766]

实例42	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸3-氯-2-甲基-苄基酰胺	46.9
实例43	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氟-苄基酰胺	86.8
实例44	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸4-苯氧基-苄基酰胺	1117
实例45	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,3-二氯-苄基酰胺	37.2
实例46	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸4-氯-苄基酰胺	795
实例47	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸4-三氟甲基-苄基酰胺	1248
实例48	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(4-氯-苄基)-甲基-酰胺	1087
实例49	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2,4-二氯-苄基)-乙基]-酰胺	157
实例50	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺	54.6
实例51	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸2,4-二氯-6-羟甲基-苄基酰胺	5.6
实例52	3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-环庚基-2-羟基-乙基)-酰胺 (4种立体异构体的混合物)	276
实例53	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺	1185
实例54	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-苄基-环己基甲基)-酰胺	25.8
实例55	外消旋3-氟-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺	41.6
实例56	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-3-氰基-苄基酰胺	125
实例57	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸3-氟-4-三氟甲氧基-苄基酰胺	3065
实例58	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸[1-(2,4-二氯-苄基)-环丙基]-酰胺	2700
实例59	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	346
实例60	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	29.0
实例61	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-4-氰基-苄基酰胺	389
实例62	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混合物)	46.9

[0767]

实例63	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(1-胺甲酰基-环戊基)-酰胺	3850
实例64	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(2-苯基-环丙基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	4850
实例65	(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茛-1-基)-酰胺和(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((1S,2R)-2-羟基-二氢茛-1-基)-酰胺	3400
实例66	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(2-胺甲酰基-环己基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	5880
实例67	外消旋3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-羧酸(1-(6-氯吡啶-3-基)-4,4-二氟环己基甲基)-酰胺	7.3
实例68	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟甲基-苄基酰胺	13.8
实例69	(S)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茛-1-基酰胺和(R)-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(R)-二氢茛-1-基酰胺	400
实例70	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺(差向异构体A)	110
实例71	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺(差向异构体B)	36.5
实例72	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲氧基甲基-苄基酰胺	14.6
实例73	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸3-氯-2-三氟甲基-苄基酰胺	20.2
实例74	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-咪啉-1-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体A)	120
实例75	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(4,4-二氟-咪啉-1-基)-乙基]-酰胺(非对映异构体B)	35.3
实例76	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	20.6
实例77	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	4.7
实例78	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(4,4-二氟-咪啉-1-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混合物)	122
实例79	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺(对映异构体A)	51.1
实例80	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-溴-4,6-二氯-苄基酰胺(对映异构体B)	4.1
实例81	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(异构体A)	7523
实例82	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(异构体B)	2230

[0768]

实例83	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(异构体C)	124
实例84	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-咪啉-5-基)-乙基]-酰胺(异构体D)	20.8
实例85	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例76的对映异构体A)	9.5
实例86	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(实例76的对映异构体B)	164
实例87	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺 (4种立体异构体的混合物)	978
实例88	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	1450
实例89	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(3-氧基-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	2508
实例90	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺 (4种立体异构体的混合物)	1149
实例91	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-(2-环丙基-咪啉-5-基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混合物)	215
实例92	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[2-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺(4种立体异构体的混合物)	82.2
实例93	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-(2-羟基-乙氧基甲基)-苄基酰胺	11.4
实例94	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	570
实例95	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(4,6-二氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	978
实例96	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺	2.7
实例97	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺(对映异构体A)	20
实例98	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-三氟代甲基-苄基酰胺(对映异构体B)	1.8
实例99	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	301
实例100	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	59.9
实例101	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体A)	212
实例102	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茛-1-基)-酰胺(非对映异构体B)	11.0

[0769]

实例103	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-4-三氟甲基-苄基酰胺	80.4
实例104	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例77的对映异构体A)	5100
实例105	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例77的对映异构体B)	1.3
实例106	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸[3-(2,4-二氯-苯基)-丙基]-酰胺	346
实例107	2,3-二氢咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差向异构体A)	1222
实例108	2,3-二氢咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差向异构体B)	191
实例109	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例102的对映异构体A)	10000
实例110	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-氯-二氢茚-1-基)-酰胺(实例102的对映异构体B)	5.5
实例111	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差向异构体A)	221
实例112	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸((R)-8-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-酰胺(差向异构体B)	9.5
实例113	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(7-溴-二氢茚-1-基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	35.9
实例114	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4,6-三氯-苄基酰胺	12.5
实例115	外消旋7-氧基-2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2,4-二氯-6-甲基-苄基酰胺	35.4
实例116	2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸(5,7-二氯-1-氧基-茚-2-基)-酰胺(4种立体异构体的混合物)	9010
实例117	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸4-氯-2-羟甲基-苄基酰胺	1487
实例118	外消旋2,3-二氢-咪喃并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸2-氯-6-羟甲基-苄基酰胺	304

序列表

<110> 埃科特莱茵药品有限公司
 <120> 作为P2X7受体拮抗剂的杂环酰胺衍生物

<130> Act 249A

<150> PCT/IB2012/050282

<151> 2012-01-20

<160> 2

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 35

<212> DNA

<213> 智人

[0001]

<220>

<221> source

<222> 1..35

<223> /分子类型="DNA"

/生物体="智人"

<400> 1

atcgcgccg ctcagtaagg actcttgaag ccact

35

<210> 2

<211> 38

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> source

<222> 1..38

<223> /分子类型="DNA"

/生物体="智人"

[0002]

<400> 2

cgccgctage accaccatgc eggcctgctg cagetgca

38