

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880008136.X

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101686952A

[22] 申请日 2008.3.12

[21] 申请号 200880008136.X

[30] 优先权

[32] 2007.3.12 [33] US [31] 60/894,368

[86] 国际申请 PCT/US2008/056569 2008.3.12

[87] 国际公布 WO2008/112715 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.14

[71] 申请人 VM 生物医药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 吴节强 郭建新 L·T·阮

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 朱黎明

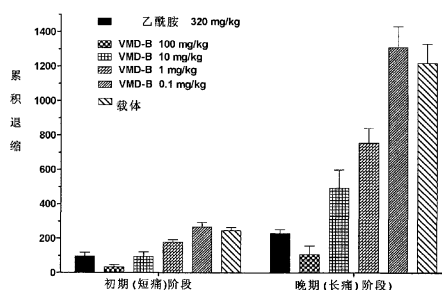
权利要求书 29 页 说明书 76 页 附图 2 页

[54] 发明名称

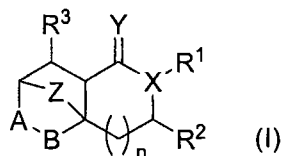
新型钙离子通道调节剂

[57] 摘要

本发明包括一组化合物有用于调节钙离子 (Ca^{2+}) 通道, 特别是对 T 型, N 型和 L 型离子通道。本发明还包括作为钙离子通道调节剂的药品的应用和使用这些钙离子通道调节剂治疗与钙离子通道有关的疾病和病症的方法。



1. 一个具有结构式(I)的多元环化合物, 或其对映体, 非对映体, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯和前体药物,



其中 A-B 是 CHR^4CHR^5 或 $\text{CR}^4=\text{CR}^5$;

X 是 CR^6 或 N;

Y 是 O, NR^7 , 或 S;

Z 是 O, NR^9 , S, 或 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

n 等于 0 或 1;

R^1 是氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^2 是氢原子, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^3 是氢原子, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}$, 和 R^{12} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 或取代芳烷基;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{15} 和 R^{16} 不同时是氢原子即可;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基, 或者 R^{17} 和 R^{18} 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{17} 和 R^{18} 不同时是氢原子即可;

条件是:

(a) 至少 R^1, R^2 和 R^3 中的一个不是氢原子; 和

(b) 下列符合结构式(I)的化合物不包括在这个权利要求中:

- (1) [6-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-3-基]醋酸乙酯
- (2) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺

- (3) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2-环戊酰胺
- (4) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2,4,6-三氟苄酰胺
- (5) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺
- (6) 1-(2-{[3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羰基]氨基}乙基)-2,6-二甲基哌啶
- (7) 二异丁基-{3-[(4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羰基)氨基]丙基}铵
- (8) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 苄乙酰胺
- (9) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 [2-(乙基苯基氨基)-乙基]酰胺
- (10) 3-烯丙基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)胺基]-2-[(2-甲基环己基)酰胺]
- (11) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸-2-氯苄酰胺
- (12) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸[2-(4-氯苄基)-乙基]酰胺
- (13) 3-叔丁基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸-2-环己酰胺 6-[(3-甲硫基苯基)酰胺]
- (14) 4-羰基-3-丙基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺]
- (15) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺]
- (16) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基)酰胺]-2-[(2-甲基环己基)酰胺]
- (17) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺]
- (18) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基)酰胺]-2-[(2-甲基环己基)酰胺]
- (19) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基)酰胺]-2-[(2-甲基环己基)酰胺]
- (20) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基)酰胺]

- (21) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基) 酰胺]
- (22) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2-甲基环己基) 酰胺] 6-间甲苯基酰胺
- (23) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺]
- (24) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺]
- (25) 2-[2-环己基氨基甲酰 -6-(3-甲氧基苯基氨基甲酰) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-3-基甲基] -1-乙基吡咯烷
- (26) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]
- (27) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺]
- (28) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺]
- (29) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺]
- (30) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺]
- (31) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺]
- (32) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己基酰胺 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺]
- (33) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺]
- (34) 3-(4-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-(2-甲基环己基酰胺)
- (35) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-(2-甲基环己基酰胺)
- (36) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺)
- (37) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-(2-甲基环己基酰胺)
- (38) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-(2-甲基环己基酰胺)

- (39) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(4-氯苄基) 酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (40) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-(3,5-二甲基苄基酰胺)
- (41) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺)
- (42) 3-(1-苄乙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 6-(3-甲硫基苄基酰胺)
- (43) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 6-(3-甲硫基苄基酰胺)
- (44) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-(2,3-二氯苄基酰胺)
- (45) 3-(4-甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (46) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺]
- (47) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (48) 3-(2,3-二氢苯并[1,4] 二噁英-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺]
- (49) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (50) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (51) 3-[2-(4-氟苄基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (52) 3-(1-甲基-3-苄基-丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (53) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (54) 3-[3-(苄基甲基氨基) 丙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-4-氟苄基) 酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺)
- (55) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己基酰胺 6-[(4-苯氧基苄基) 酰胺]

2. 权利要求 1 所述的多环化合物, 其中当 R³ 为-CONR¹⁷R¹⁸, 和 R² 是氢

或-CONR¹⁵R¹⁶时, R¹不是烷基, 取代烷基, 芳基烷, 取代芳基烷, 杂芳烷基或杂环基烷基。

3. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R³是-CONR¹⁷R¹⁸, R¹⁷是氢, R¹⁸是取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 杂烷基或取代芳基时; 或者R²是氢或CONR¹⁵R¹⁶, R¹⁵是氢, R¹⁶是环烷基或取代环烷基时, R¹不是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基或杂环基烷基。

4. 权利要求1所述的多环化合物, 其中至少R¹, R²和R³其中的两个不是氢。

5. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧。

6. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧。

7. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, n等于0。

8. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, A-B是CR⁴=CR⁵, n等于0。

9. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, n等于1。

10. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, A-B是CR⁴=CR⁵, n等于1。

11. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R¹和R³不是氢。

12. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, 以及R¹和R³不是氢。

13. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R³是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 或芳氧基羰基; 和R²是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 或芳氧基羰基。

14. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R³是-CONR¹⁷R¹⁸, 和R²是氢或CONR¹⁵R¹⁶。

15. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, R³是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; 和R²是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基。

16. 权利要求1所述的多环化合物, 其中X是氮, Y是氧, Z是氧, R³是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; R²是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; 和R¹不是氢。

17. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R⁴和R⁵是氢, 烷基或芳基。

18. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R⁴和R⁵都是氢。

19. 权利要求1所述的多环化合物, 其中R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹和R⁵各自独立选自氢, 烷基, 芳基或芳烷基。

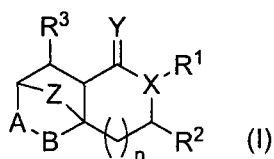
20. 权利要求1所述的多环化合物, 它选自:

(56) 3-(1-甲基-3-吗啉-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯四氢吡喃-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基苯基) 酰胺]。

- (57) 3-(1-甲基-3-嘧啶-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯嘧啶-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (58) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺]。
- (59) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (60) 3-(4-氟哌嗪-1-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (61) 3-(5-氟嘧啶-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-5-氟苄基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (62) 4-(1-甲基-2-苯胺乙基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4-氯-5-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (63) 4-(4-氟哌嗪-1-基甲基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (64) 4-(环丙胺甲基-甲基-氨基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基吗啉-4-基) 酰胺]。
- (65) 4-[2-(4-氯哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (66) 5-羰基-4-{1-[(嘧啶-4-基甲基) 氨基]-乙基}-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。

或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或前体药物。

21. 一种药物组合物，它包括具有结构式(I)的化合物，或其对映体，非对映体，盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物：



其中 A-B 是 CHR^4CHR^5 或 $\text{CR}^4=\text{CR}^5$;

X 是 CR^6 或 N;

Y 是 O, NR^7 , 或 S;

Z 是 O, NR^9 , S, 或 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

n 等于 0 或 1;

R^1 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^2 是氢, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^3 是氢, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, 和 R^{12} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 或取代芳烷基;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{15} 和 R^{16} 不同时是氢原子即可;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立选自氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基, 或者 R^{17} 和 R^{18} 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{17} 和 R^{18} 不同时是氢原子即可;

条件是: 至少 R^1, R^2 和 R^3 其中一个不是氢; 和
药学上可接受的载体。

22. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 以及 n 等于 0。

23. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$, n 等于 0, 以及 R^3 和 R^1 不同时是氢。

24. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, 以及 n 等于 1。

25. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 以及 n 等于 1。

26. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基以及 R^2 是氢, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基或者取代烷氧羰基。

27. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 和 R^2 是氢或 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 。

28. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, R^2 是氢或 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 其中 R^{15} 是氢。

29. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是- $\text{CR}^4=\text{CR}^5$ - 以及 n 等于 0, R^3 是- CONHR^{18} , 和 R^2 是氢或- CONHR^{16} 和 R^1 不是氢。

30. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是- $\text{CR}^4=\text{CR}^5$ - 以及 n 等于 0, R^3 是- CONHR^{18} , 和 R^2 是氢或- CONHR^{16} 和 R^1 是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基或杂环基烷基。

31. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是- $\text{CR}^4=\text{CR}^5$ -, n 等于 0, R^3 是- CONHR^{18} , 其中 R^{17} 是取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 杂烷基, 取代芳基, 和 R^2 是氢或- CONHR^{16} , 其中 R^{16} 是环烷基或取代环烷基, 以及 R^1 是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂环基烷基, 或取代杂环基烷基。

32. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 所述式(I)化合物选自:

- (1) [6-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-3-基]醋酸乙酯;
- (2) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺;
- (3) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基] 4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2-环戊酰胺;
- (4) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2,4,6-三氟苄酰胺;
- (5) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺;
- (6) 1-(2-{[3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羰基]氨基}乙基) 2,6-二甲基哌啶;
- (7) 二异丁基-{3-[(4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羰基) 氨基]丙基}铵;
- (8) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸苯乙酰胺;
- (9) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸 [2-(乙基苯基氨基)乙基]酰胺;
- (10) 3-烯丙基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6 [(3-甲氧基苯基)氨基] 2-[(2-甲基环己基)酰胺];
- (11) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸-2-氯苄酰胺;
- (12) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸[2-(4-氯苄基)乙基]酰胺;

- (13) 3-叔丁基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-6-羧酸-2-环己酰胺 6-[(3-甲硫基苯基) 酰胺];
- (14) 4-羰基-3-丙基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺];
- (15) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺];
- (16) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (17) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺];
- (18) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (19) 4-羰基-3-噻啉-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (20) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基) 酰胺];
- (21) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基) 酰胺];
- (22) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2-甲基环己基) 酰胺] 6-间甲苯基酰胺;
- (23) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (24) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺];
- (25) 2-[2-环己基氨基甲酰 -6-(3-甲氧基苯基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-3-基甲基]-1-乙基吡咯烷;
- (26) 4-羰基-3-噻啉-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺];
- (27) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (28) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (29) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (30) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺];

- (31) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺];
- (32) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己基酰胺 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺];
- (33) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基)酰胺];
- (34) 3-(4-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (35) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (36) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺);
- (37) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (38) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (39) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(4-氯苄基)酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (40) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺);
- (41) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (42) 3-(1-苯乙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 6-(3-甲硫基苯基酰胺);
- (43) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 6-(3-甲硫基苯基酰胺);
- (44) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-(2,3-二氯苯基酰胺);
- (45) 3-(4-甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (46) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺];
- (47) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (48) 3-(2,3-二氢苯并[1,4] 二噁英-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环

- [5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] ;
- (49) 3-(3-甲氧苄基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (50) 3-(4-氯苄基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (51) 3-[2-(4-氟苯基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (52) 3-(1-甲基-3-苯基-丙基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (53) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (54) 3-[3-(苄基甲基氨基) 丙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-4-氟苯基) 酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (55) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2- 环己酰胺 6-[(4-苯氧基苯基) 酰胺] ;
- (56) 3-(1-甲基-3-吗啉-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯四氢吡喃-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基苯基) 酰胺] ;
- (57) 3-(1-甲基-3-嘧啶-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯嘧啶-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] ;
- (58) 3-(4-氯苄基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺] ;
- (59) 3-(4-氯苄基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] ;
- (60) 3-(4-氟哌嗪-1-基甲基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺] ;
- (61) 3-(5-氟嘧啶-2-基甲基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-5-氟苯基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] ;
- (62) 4-(1-甲基-2-苯胺乙基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4-氯-5-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺] ;
- (63) 4-(4-氟哌嗪-1-基甲基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺] ;
- (64) 4-(环丙胺甲基-甲基-氨基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基吗啉-4-基)

酰胺];

- (65) 4-[2-(4-氯哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环
[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲
基哌嗪-1-基) 酰胺];
- (66) 5-羰基-4-{1-[(嘧啶-4-基甲基) 氨基]- 乙基}-11-氧杂-4-氮杂-三环
[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌
啶-1-基) 酰胺]。

或其在制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或前体药物。

33. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其具有结构式(I)的化合物是在治疗有效剂量的。

34. 一种治疗病症, 失调或疾病的方法, 或刺激避孕效果的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物; 这些病症, 失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

35. 权利要求 34 的方法, 其中所指的病症, 失调或疾病是指癫痫, 周围神经病变, 帕金森氏症, 原发性震颤, 失眠, 精神病, 精神分裂症, 高血压, 心绞痛, 动脉硬化, 神经系统损伤, 焦虑症, 癫痫, 抽搐, 亨廷顿舞蹈病, 老年痴呆症, 多发性硬化, 自身免疫性疾病, 震颤, 视网膜病变, 肿瘤, 炎症, 颅神经损伤, 心肌梗死, 中风, 疼痛, 急性疼痛, 慢性疼痛, 神经性疼痛, 炎症性疼痛, 关节炎, 偏头痛, 集束头痛, 三叉神经痛, 带状疱疹后神经痛, 一般神经痛, 神经退行性疾病, 焦虑, 抑郁, 肌强直, 心律失常, 运动失调, 神经内分泌失调, 共济失调, 多发性硬化症, 肠易激综合症, 大小便失禁, 内脏痛, 关节炎痛, 神经痛, 糖尿病神经病变, 神经根性痛, 坐骨神经痛, 腰痛, 头部和颈部疼痛, 严重或顽固性疼痛, 伤害性疼痛, 突破疼痛, 手术后疼痛, 癌症疼痛, 癌症, 高血压, 中风, 1 或 2 型糖尿病, 高醛固醇血症, 早产, 尿失禁和大脑老化。

36. 一种加强患者睡眠质量的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)的化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

37. 一种对有需要的患者增加慢波睡眠的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)的化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

38. 一种对有需要的患者减少分裂式睡眠的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

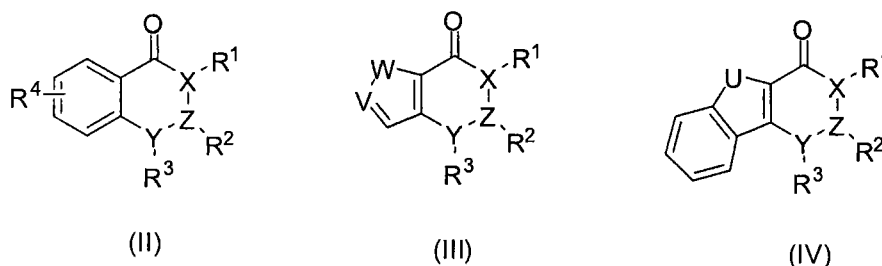
39. 一种对有需要的患者加强睡眠模式认知的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)的化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

40. 一种对有需要的患者增加记忆保持的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 21 所述具有结构式(I)的化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

41. 一种调节钙离子通道的方法, 包括在钙离子通道中接触在权利要求 21 中的具有结构式(I)的化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

42. 权利要求 41 的方法, 其中调节包括在有需要的患者身上选择性拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

43. 一个具有如下结构式(II), (III)或(IV)的多元环化合物, 或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或前体药物:



其中 X-Z 是 C=C, N-C 或 C-N;

Y-Z 是 N-C, N=C, CH-CH, 或 C-N;

条件是当 Y-Z 是 N=C 的时候, X-Z 不是 C=C;

R^1 是 $-S(O)_kR^5$, $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, $-CONR^6R^7$, 或者 R^1 和 R^2 与它们连结的原子一起形成环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 取代杂芳基环, 稠茛基或取代稠茛基环;

k 等于 0, 1 或 2;

R^2 是氢, $-S(O)_lR^8$, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^2 和 R^3 与它们连接的原子一起形成一个环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 或取代杂芳基环;

l 等于 0, 1 或 2;

当 Y-Z 是 N-C 或 CH-CH 时, R^3 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 或 $-CONR^8R^9$; 当 Y-Z 是 N=C 时, R^3 没有定义;

条件是 R^2 不同时与 R^1 和 R^3 形成环;

R^4 是烷基, 酰基, 取代酰基, 酰氧基羰基, 取代酰氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, 烷氧基, 取代烷氧基, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代芳烷基, 卤素,

羟基, 硝基, 氰基, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, 羧基或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{14}$;

m 等于 0, 1 或 2;

R^5 , R^8 和 R^{14} 各自独立选自烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^6 和 R^7 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基或取代杂芳烷基, 或者 R^6 和 R^7 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

W 是 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{15}$ 或 $-\text{S}-$;

U 是 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{16}$ 或 $-\text{S}-$;

V 是 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

R^{18} 和 R^{21} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

条件是: 具有结构式 (II), (III), 或 (IV) 的化合物不包括下列化合物:

(101) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-6-氟-7-(吡咯-1-基)喹啉-4(1H)-酮

(102) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-7-(二乙基氨基)6-氟喹啉-4(1H)-酮

(103) 6-(2-(2-氯苄硫基)-4-羰基噻吩[3,2-d]嘧啶 3(4H)-基)-N-苯乙基环己酰胺

- (104) N-苄基-4-(6-氯-1-[2-(4-氯苄基)-2-羰基乙基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-N-甲基-丁酰胺
- (105) N-(2-氯苄基)-4-(1-[2-氟苯氨基甲酰)甲基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)苯甲酰胺
- (106) 4-(4-甲基苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (107) 3-(4-苄基-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)-N-[2-(3-三氟甲基苯氧基)乙基]丙酰胺
- (108) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基乙基氨基)丙基]-酰胺
- (109) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-酰胺
- (110) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (111) 4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (112) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪基)-3-羰基丙基]-4-(2-氯苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (113) 4-(4-苄基哌啶-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (114) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-(4-氟苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (115) 4-(4-氯苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (116) 4-[2-(2-氰基苄硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (117) 4-(4-羰基-2-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)-乙硫基]-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸2-氯苄酰胺
- (118) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(环戊基呋喃-2-基甲基氨基)丙基]-酰胺
- (119) 4-[2-(2-氯-4-氟苄硫基)-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-N-[2-(4-氨基磺酰基苯基)乙基]丁酰胺
- (120) 7-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶-1-羰基]-3-苄乙基-1H-喹唑啉-2,4-二酮
- (121) 4-[1-(4-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (122) 4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基-3,4-二氢

-2H-异喹啉-1-酮

- (123) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(3,4-二氢-1-氢-异喹啉-2-基) 丙基]-酰胺
- (124) 2-(2-甲氧基乙基) -3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基) -1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(1-苯基环戊甲基) 酰胺
- (125) 4-[1-(4-氯苄基) -2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-N-[2-(4-氯苄基) 乙基]-丁酰胺
- (126) 4-(2-[1-(4-甲基-苄氨基甲酰) 丙硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基) 苄酰胺
- (127) 10,11-二甲氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(9-乙基-9-氢-吡啶-3-基) 酰胺
- (128) 1-[2-(4-氟苄基) -3-(4-甲氧基苄基) -1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羰基] 哌啶-3-羧酸乙酯
- (129) 4-[1-(4-叔丁基苄基) -2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄酰胺
- (130) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(乙基苄基氨基) 丙基]-酰胺
- (131) 4-(2-[(2-氯苄氨基甲酰) 甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (132) 4-(4-苄基哌嗪-1-羰基) -2-(4-氟苄基) -3-(4-甲氧基苄基) -3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (133) 1-烯丙基-6-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酰) -4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺
- (134) N-(2-氯苄基) -4-[1-(2-氯-4-氟苄基) -2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]丁酰胺
- (135) 2-(3,3-二甲基-2-羰基丁硫基) -4-羰基-3-苄基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (136) 2-异丁基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基-异丙基氨基) 丙基]-酰胺
- (137) 2,4-二氧-1-[2-羰基-2-(4-苄基哌嗪-1-基) 乙基]-3-对甲苯基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (138) N-(1-苄基哌啶-4-基) -4-{1-[2-(4-氟苄基) -2-羰基-乙基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基} 苄甲酰胺
- (139) 4-[1-(2-氯-6-氟苄基) -2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄酰胺
- (140) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[1-(3-甲基苄

- 基) 哌啶-4-基甲基]酰胺
- (141) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(3-二丙基氨基丙基) 酰胺
- (142) N,N'-二苄基-2-(4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基) 丙二酸
- (143) 6-(4-异丙基苯基氨基磺酰基)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸[2-(乙基苯基氨基) 乙基]-酰胺
- (144) 2,3-二乙氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[3-(4-苄基哌啶-1-基) 丙基]-酰胺
- (145) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 2-氯苄酰胺
- (146) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 [2-(4-氯苯基) 乙基]-酰胺
- (147) 2-(3-苄基-4-羰基-6-哌啶-1-基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰基苯基) 乙基]乙酰胺
- (148) 4-[2-(7-氯-4-羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基甲硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-甲基]-环己酸 2-氯苄酰胺
- (149) 3-苄基-2-[2-(1-苄基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基]-3H-喹唑-4-酮
- (150) 1-(3-[4-(4-乙酰苯基) 哌嗪-1-基]-3-羰基-丙基)-4-苄乙基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (151) N-(4-甲基苄基)-2-[3-(3-(2-[(4-甲基-苯基氨基磺酰基) 甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基)-丙基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基]乙酰胺
- (152) 4-[4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-4-氢-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄乙酰胺
- (153) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (154) 3-苄基-4-氧代-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (155) 2-(3-氯苄硫基)-4-羰基-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸苄酰胺
- (156) N-[2-(4-氯苯基) 乙基]-4-[2,4-二氧化-1-(2,4,6-三甲基苄基)-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-丁酰胺
- (157) 3-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1-(2,4,6-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-羧酸 4-甲基-苄酰胺
- (158) N-[2-(4-氯苯基) 乙基]-3-[4-(4-氟苄基)-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基]丙酰胺
- (159) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺

- (160) 3-(4-[1,3-二氧化-2-(2-三氟甲基苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氧基]苯基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯
- (161) 2-(3-苄基-4-羰基-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰苯基)乙基]乙酰胺
- (162) 4-(2-[2-(4-氟苯基)-2-羰基-乙基硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸2-氯苄酰胺
- (163) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯乙基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸(3,5-二甲基苯基)酰胺
- (164) 2-[3-(2-氯苄基)-4-羰基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺
- (165) 2-[2-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-2-羰基乙基硫基]-3-苯乙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
- (166) 6-(2-[2-(4-氯苯基)-2-羰基乙基硫基]-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-己酸4-甲基-苄酰胺
- (167) 1,3-二乙基-2-{3-乙基-5-[2-(3-乙基-3H-苯并噻唑-2-亚基)亚乙基]-4-羰基噻唑-2-亚基甲基}-6-三氟甲基磺酰基-3H-苯并咪唑
- (168) 4-(3-氯苄基)-2-(1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-1-羰基丙-2-基)2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)酮,
- (169) 1-苯基-7-二乙氨基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-1H-喹啉-4-酮
- (170) 1-苄基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-7-吡咯-1-基-1H-喹啉-4-酮。

44. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 X-Z 是 C=C, Y-Z 是 N-C 或 CH-CH。

45. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 X-Z 是 N-C, Y-Z 是 N-C, N=C, 或 CH-CH。

46. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环烷代烷基, 取代环烷代烷基, 杂环基烷基, 取代杂环基烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$ 。

47. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^2 是氢, =O, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基。

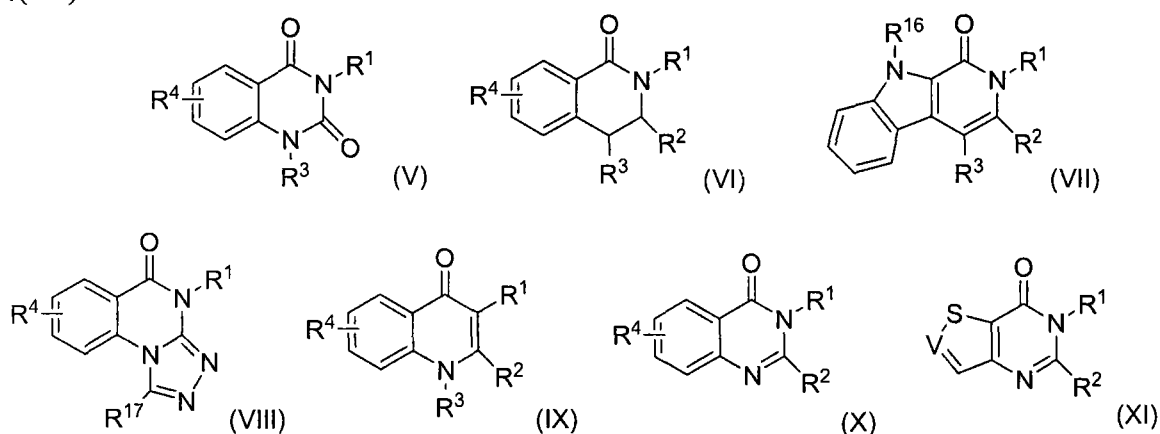
48. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$, 或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

49. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基烷基, 取代杂环烷基烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^2 是氢, =O, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基; 或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基。

50. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环烷代烷基, 取代环烷代烷基, 杂环基烷基, 取代杂环基烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$, 或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

51. 权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基烷基, 取代杂环烷基烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^2 是氢, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基; R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$, 或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

52. 权利要求 43 所述的化合物, 它具有如下结构式(V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) 或(XI):



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 和 R^{16} 同权利要求 43 所定义;

R^{17} 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基或取代杂烷基。

53. 权利要求 43 所述的化合物, 其中具有结构式(II), (III), 或(IV)的化合物选自:

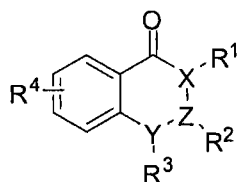
- (181) 1-{2-羰基-2-[4-(1-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-4-(四氢呋喃-3-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (182) 3-(1,4-二环丙基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-4-(4-邻甲苯哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (183) 4-[2-(2-氰基苯甲酰)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]哌嗪-1-羧基酰胺
- (184) 4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(2,3,4,5-四氢-1'氢-[1,2']二吡咯-4'-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (185) 4-(2-[(环己-3-烯基氨基甲酰基甲基)氨基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-哌嗪-1-羧酸苄酰胺
- (186) 4-氟苯甲酸 7-羰基-6-(2-[4-(4-磺酰基苯基)丁酰氨基]乙基)-6,7-二氢异噻

唑并 [4,5-d]嘧啶-5-基 酯

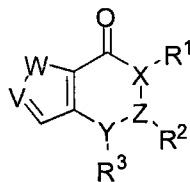
- (187) 5-[5-(2-氟苄硫基)-7-羰基-7H-恶唑并[4,5-d]嘧啶-6-基]戊酸(2-吡啶-4-基乙基) 酰胺
- (188) 6-苯磺酰基氨基-1-环丙基-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 苄基甲基酰胺
- (189) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(4-苯基哌嗪-1-基) 酰胺
- (190) N-(2-(1-[2-(6-氯吡啶-3-基) 乙酰基]-6-氟-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基) 乙基)-2-苯基丙酰胺
- (191) N-(5-氧-4-嘧啶-4-基甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基甲基)-3-(4-三氟甲基苯基) 丙酰胺
- (192) N-(6-氟-7-吗啉-4-基-4-羰基-1-吡啶-4-基甲基-1,4-双氢喹啉-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺
- (193) N-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-C-(4-羰基-3-吡啶-4-基甲基-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基) 甲磺酰胺
- (194) N-[3-恶唑-5-基-1-羰基-2-(四氢吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基甲基]-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙酰胺

或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或前体药物。

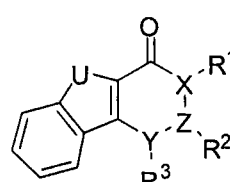
54. 一种药物组合物, 它包括具有结构式(II) (III) 或(IV) 的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物:



(II)



(III)



(IV)

其中:

X-Z 是-C=C-或-N-C-;

Y-Z 是-N-C-, -N=C-, -CH-CH- 或 -S-CH-;

条件是当 Y-Z 是 N=C 的时候, X-Z 不是 C=C;

R^1 是-S(O) $_k$ R⁵, -NH-S(O) $_k$ R⁵, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, -CONR⁶R⁷, 或者 R^1 和 R^2 与它们连结的原子一起形成环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 取代杂芳基环, 稠茛基或取代稠茛基环;

k 等于 0, 1 或 2;

R^2 是氢, -S(O) $_l$ R⁸, =O, -NR²¹COR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基,

杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^2 和 R^3 与它们连接的原子一起形成一个环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 或取代杂芳基环;

1 等于 0, 1 or 2;

当 Y-Z 是 N-C 或 CH-CH 时, R^3 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 或-CONR⁸R⁹; 当 Y-Z 是 N=C 时, R^3 没有定义;

条件是 R^2 不同时与 R^1 或 R^3 形成环。

R^4 是烷基, 酰基, 取代酰基, 酰氧基羰基, 取代酰氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, 烷氧基, 取代烷氧基, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代芳烷基, 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, 羧基或-S(O)_mR¹⁴;

m 等于 0, 1 或 2;

R^5 , R^8 和 R^{14} 各自独立选自烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^6 和 R^7 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基或取代杂芳烷基, 或者 R^6 和 R^7 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

W 是 -O-, -NR¹⁵ 或 -S-;

U 是 -O-, -NR¹⁶ 或 -S-;

V 是-CH- 或 -N-;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

R^{18} 和 R^{21} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基,

取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

前提是化合物, 3-(2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮, 不包括在具有结构式(II), (III), 或 (IV)的化合物中; 和

有一个药学上可接受的载体。

55. 权利要求 54 所述的药物组合物, 其具有结构式(II), (III) 或(IV)的化合物选自:

- (101) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-6-氟-7-(吡咯-1-基)喹啉-4(1H)-酮
- (102) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-7-(二乙基氨基) 6-氟喹啉-4(1H)-酮
- (103) 6-(2-(2-氯苄硫基)-4-羰基噻吩[3,2-d]嘧啶 3(4H)-基)-N-苄乙基环己酰胺
- (104) N-苄基-4-(6-氯-1-[2-(4-氯苄基)-2-羰基乙基]-2,4 二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-N-甲基-丁酰胺
- (105) N-(2-氯苄基)-4-(1-[(2-氟苯氨基甲酰) 甲基]-2,4 二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基) 苯甲酰胺
- (106) 4-(4-甲基苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苄基) 哌嗪-1-基]丙基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮
- (107) 3-(4-苄基-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)-N-[2-(3-三氟甲基苯氧基) 乙基]丙酰胺
- (108) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基乙基氨基) 丙基]-酰胺
- (109) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(4-苄基哌嗪-1-基) 丙基]-酰胺
- (110) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮
- (111) 4-[4-(5-氯-2-甲基苄基) 哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (112) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪基)-3-羰基丙基]-4-(2-氯苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮
- (113) 4-(4-苄基哌啶-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (114) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-(4-氟苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮

- (115) 4-(4-氯苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-4H-[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮
- (116) 4-[2-(2-氰基苄硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (117) 4-(4-羰基-2-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)-乙硫基]-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (118) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(环戊基呋喃-2-基甲基氨基)丙基]-酰胺
- (119) 4-[2-(2-氯-4-氟苄硫基)-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-N-[2-(4-氨磺酰基苯基)乙基]丁酰胺
- (120) 7-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶-1-羰基]-3-苄基-1H-喹唑啉-2,4-二酮
- (121) 4-[1-(4-硝基苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (122) 4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (123) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(3,4-二氢-1-氢-异喹啉-2-基)丙基]-酰胺
- (124) 2-(2-甲氧基乙基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(1-苯基环戊甲基)酰胺
- (125) 4-[1-(4-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-丁酰胺
- (126) 4-(2-[1-(4-甲基-苄氨基甲酰)丙硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苄酰胺
- (127) 10,11-二甲氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(9-乙基-9-氢-吡啶-3-基)酰胺
- (128) 1-[2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯
- (129) 4-[1-(4-叔丁基苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄酰胺
- (130) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(乙基苯基氨基)丙基]-酰胺
- (131) 4-(2-[(2-氯苄氨基甲酰)甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (132) 4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

- (133) 1-烯丙基-6-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酰)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺
- (134) N-(2-氯苄基)-4-[1-(2-氯-4-氟苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基]丁酰胺
- (135) 2-(3,3-二甲基-2-羰基丁硫基)-4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (136) 2-异丁基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基-异丙基氨基)丙基]-酰胺
- (137) 2,4-二氧-1-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-3-对甲苯基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (138) N-(1-苄基哌啶-4-基)-4-{1-[2-(4-氟苄基)-2-羰基-乙基]-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基甲基}苯甲酰胺
- (139) 4-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (140) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[1-(3-甲基苄基)哌啶-4-基甲基]酰胺
- (141) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(3-二丙基氨基丙基)酰胺
- (142) N,N'-二苄基-2-(4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基硫基)丙二酸
- (143) 6-(4-异丙基苯基氨基磺酰基)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸[2-(乙基苯基氨基)乙基]-酰胺
- (144) 2,3-二乙氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-酰胺
- (145) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基]戊酸 2-氯苄酰胺
- (146) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基]戊酸 [2-(4-氯苯基)乙基]-酰胺
- (147) 2-(3-苄基-4-羰基-6-哌啶-1-基-3,4-二氢喹啉-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰基苯基)乙基]乙酰胺
- (148) 4-[2-(7-氯-4-羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基甲硫基)-4-羰基-4H-喹啉-3-甲基]-环己酸 2-氯苄酰胺
- (149) 3-苄基-2-[2-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)乙烯基]-3H-喹啉-4-酮
- (150) 1-(3-[4-(4-乙酰苯基)哌嗪-1-基]-3-羰基-丙基)-4-苄乙基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-5-酮
- (151) N-(4-甲基苄基)-2-[3-(3-(2-[(4-甲基-苯基氨基磺酰基)甲硫基]-4-羰基-4H-喹啉-3-基)-丙基)-4-羰基-3,4-二氢喹啉-2-基硫基]乙酰胺

- (152) 4-[4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-4-氢-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (153) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (154) 3-苄基-4-氧代-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (155) 2-(3-氯苄硫基)-4-羰基-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸苄酰胺
- (156) N-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2,4-二氧化-1-(2,4,6 三甲基苄基)-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-丁酰胺
- (157) 3-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1-(2,4,6 三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-羧酸 4-甲基-苄酰胺
- (158) N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3-[4-(4-氟苄基)-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基]丙酰胺
- (159) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (160) 3-(4-[1,3-二氧化-2-(2-三氟甲基苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5 基氧基]苯基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯
- (161) 2-(3-苄基-4-羰基-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰苯基)乙基]乙酰胺
- (162) 4-(2-[2-(4-氟苯基)-2-羰基-乙基硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (163) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯乙基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸(3,5-二甲基苯基)酰胺
- (164) 2-[3-(2-氯苄基)-4-羰基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺
- (165) 2-[2-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-2-羰基乙基硫基]-3-苯乙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
- (166) 6-(2-[2-(4-氯苯基)-2-羰基乙基硫基]-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-己酸 4-甲基-苄酰胺
- (167) 1,3-二乙基-2-{3-乙基-5-[2-(3-乙基-3H-苯并噻唑-2-亚基)亚乙基]-4-羰基噻唑-2-亚基甲基}-6-三氟甲基磺酰基-3H-苯并咪唑
- (168) 4-(3-氯苄基)-2-(1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-1-羰基丙-2-基) 2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H) 酮,
- (169) 1-苯基-7-二乙氨基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-1H-喹啉-4-酮
- (170) 1-苄基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-7-吡咯-1-基-1H-喹啉-4-酮

- (181) 1-{2-羰基-2-[4-(1-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-4-(四氢呋喃-3-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (182) 3-(1,4-二环丙基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-4-(4-邻甲苯哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (183) 4-[2-(2-氰基苯甲酰)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]哌嗪-1-羧基酰胺
- (184) 4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(2,3,4,5-四氢-1'-氢-[1,2']二吡咯-4'-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (185) 4-(2-[(环己-3-烯基氨基甲酰基甲基)氨基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-哌嗪-1-羧酸苄酰胺
- (186) 4-氟苯甲酸 7-羰基-6-(2-[4-(4-磺酰基苯基)丁酰氨基]乙基)-6,7-二氢异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基酯
- (187) 5-[5-(2-氟苄硫基)-7-羰基-7H-恶唑并[4,5-d]嘧啶-6-基]戊酸(2-吡啶-4-基乙基)酰胺
- (188) 6-苯磺酰基氨基-1-环丙基-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺
- (189) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(4-苯基哌嗪-1-基)酰胺
- (190) N-(2-(1-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙酰基]-6-氟-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)乙基)-2-苯基丙酰胺
- (191) N-(5-氧-4-嘧啶-4-基甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基甲基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙酰胺
- (192) N-(6-氟-7-吗啉-4-基-4-羰基-1-吡啶-4-基甲基-1,4-双氢喹啉-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺
- (193) N-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-C-(4-羰基-3-吡啶-4-基甲基-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)甲磺酰胺
- (194) N-[3-恶唑-5-基-1-羰基-2-(四氢吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基甲基]-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙酰胺

或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或前体药物。

56. 一种治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的在权利要求 54 中的具有结构式(II), (III) 或 (IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物；所述病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

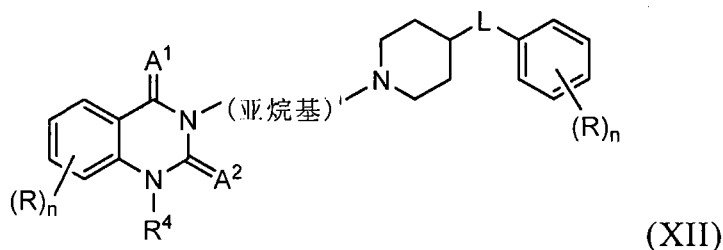
57. 权利要求 56 的方法，其中所指的病症，失调或疾病是指癫痫，周围神经病变，帕金森氏症，原发性震颤，失眠，精神病，精神分裂症，高血压，心绞痛，动脉硬化，神经系统损伤，焦虑症，癫痫，抽搐，亨廷顿舞蹈病，老年痴呆症，多发性硬化，自身免疫性疾病，震颤，视网膜病变，肿瘤，炎症，颅神经损伤，心肌梗死，中风，疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，神经性疼痛，炎症性疼痛，关节

炎, 偏头痛, 集束头痛, 三叉神经痛, 带状疱疹后神经痛, 一般神经痛, 神经退行性疾病, 焦虑, 抑郁, 肌强直, 心律失常, 运动失调, 神经内分泌失调, 共济失调, 多发性硬化症, 肠易激综合症, 大小便失禁, 内脏痛, 关节炎痛, 神经痛, 糖尿病神经病变, 神经根性痛, 坐骨神经痛, 腰痛, 头部和颈部疼痛, 严重或顽固性疼痛, 伤害性疼痛, 突破疼痛, 手术后疼痛, 癌症疼痛, 癌症, 高血压, 中风, 1 或 2 型糖尿病, 高醛固醇血症, 早产, 尿失禁和大脑老化。

58. 一种调节钙离子通道的方法, 包括在钙离子通道中接触在权利要求 54 中的具有结构式 (II), (III) 或 (IV) 的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

59. 权利要求 58 的方法, 其中调节包括在有需要的患者身上有选择的拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

60. 一种治疗病症, 失调或疾病的方法, 或刺激避孕效果的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的具有结构式 (XII) 的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物; 所述病症, 失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连,



其中:

A^1 和 A^2 各自独立选自 O, S, -N-R, 或 -N-OR;

R^4 是氢, 烷基, 取代烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基或烷氨基;

L 是 -C(O)-, -C(=S)-, -C(=NR¹)-, -C(=N-OR¹)-, -S(O)-, -S(O)₂-, 或 -C(R²R³)-;

R 各自独立选自卤素, 烷基, 取代烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 氰基, 或硝基;

n 是一个等于 0, 1, 2, 3, 或 4 的整数; 和

m 是一个等于 0, 1 或 2 的整数。

61. 权利要求 60 的方法, 其中所指的病症, 失调或疾病是指癫痫, 周围神经病变, 帕金森氏症, 原发性震颤, 失眠, 精神病, 精神分裂症, 高血压, 心绞痛, 动脉硬化, 神经系统损伤, 焦虑症, 癫痫, 抽搐, 亨廷顿舞蹈病, 老年痴呆症, 多发性硬化, 自身免疫性疾病, 震颤, 视网膜病变, 肿瘤, 炎症, 颅神经损伤, 心肌梗死, 中风, 疼痛, 急性疼痛, 慢性疼痛, 神经性疼痛, 炎症性疼痛, 关节炎, 偏头痛, 集束头痛, 三叉神经痛, 带状疱疹后神经痛, 一般神经痛, 神经退行性疾病, 焦虑, 抑郁, 肌强直, 心律失常, 运动失调, 神经内分泌失调, 共济失调, 多发性硬化症, 肠易激综合症, 大小便失禁, 内脏痛, 关节炎痛, 神经痛, 糖尿病神经病变, 神经根性痛, 坐骨神经痛, 腰痛, 头部和颈部疼痛, 严重或顽

固性疼痛, 伤害性疼痛, 突破疼痛, 手术后疼痛, 癌症疼痛, 癌症, 高血压, 中风, 1 或 2 型糖尿病, 高醛固醇血症, 早产, 尿失禁和大脑老化。

62. 方法权利要求 60 所述的方法, 其具有结构式(XII)的化合物选自:

- (401) 3-{2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基}-1H-喹唑啉-2,4-二酮(酮色林)
- (402) 3-{2-(4-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]哌啶-1-基)乙基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (403) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}乙基)-6-羟基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (404) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)-6-羟基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (405) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}丁基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (406) 6-叠氮-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (407) 7-叠氮-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (408) 7-氨基-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (409) 1-(2-氟代乙基)-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

或其在制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或前体药物。

63. 一种调节钙离子通道的方法, 包括在钙离子通道中接触在权利要求 60 中的具有结构式(XII)的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物。

64. 权利要求 63 的方法, 其中调节包括在有需要的患者身上有选择的拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

65. 一种治疗病症, 失调或疾病的方法, 或刺激避孕效果的方法, 包括给患者以治疗有效剂量的以下化合物: [3-[2-甲氧基-4-[(2-甲基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特), (5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考), 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物; 所述病症, 失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

66. 权利要求 65 的方法, 其中所指的病症, 失调或疾病是指癫痫, 周围神经病变, 帕金森氏症, 原发性震颤, 失眠, 精神病, 精神分裂症, 高血压, 心绞痛, 动脉硬化, 神经系统损伤, 焦虑症, 癫痫, 抽搐, 亨廷顿舞蹈病, 老年痴呆症, 多发性硬化, 自身免疫性疾病, 震颤, 视网膜病变, 肿瘤, 炎症, 颅神经损伤, 心肌梗死, 中风, 疼痛, 急性疼痛, 慢性疼痛, 神经性疼痛, 炎症性疼痛, 关节炎, 偏头痛, 集束头痛, 三叉神经痛, 带状疱疹后神经痛, 一般神经痛, 神经退行性疾病, 焦虑, 抑郁, 肌强直, 心律失常, 运动失调, 神经内分泌失调, 共济

失调，多发性硬化症，肠易激综合症，大小便失禁，内脏痛，关节炎痛，神经痛，糖尿病神经病变，神经根性痛，坐骨神经痛，腰痛，头部和颈部疼痛，严重或顽固性疼痛，伤害性疼痛，突破疼痛，手术后疼痛，癌症疼痛，癌症，高血压，中风，1 或 2 型糖尿病，高醛固醇血症，早产，尿失禁和大脑老化。

67. 一种调节钙离子通道的方法，包括在钙离子通道中接触以下化合物：[3-[2-甲氧基-4-[(2-甲基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特)，(5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

68. 权利要求 66 的方法，其中调节包括在有需要的患者身上有选择的拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

69. 权利要求 21 所述的药物组合物，它还含有另一种活性剂。

70. 权利要求 34 所述的方法，进一步包括给患者治疗有效剂量的另一种活性剂。

71. 权利要求 70 所述的方法，所述另一种活性剂被同时，连续的或分别的给药。

72. 如权利要求 54 所述的药物组合物，它还含有另一种活性剂。

73. 如权利要求 56 所述的方法，进一步包括给患者治疗有效剂量的另一种活性剂。

74. 权利要求 73 所述的方法，所述另一种活性剂被同时，连续的或分别的给药。

75. 权利要求 60 所述的方法，进一步包括给患者治疗有效剂量的另一种活性剂。

76. 权利要求 78 所述的方法，所述另一种活性剂被同时，连续的或分别的给药。

77. 权利要求 65 所述的方法，进一步包括给患者治疗有效剂量的另一种活性剂。

78. 权利要求 77 所述的方法中，所述另一种活性剂被同时，连续的或分别的给药。

新型钙离子通道调节剂

相互参照相关申请

本申请要求 2007 年 3 月 12 日提交的美国临时申请 60/894,368 的优先权，该文作为本发明的一部分以引用的方式全文插入本文。

发明领域

本发明涉及一组化合物用于调节钙离子(Ca^{2+})通道，特别是 T, N 和 L 型钙离子通道调节剂和用于预防和治疗与钙离子通道有关疾病药物组合物。

发明背景

钙离子(Ca^{2+})通道是跨膜的多亚基蛋白。这个蛋白使 Ca^{2+} 从细胞外部环境内流并同时使细胞的膜电位去极化，在神经递质释放过程中发挥核心作用。传统上，钙离子通道一般基于其功能特征进行分类，例如低电压或高电压激活钙离子通道及其动力学(L, T, N, P, Q)。钙离子通道亚基的克隆和表达使人们进一步了解产生这些功能反应离子通道的组成。钙离子通道可分为若干类型和亚型，例如 L 型(或 Cav1)，P/Q-(或 Cav2.1)，N 型(或 Cav2.2)，R 型(Cav2.3) 和 T 型(或 Cav3) 类型。举例来说，在包括鼠的温血动物中，T 型钙离子通道可以根据分子，药理和电生理特征分为 $\alpha 1\text{G}$ (或 Cav3.1)， $\alpha 1\text{H}$ (或 Cav3.2)，和 $\alpha 1\text{I}$ (或 Cav3.3) T 型亚型。“T 型”(或“低电压激活”)钙离子通道的得名是因为通道开口的简短(T = 过渡)，短于长期(L = 长期)开口的 L -型钙离子通道。L，N，P 和 Q 型通道被更高的正电位激活(高电压激活)，并显示不同的动力学及电压依赖特性。详细参考 Catterall, 细胞发育生物学年度综述 16, 521-55, (2000) and Perez-Reyes, 生理学综述 83, 117-161, (2003)。

三个亚型钙离子通道的药理学是相互截然不同的。I 型 Cav1(L 型)通道分布在心肌，平滑肌，包括血管，肠，肺，子宫，骨骼肌和内分泌细胞，是广泛用于治疗心血管疾病的有机钙离子通道阻滞剂的分子药物靶点。

第二类 Cav2 (P, Q, N, R)钙离子通道表达在神经，心脏等地方。它对二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂相对不敏感，但可被特定的源于蜘蛛和海洋蜗牛具高亲和力的多肽毒素阻断。N 型 Ca^{2+} 通道(Cav2.2)高度表达在背根神经节突触前神经末梢中。因为它于背角神经叶片 I 和 II 形成突触。这些神经元反过来在突触前神经末梢有大量 N 型 Ca^{2+} 通道，以和第二层次和第三层次神经元形成突触。这个途径对传递疼痛信息到大脑非常重要。N 型 Ca^{2+} 通道的重要性已得到证实：在人体上脊椎管内注射多肽毒素齐考诺肽(Ziconotide)能治疗顽固性疼痛，癌性疼痛，阿片类药物耐药性疼痛，神经性和重度疼痛。此多肽毒素用于治疗人的疼痛已有超过 80% 的成功率，具有比吗啡更大的效力。但是，齐考诺肽引起肥大细胞脱颗粒作

用,产生药物剂量依赖性中枢副作用。这些副作用包括头晕,眼震,激越,和辨距障碍。其高剂量的使用在一些患者引起体位性低血压。据认为,这可能是由于齐考诺肽诱导肥大细胞脱颗粒作用和/或其影响交感神经节。因为交感神经节和背根神经节一样也有 N 型 Ca^{2+} 通道的表达。优先阻断高于 10 赫兹频率范围内的具有使用依赖性的化合物应可以帮助尽量减少这些潜在的副作用。人的交感神经传出率在 0.3 赫兹范围。中枢神经系统神经细胞可以在高频率放电,但一般只能是短的瞬时动作电位放电。即使因使用依赖性导致对选择性有影响,对 L 型钙离子通道的内在选择性仍然是必要的,因为它与心脏和血管平滑肌收缩有关。

第三类 Cav3 (T 型) Ca^{2+} 通道存在于脑,心,肾和肝等部位。此通道对阻断 Cav1 通道的二氢吡啶类,和阻断 Cav2 通道的蜘蛛和锥螺多肽毒素都不敏感。T 型 Ca^{2+} 通道预期是治疗各种心血管疾病,如心衰,心律失常,高血压,神经疾病,如癫痫及疼痛,以及癌症的新的分子药物靶点。抑制 T 型 Ca^{2+} 通道可能会通过改善局部的微循环和减少不良的激素影响而达到长期器官的保护的作用。但是,现在还没有广泛应用的 T 型钙离子电流药理阻滞剂。相对 L-型钙离子电流,有机钙离子通道阻滞剂麦考酚酸(Mibefradil)对 T 型钙离子电流有一点选择性,但表现出较强的副作用。此副作用与 T 型 Ca^{2+} 通道阻断无关,而是因为细胞色素 P450 3A4 酶而产生的药物的相互作用引起。肽 kurtosin 抑制 Cav3.1 和 Cav3.2 离子通道的活化。开发更具选择性和高亲和力的 Cav3 钙离子通道受体阻滞剂将有利于治疗疾病以及更详细的分析这些离子通道的生理作用。T 型 Ca^{2+} 通道的特性不同于 L-型,如有更多的负电压范围供激活和失活,快速门控动力学,以及对标准钙离子通道拮抗剂不敏感,如 L-型 Ca^{2+} 通道阻滞剂。

T 型钙离子通道的病理牵连到各种疾病和失调,包括癫痫,原发性震颤,疼痛,神经性疼痛,精神分裂症,帕金森氏症,抑郁,焦虑,睡眠失调,睡眠扰乱,精神病,精神分裂症,心律失常,高血压,糖尿病,不育症,性功能失调和癌症。例子参见神经学杂志 14, 5485 (1994); 药物的未来 30(6), 573-580 (2005); 欧洲分子生物学组织杂志, 24, 315-324 (2005)。

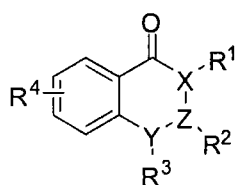
已知的治疗这些疾病和失调的方法有许多问题和副作用。这些副作用包括对各种中枢神经系统的干扰,如视力模糊,头晕,恶心和成瘾,以及更多潜在的威胁生命的心律失常及心力衰竭。因此,用更生理的方式发展更多的钙离子通道阻滞剂/拮抗剂,最好是高效,高选择性和较少副作用的,对治疗这些疾病和失调将是非常有用的。

发明概述

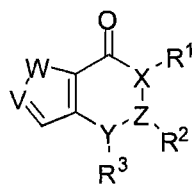
本发明提供了多种类型的化合物,包括其对映体,非对映体,盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,及其具有额外功能化学基团和化学修饰,非常类似于列出的化合物的衍生化合物作为钙离子通道调节剂,特别是作为 T 型和 N 型钙离子通道阻滞剂或拮抗剂,及使用这些化合物或含有一种或多种这些化合物的药物组合物

分子结构式(I)的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物,与钙离子通道接触。

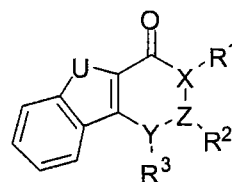
在另一个方面,具有分子结构式(II),(III)或(IV)的多元环化合物,或其制药上可接受的盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物:



(II)



(III)



(IV)

其中 X-Z 是 C=C, N-C 或 C-N;

Y-Z 是 N-C, N=C, CH-CH, 或 C-N;

前提条件是当 Y-Z 是 N=C 的时候, X-Z 不是 C=C;

R^1 是 $-S(O)_kR^5$, $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, $-CONR^6R^7$, 或者 R^1 和 R^2 与它们连结的原子一起形成环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 取代杂芳基环, 稠茛基或取代稠茛基环;

k 等于 0, 1 或 2;

R^2 是氢, $-S(O)_lR^8$, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^2 和 R^3 与它们连接的原子一起形成一个环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 或取代杂芳基环;

l 等于 0, 1 or 2;

当 Y-Z 是 N-C 或 CH-CH 时, R^3 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 或 $-CONR^8R^9$; 当 Y-Z 是 N=C 时, R^3 没有定义;

前提条件是 R^2 不同时与 R^1 和 R^3 形成环;

R^4 是烷基, 酰基, 取代酰基, 酰氧基羰基, 取代酰氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, 烷氧基, 取代烷氧基, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代芳烷基, 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, 羧基或 $-S(O)_mR^{14}$;

m 等于 0, 1 或 2;

R^5 , R^8 和 R^{14} 各自独立选自烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^6 和 R^7 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基或取代杂

芳烷基，或者 R^6 和 R^7 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环；

R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环；

R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环；

W 是 $-O-$ 、 $-NR^{15}$ 或 $-S-$ ；

U 是 $-O-$ 、 $-NR^{16}$ 或 $-S-$ ；

V 是 $-CH-$ 或 $-N-$ ；

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基；

R^{18} 和 R^{21} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基；

R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基，取代杂烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基；

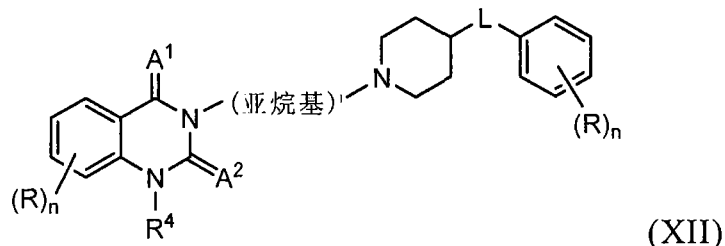
前提是具有分子结构式(II)，(III)，或(IV)的化合物但不包括 3-(2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮。

在另一个方面，本发明提供一种药物组合物，它包括具有分子结构式(II)，(III)，或(IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物，以及药学上可接受的载体。

在另一个方面，本发明提供了一个治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的具有结构式(II)，(III)，或(IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

在另一个方面，本发明提供了一种调节钙离子通道的方法，它包括使具有分子结构式(II)，(III)，或(IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物，与钙离子通道接触。

在另一个方面，本发明提供了一个治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的呼应分子结构式(XII)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。



其中：

A^1 和 A^2 各自独立选自 O, S, -N-R, or -N-OR;

R^4 是氢，烷基，取代烷基，杂烷基，取代杂烷基，羟基，烷氧基，氨基或烷氨基；

L 是 -C(O)-, -C(=S)-, -C(=NR¹)-, -C(=N-OR¹)-, -S(O)-, -S(O)₂-, 或 -C(R²R³)-;

R 各自独立选自卤素，烷基，取代烷基，杂烷基，取代杂烷基，羟基，烷氧基，氨基，烷氨基，氰基，或硝基；

n 是一个等于 0, 1, 2, 3, 或 4 的整数；和

m 是一个等于 0, 1 或 2 的整数。

在另一个方面，本发明提供了一种调节钙离子通道的方法，它包括具有分子结构式(XII)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物，与钙离子通道接触。

本发明另一方面涉及一种治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，它包括给患者以治疗有效剂量的一种选自以下的化合物： [3-[2-甲氧基-4-[(2-甲苯基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特)，(5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

本发明的另一方面涉及一种调节钙离子通道的方法，它包括在钙离子通道中接触以下化合物： [3-[2-甲氧基-4-[(2-甲苯基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特)，(5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

附图简要说明

图 1 显示一个本发明的化合物(VMD-A, 编号 52)可以在福尔马林诱导大鼠的痛觉敏感动物模型试验中减少疼痛。

图 2 显示一个本发明的化合物(VMD-B, 编号 401)可以在福尔马林诱导大鼠

的痛觉敏感动物模型试验中减少疼痛。

具体实施方式

术语定义

“烷基”在本文中单独使用或用做取代基的一部分，特指一条中间含有 0 条或 1 至多条不饱和键的直链，支链或者单键环取代基。代表性的例子包括，但不限于甲基，乙基（包括乙烷基，乙烯基，和乙炔基），丙基（包括 1-丙烷基，2-丙烷基，环丙烷基，1 或 2-丙烯基，烯丙基，1 或 2-环丙烯基，和 1 或 2-丙炔基），丁基（1 或 2-丁烷基，2-甲基-1 或 2-丙烷基，环丁烷基，1-烯-丁基，1-烯-2-丁基，2-甲基-1-烯-丙基，2-烯-1-丁基，2-烯-2-丁基，1，3-二烯-1-丁基，1，3-二烯-2-丁基，1-烯-环丁基，1-烯-3-环丁基，1，3-二烯-1-环丁基，1-炔-丁基，1-炔-3-丁基，3-炔-1-丁基，等等），及其他类似的更长的碳链。

在这里，术语“烷基”特指饱和和不饱和碳链。例如，只含单键的碳链，含有 1 个或多个碳-碳双键的基团，含有 1 个或多个碳-碳叁键的基团，含有 1 个或多个碳-碳单键，双键，和三键的基团。当具体的饱和度确定的时候，单键烷基，烯基，炔基等名词会被使用。在一些具体表达中，烷基链长有 1 到 20 个碳原子。在另一些具体表达中，烷基链长有 1 到 10 个碳原子。还有一些具体表达中，烷基链长有 1 到 6 个碳原子。

“单键烷基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指饱和的直链，支链或单键环的取代基。具体例子有但不限于，甲基，乙(烷)基，丙(烷)基(1-丙烷基，异丙基，环丙基，等等)，丁烷基(1-丁基，2-丁基，异丁基，2-甲基-2-丙基，环丁基，等等)，以及其他类似的单键烷基长链。

“烯基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指含有至少一个碳-碳双键的不饱和直链，支链或单键环的取代基。具体例子有但不限于，乙烯基，丙烯基(1-丙烯基，2-丙烯基，烯丙基，1-烯环丙基，2-烯环丙基，等等)，丁烯基(1-丁烯基，1-烯-2-丁基，2-甲基-1-丙基，2-烯-1-丁基，2-烯-2-丁基，1，3-二烯-1-丁基，1，3-二烯-2-丁基，1-烯-1-环丁基，1-烯-3-环丁基，1，3-二烯-环丁基，等等)，以及其他类似的不饱和烷基长链。

“炔基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指含有至少一个碳-碳三键的不饱和直链，支链或单键环的取代基。具体例子有但不限于，乙炔基，丙炔基(1-丙炔基，2-炔-1-丙炔基，等等)，丁炔基(1-丁炔基，1-炔-3-丁基，3-炔-1-丁基，等等)，以及其他类似的不饱和烷基长链。

“烷氧基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基-O-R，其中 R 代表烷基或取代烷基。

“烷氧羰基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基-C(O)O-R，其中 R 代表烷基或取代烷基。

“烷氨基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基-NHR 或-NR₂，其中 R 代表烷基或取代烷基。

“酰基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基- $C(O)R$ ，其中 R 代表氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂链烷基，取代杂链烷基，杂芳烷基，或取代杂芳烷基(定义见下)。有代表性的例子有，但不限于甲酸基，乙酰基，环己基羰基，环己基甲基羰基，苯(甲)酰，苄基碳酰，以及类似的取代基。“酰氧基羰基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基- $C(O)-O-C(O)-R$ ，其中 R 代表氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂链烷基，取代杂链烷基，杂芳烷基，或取代杂芳烷基。

“芳基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个单价的芳香碳氢化合物基团。芳基可以通过去除相对应的芳香环的一个氢而得到。有代表性的取代基可以通过去除以下芳香基团的一个氢而得到，但不限于，醋蒽烯，蒾(蔡嵌戊烷)，醋菲烯，蒽，甘菊环，苯，柯啉，蒾，萤蒽，芴，并六苯，己芬，己搭烯，不对称引达省，对称引达省，茛满，茛，蔡，并八苯，辛搭烯，辛芬，卵苯，2,4-戊二烯，并五苯，戊搭烯，戊芬，茺，非那烯，菲，茺，七曜烯，茺，吡蒽，玉红省，三亚苯，三亚蔡，及类似化合物。在一些具体表达中，芳基链长有 6 到 20 个碳原子。在另一些具体表达中，芳基链长有 6 到 15 个碳原子。还有一些具体表达中，芳基链长有 6 到 10 个碳原子。

“芳烷基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个有芳香取代基团的烷基。有代表性的取代基有，但不限于，苯甲基，2-苯-1-乙基，2-苯-1-亚乙基，蔡甲基，2-蔡-1-乙基，2-蔡-1-亚乙基，蔡并苯甲基，2-蔡并-1-苯乙基，及类似取代基。当具体的烷基确定时，以下术语：芳代单键烷基，芳烯基，芳炔基会被使用。在一些具体表达中，芳烷基链长有 6 到 30 个碳原子。举例来说，芳烷基中烷基部分(单键烷基，烯基，或炔基)占 1 到 10 个碳原子而芳基占 6 到 20 个碳原子。在另一些具体表达中，芳基链长有 6 到 20 个碳原子。例如，芳烷基中烷基部分(单键烷基，烯基，或炔基)占 1 到 8 个碳原子而芳基占 6 到 20 个碳原子。还有一些具体表达中，芳基链长有 6 到 12 个碳原子。例如，芳烷基中烷基部分(单键烷基，烯基，或炔基)占 1 到 5 个碳原子而芳基占 6 到 10 个碳原子。

“芳氧基羰基”，做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个自由基- $C(O)-O-R^{32}$ ，其中 R^{32} 代表芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳基，取代杂芳基，杂芳烷基，或取代杂芳烷基。

“环烷基”或“碳环基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个饱和或不饱和的成环烷基。当饱和度确定的时候，会使用以下术语：单键环烷基，环烯基，或环炔基。具体例子有，但不限于，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，和类似取代基。在一些具体表达中，环烷基链长有 3 到 10 个碳原子。在另一些具体表达中，环烷基链长有 3 到 7 个碳原子。

“环烷代烷基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个含有一个或多个环烷取代基的不成环的烷基。

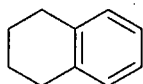
“杂环烷基”或“杂环基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指一个饱和或不饱和的成环烷基。经常使用的杂原子有，但不限于：氮，磷，氧，硫，

硅等。当饱和度确定的时候，会使用以下术语：单键杂环烷基，杂环烯基。具体例子有但不限于环氧化物，环氮化物，环硫化物，咪唑，吗啉，哌嗪，哌啶，吡啶烷，吡咯啉，奎宁环和类似取代基。在一些具体表达中，杂环基链长有 3 到 10 个碳原子。在另一些具体表达中，杂环基链长有 5 到 7 个碳原子。

杂环基可能连接在一个杂原子上，例如一个链长 1 到 6 个碳的烷基接在氮上。具体例子包括：氮代甲基咪唑基，氮代甲基吗啉基，氮代甲基基，氮代甲基基，氮代甲基基，氮代甲基吡咯烷基。

“杂环基烷基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指含有一个或多个杂环取代基的不成环的烷基。经常是烷基的链末或 sp^3 碳原子被一个杂环基取代所形成。

“稠茛基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分，都是指多元环的系统，如下：



“杂烷基”，“单键杂烷基”，“杂烯基”，和“杂炔基”单独做为术语来用或取代基的一部分，都是指一个含有杂原子或杂原子基团的烷基链，单键烷基链，烯基链，炔基链。有代表性的取代基有，但不限于 O, S, N,

Si, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- 及类似基团或组合。杂原子或杂原子基团可以在连接在链中的烷基，烯基，或炔基。经常出现的杂原子基团有，但不限于 -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR³⁵R³⁶-,

=N-N=, -N=N-, -N=N-NR³⁷R³⁸, -PR³⁹-, -P(O)₂-, -POR⁴⁰-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁴¹R⁴²- 及其类似基团，其中 R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ 和 R⁴² 各自任选以下一种：氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，环烷基，取代环烷基，杂环烷基，取代杂环烷基，杂芳基，取代杂芳基，杂芳烷基，和取代杂芳烷基。

“杂芳基”单独做为术语来用或取代基的一部分，都是指一个含有杂原子或杂原子基团的芳香基团中的一个氢原子被去掉而形成的取代基。经常出现的杂芳基基团有，但不限于吡啶，β-吡啶，苯并二氢吡喃，苯并吡喃，噌啉，呋喃，咪唑，吡啶，吡啶，二氢吡啶，中氮茛，异苯并呋喃，异苯并吡喃，异吡啶，异氮(杂)茛，异吡啶，异哇啉，异噻唑，异噁唑，蔡啶，噁二唑，噁唑，蔡嵌间二氮(杂)苯，菲啶，邻菲啶，吩嗪，酞嗪，蝶啶，嘌呤，吡喃，吡嗪，吡啶，哒嗪，吡啶，嘧啶，吡咯，吡啶，喹啉，喹啉，喹诺里西啶，喹啶，四氮唑，噻二唑，噻唑，噻吩，三氮唑，氧杂蒽及类似化合物。在一些具体表达中，杂芳基有 5 到 20 个成环原子。在另一些具体表达中，杂芳基有 5 到 10 个成环原子。实例包括由呋喃，噻吩，吡咯，噻吩，呋喃，苯并咪唑，吡啶，吡啶，喹啉，咪唑，恶唑，异恶唑和吡嗪衍生的取代基。

“杂芳烷基”单独做为术语来用或取代基的一部分，都是指一个不成环的烷基基团中的一个氢原子，通常连在链末或 sp^3 碳原子上，被一个杂芳基取代。当烷基部分确定的时候，会使用以下术语：杂芳单键烷基，杂芳烯基，以及杂芳炔基。在一些具体表达中，全链有 6 到 21 个重原子。例如，单基烷基，烯基或炔基部分链长 1 到 6 个

碳，杂芳基部分有 5 至 15 个原子。在另一些具体表达中，杂芳烷基含有 6 到 13 个原子。例如，单基烷基，烯基或炔基部分链长 1 到 3 个碳，杂芳基部分有 5 至 10 个原子。

“牵连”指不刻意卷入或有因果的联系。

“调节”是指调整，改变，使多样化。在这里使用时，钙离子通道调节包括拮抗，阻滞，刺激，或局部拮抗或阻滞。也就是说，在本专利中的化合物可以用作钙离子通道的拮抗剂，阻滞剂，刺激剂或局部拮抗剂或局部阻滞剂。

“母系芳香环系统”是指一个含有共轭 π 电子的不饱和(多)环系统。特别指出是芳香母环系统包括稠合环系统。稠合环系统是指一或多个芳香环或者一或多个饱和或不饱和环。例如，茚，茚满，茚，茛等。由代表性的总芳香环系统有，但不限于醋蒎烯，茛(萘嵌戊烷)，醋菲烯，蒽，甘菊环，苯，柯啉，蒽，萤蒽，茛，并六苯，己芬，己搭烯，不对称引达省，对称引达省，茚满，茚，萘，并八苯，辛搭烯，辛芬，卵苯，2, 4-戊二烯，并五苯，戊搭烯，戊芬，茛，非那烯，菲，茛，七曜烯，茛，吡蒽，玉红省，三亚苯，三亚萘，及类似化合物。

“母系杂芳环系统”指一个总芳香环系统中一或多个碳(及其所带氢)被相同或不同的杂原子取代。经常出现的杂原子有，但不限于 N, P, O, S, Si 等。特别指出是母系杂芳环系统包括稠合环系统。稠合环系统是指一或多个芳香环或者一或多个饱和或不饱和环。例如，苯并二氧六环，苯并呋喃，苯并二氢吡喃，苯并吡喃，吲哚，二氢吡喃，氧杂蒽等。有代表性的母系杂芳环系统有但不限于砷杂吲哚，吡喃， β -吡喃，苯并二氢吡喃，苯并吡喃，噌啉，呋喃，咪唑，吲哚，吲哚，二氢吡喃，中氮茛，异苯并呋喃，异苯并吡喃，异吲哚，异氮(杂)茛，异吲哚啉，异哇啉，异噻唑，异噻唑，萘啉，噻二唑，噻唑，萘嵌间二氮(杂)苯，菲啉，邻菲啉，吩嗪，酞嗪，蝶啉，嘌呤，吡喃，吡嗪，吡唑，哒嗪，吡啶，嘧啶，吡咯，吡啶，喹啉，喹啉，喹诺里西啉，喹啉，四氮唑，噻二唑，噻唑，噻吩，三氮唑，氧杂蒽及类似化合物。

“患者”(接受治疗的)病人或患者，包括哺乳动物，例如人类。

“预防”，在动词和名词时都是指降低得病或失调的风险(即至少造成这种疾病的临床症状之一不继续恶化，即使患者可能已接触到或已患疾病，但还没有检验出或显示出疾病症状)。

“保护基”指的是，一个外来分子基团连接到分子中的一个或多个活性官能团，用于减少或防止此活性官能团的反应活性。保护基的例子中可以从以下文献中找到: Green 等., “在有机化学中的保护基”, (Wiley, 2nd ed. 1991) and Harrison 等., “有机合成方法汇编”, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)。代表性的氨基保护基包括，但不限于酰基，乙酰基，三氟乙酰基，苄基，苄氧羰基(CBZ)，叔丁氧羰基(Boc)，三甲基硅基(TMS)，2-三乙基硅基-乙烷磺酰基(SES)，三苯甲氧基和取代三苯甲氧基，烯丙氧羰基，9-苄基氧羰基(FMOC)，硝代 3,4-二甲氧苯甲氧羰基(NVOC)等。代表性的羟基保护基包括，但不仅限于，基团使羟基酰化或烷基化。例如，苯甲醚和三苯甲基醚，以及烷基醚，四氢吡喃醚，三烷基硅醚和烯丙基醚。

“盐”指一个化合物的盐具有与其本身同样所需的药理活性。这样的盐有：

(1) 加酸盐, 由加盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸等无机酸形成; 或加有机酸形成, 如乙酸, 丙酸, 己酸, 环戊烷丙酸, 羟基乙酸, 丙酮酸, 乳酸, 丙二酸, 丁二酸, 苹果酸, 马来酸, 富马酸, 酒石酸, 柠檬酸, 苯甲酸, 3-(4-羟基苯甲酰) 苯甲酸, 肉桂酸, 扁桃酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 1,2-乙烷二磺酸, 2-羟乙基磺酸, 苯磺酸, 4-氯苯磺酸, 二萘磺酸, 4-对甲苯磺酸, 樟脑磺酸, 4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸, 葡庚糖酸, 3-苯基丙酸, 三甲基乙酸, 叔丁基乙酸, 十二烷基硫酸, 葡萄糖酸, 谷氨酸, 羟基萘酸, 水杨酸, 硬脂酸, 己二烯二酸等; 或者(2) 化合物的酸性质子被金属离子所取代而形成的盐, 如碱金属离子, 一碱土离子, 或铝离子; 或者与有机碱作用而形成的盐, 如乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, N-甲基葡糖胺等。

“前体药物”或“软性药物”指一个药理活性化合物的前体化合物。此前体化合物本身可能有也可能没有药理活性。但在给药于患者体内后, 此前体化合物可通过代谢或其他方式被转换成有药理活性的药物化合物或药物本身。例如, 前体药物或软性药物是一个药物的酯或醚。不少前体药物已经被不同的制药公司发现并合成。参考详文请见: Bundgaard, H. 和 Moss, J., 医药学杂志 78: 122-126 (1989)。因此, 一个在业内具普通技能的人就可知道如何利用常用的有机合成技术准备这些前体, 前体药物或软性药物。

“取代”, 当用来修改指定的基团或自由基时, 是指一个或多个指定的基团或自由基相互独立的被相同或不同的取代基所取代。可以在指定的基团或自由基中取代饱和碳原子的取代基有, 但不仅限于 $-R^a$ 、卤素、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^-$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, 其中 R^a 是选自一下基团: 烷基, 环烷基, 杂烷基, 杂烷环基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基和杂芳烷基; 每个 R^b 独立选自氢原子或 R^a ; 每个 R^c 独立选自 R^b 或两个 R^c 和氮原子一起形成 4, 5, 6 或 7 元杂环烷基。杂环烷基可能包括 1 至 4 个相同的或不同的杂原子: 氧, 氮和硫。举个具体事例, $-NR^cR^c$ 包括: 氨基, 氨烷基, N-吡咯烷基和 N-吗啉基。

同样, 可以在指定的基团或自由基中取代不饱和碳原子的取代基有, 但不仅限于: $-R^a$, 卤, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 三卤甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, 其中 R^a , R^b 和 R^c 如前所定义。

可以在杂烷基和杂烷环基中取代氮原子的取代基有,但不仅限于: $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 三卤甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(S)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, 其中 R^a , R^b 和 R^c 如前所定义。

可以取代其他原子或基团的取代基在业内是一般常识,不做特殊说明。

取代基中可以含有取代基(例子见上)。

疾病或失调的“处理”或“治疗”,在一些具体表达中,指减轻或预防疾病或失调(即抑制或减轻疾病的发展或至少在其临床症状之一)。在其他具体表达中,处理或治疗是指改善至少一个机体指标,也许患者并不察觉。还有一些具体表达中,处理或治疗是指从身体(例如,一个明显的症状稳定)或者生理(例如,一个物理参数稳定)方面下手抑制疾病或失调,又或两者兼而有之。还有一些具体表达中,处理或治疗是指延缓疾病或失调的发生。

“治疗有效剂量”是指给患者使用药物的数量足以在治疗中影响对这类疾病的治疗。治疗有效剂量由以下因素决定:药物,疾病,患病的严重程度和患者的年龄,体重等等。

“载体”是指给患者使用药物时药物的稀释剂,辅药,赋形剂,或药物的载体。

如下术语:“本发明中的一个化合物”,“本发明的化合物”,“本发明的多个化合物”,或“所描述的或目前的化合物”是指分子结构式(I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII)中的一个或多个的化合物,包括[3-[2-甲氧基-4-[(2-甲基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特), (5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)和/或其任何亚类的分子结构式,包括内外消旋混合物,对映体,非对映体,互变(异构)体,以及其他异构体。

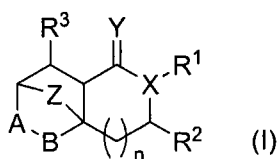
这些化合物与药学上可接受的配方或药物组合物,是有益于治疗或减轻疾病,失调,或病症,包括,但不仅限于,急性疼痛,慢性疼痛,神经痛,或炎症性疼痛,关节炎,偏头痛,集束头痛,三叉神经痛神经痛,带状疱疹后神经痛,一般神经痛,癫痫或癫痫病,神经退行性疾病,心理疾病如焦虑和抑郁症,肌强直,心律失常,运动失调,神经内分泌失调,共济失调,多发性硬化症,肠易激综合症,大小便失禁,内脏疼痛,骨关节炎疼痛,神经痛,糖尿病神经病变,神经根性痛,坐骨神经痛,腰痛,头部和颈部疼痛,严重或顽固性疼痛,伤害性疼痛,突破疼痛,术后疼痛,或癌症疼痛。

T型钙离子通道阻滞剂也是有益于治疗睡眠失调,情绪失调,抑郁症,偏头痛,神经兴奋性疾病,高血压,中风,心血管疾病,高醛固酮血症,早产,小便失禁,脑老化,或神经变性有关的疾病如阿尔茨海默氏病。见参考专利 WO 01/02561; WO 00/02455; JP11035483; 和文献 Chemin 生理学杂志, 540, 3-14,

(2002)。此外，T 型钙离子通道在胰岛 β 细胞分泌胰岛素过程中发挥重要作用。因此，T 型钙离子通道受体阻滞剂可能是有益于低胰岛素血症和高胰岛素血症的治疗以及 1 型和 2 型糖尿病以及微血管和大血管病变与糖尿病有关的疾病治疗和/或预防。见参考文献 Bhattacharjee 内分泌, 138, 3735-40, (1997), and WO 00/15845. T 型钙离子通道阻滞剂也可以在癌症的治疗作用。见参考专利 WO 00/59882 和 WO 2001019845。

本发明涉及的化合物和及其使用

一方面，本发明涉及的化合物是由分子结构式(I)表示的多元环化合物，或其对映体，非对映体，及制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和前体药物，



其中 A-B 是 CHR^4CHR^5 或 $\text{CR}^4=\text{CR}^5$;

X 是 CR^6 或 N;

Y 是 O, NR^7 , 或 S;

Z 是 O, NR^9 , S, 或 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

n 等于 0 或 1;

R^1 是氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳基，取代杂芳基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基或取代杂烷基;

R^2 是氢原子，酰基，取代酰基，烷氧羰基，取代烷氧羰基，芳氧羰基，取代芳氧羰基， $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳基，取代杂芳基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基或取代杂烷基;

R^3 是氢原子，酰基，取代酰基，烷氧羰基，取代烷氧羰基，芳氧羰基，取代芳氧羰基， $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳基，取代杂芳基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基或取代杂烷基;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}$, 和 R^{12} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，或取代芳烷基;

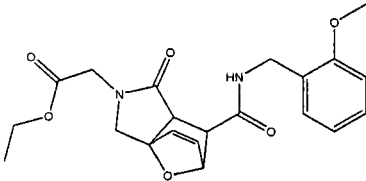
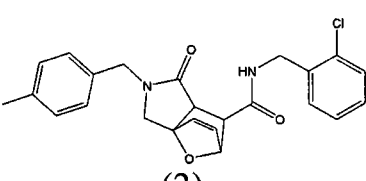
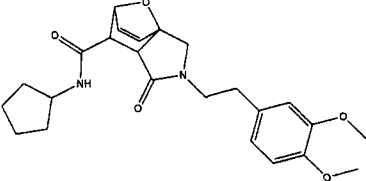
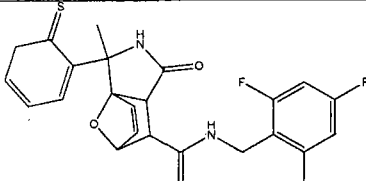
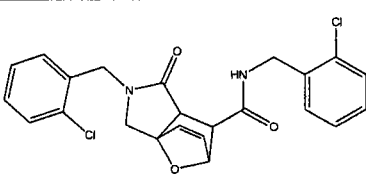
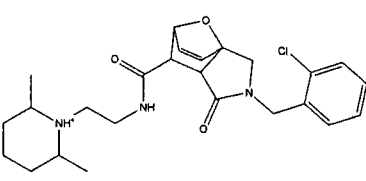
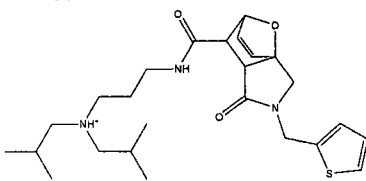
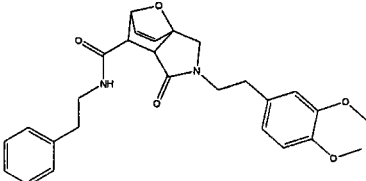
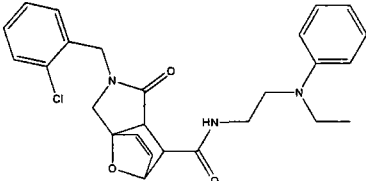
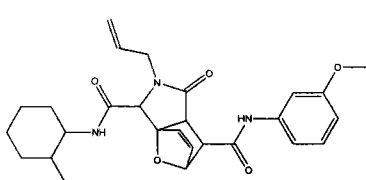
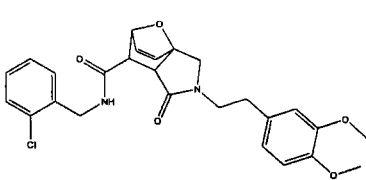
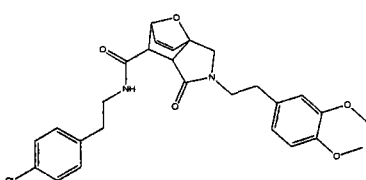
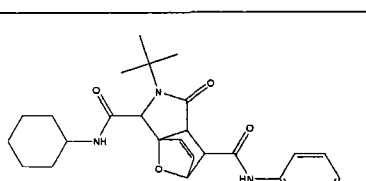
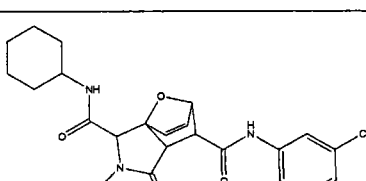
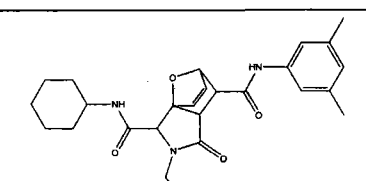
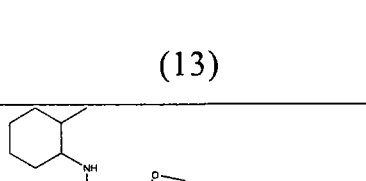
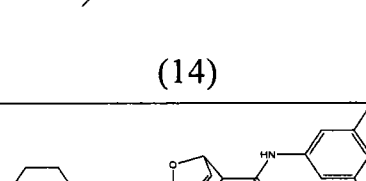
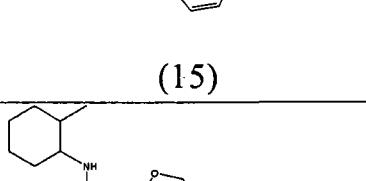
R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基或取代杂烷基，或者 R^{15} 和 R^{16} 与其相连的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环，只要 R^{15} 和 R^{16} 不同时是氢原子即可;

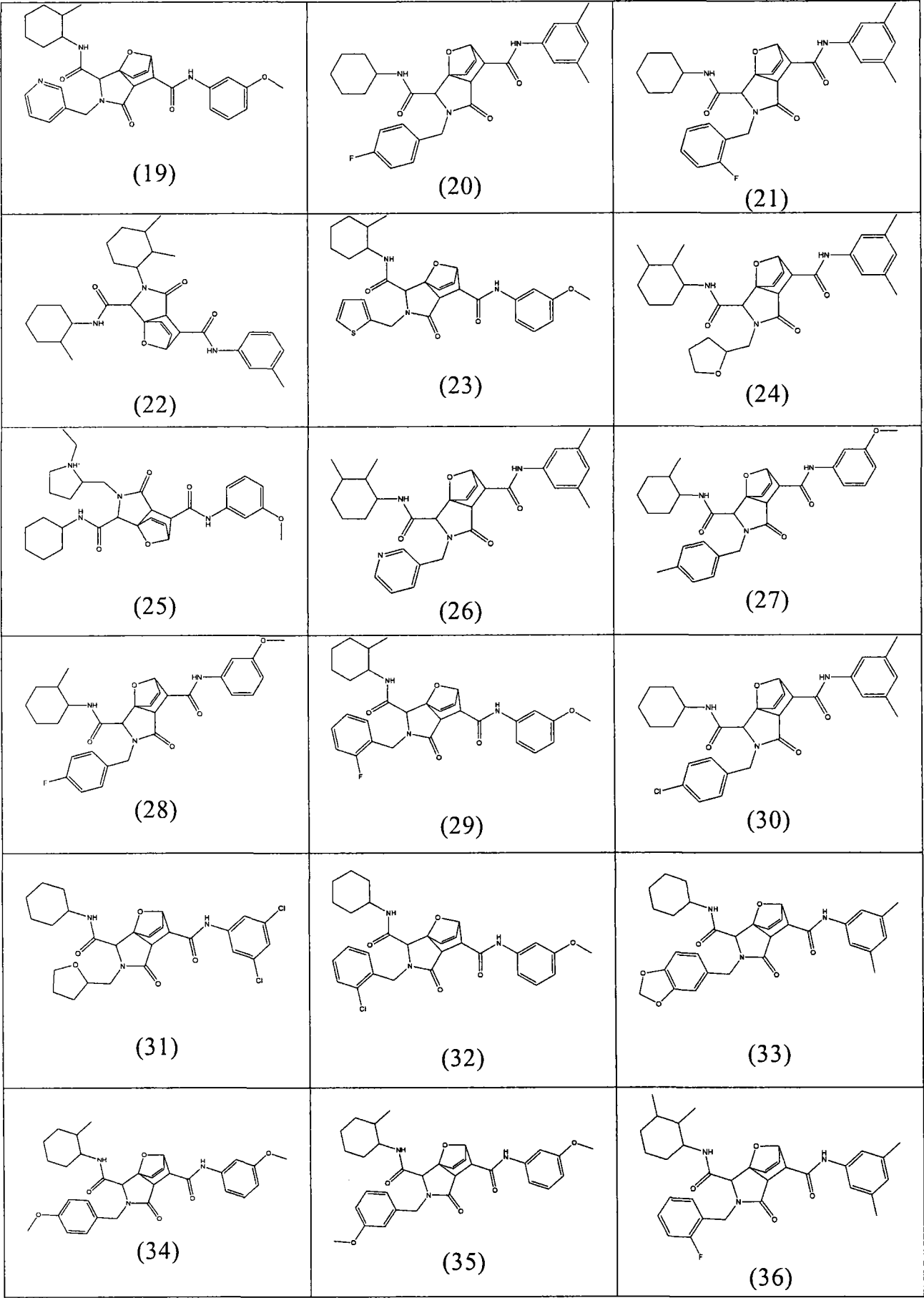
R^{17} 和 R^{18} 各自独立选自氢原子，烷基，取代烷基，芳基，取代芳基，芳烷基，取代芳烷基，杂芳烷基，取代杂芳烷基，杂烷基或取代杂烷基或者 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环;

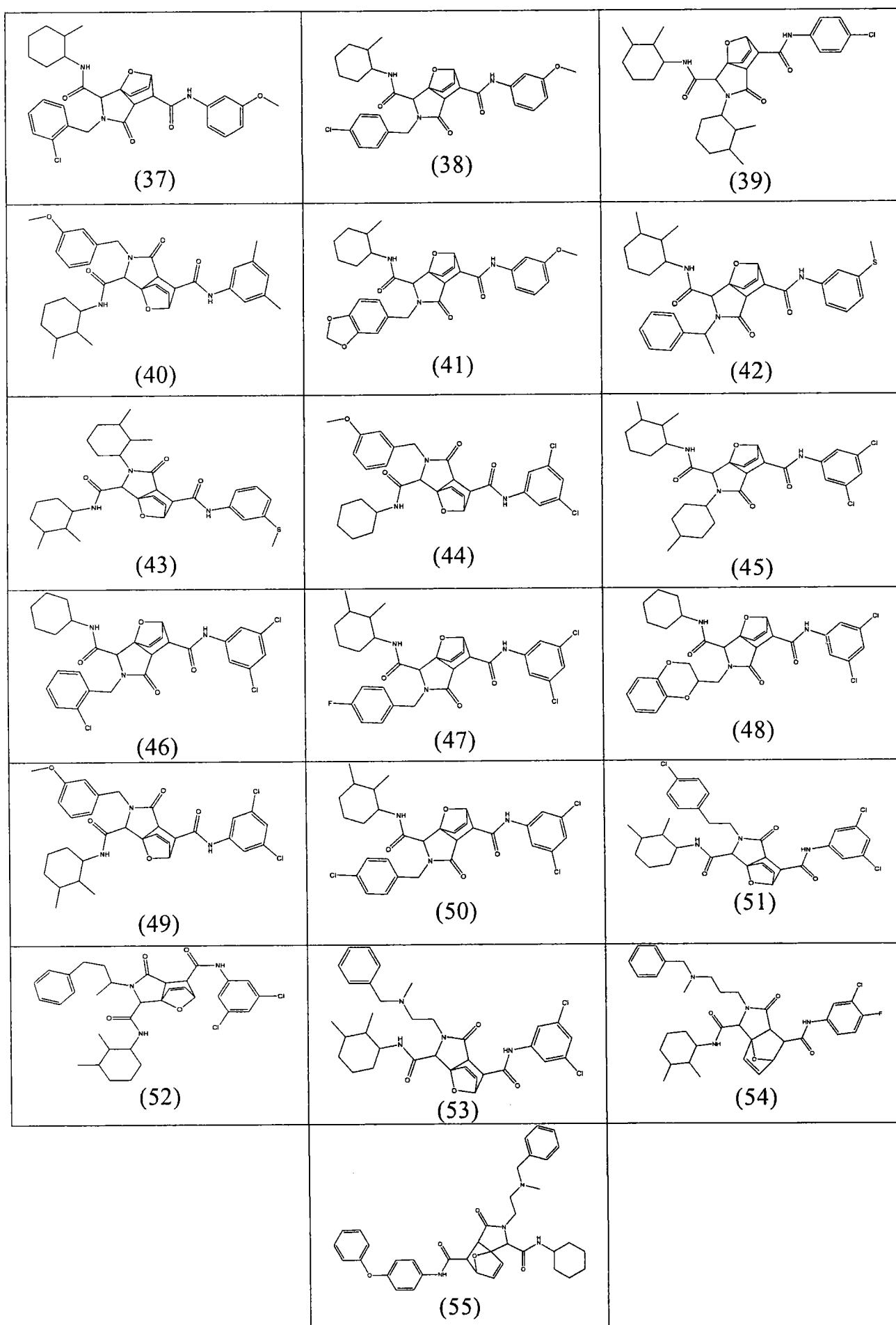
条件是: (a) R^{15} 和 R^{16} 不同时是氢; (b) 至少 R^1, R^2 和 R^3 中的一个不是氢原子; 以及 (c) 上述分子结构式(I)不包括表 1 中所列的化合物。

一些代表分子结构式(I)的化合物, 作为例子, 在表1中列出。下面例子的阐述是为了使本文所述的发明可以更充分地被了解。应该认识到, 这些例子只供参考, 并非作为限制本发明以任何方式解释说明的目的。下列化合物可以很容易地通过文献中的技术合成或随时使用商业来源获得。

表 1

 (1)	 (2)	 (3)
 (4)	 (5)	 (6)
 (7)	 (8)	 (9)
 (10)	 (11)	 (12)
 (13)	 (14)	 (15)
 (16)	 (17)	 (18)





或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和/或前体药物。

上述所列的化合物也可以用其化学名称为代表如下：

- (1) [6-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-3-基]醋酸乙酯；
- (2) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺；
- (3) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基] 4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-环戊酰胺；
- (4) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2,4,6-三氟苄酰胺；
- (5) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺；
- (6) 1-(2-{[3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羰基]氨基}乙基) 2,6-二甲基哌啶；
- (7) 二异丁基-{3-[(4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羰基)氨基]丙基}铵；
- (8) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸苯乙酰胺；
- (9) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 [2-(乙基苯基氨基)乙基]酰胺；
- (10) 3-烯丙基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)胺基] 2-[(2-甲基环己基)酰胺]；
- (11) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸-2-氯苄酰胺；
- (12) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸[2-(4-氯苄基)乙基]酰胺；
- (13) 3-叔丁基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸-2-环己酰胺 6-[(3-甲硫基苯基)酰胺]；
- (14) 4-羰基-3-丙基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基)酰胺]；
- (15) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基)酰胺]；
- (16) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-[(2-甲基环己基)酰胺]；
- (17) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基)酰胺]；

- (18) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (19) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (20) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺];
- (21) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺];
- (22) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2-甲基环己基) 酰胺] 6-间甲苯基酰胺;
- (23) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (24) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-[(3,5-二甲基苄基) 酰胺];
- (25) 2-[2-环己基氨基甲酰-6-(3-甲氧基苄基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-3-基甲基]-1-乙基吡咯烷;
- (26) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺];
- (27) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (28) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (29) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-[(2-甲基环己基) 酰胺];
- (30) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二甲基苄基) 酰胺];
- (31) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺];
- (32) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己基酰胺 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺];
- (33) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苄基) 酰胺];
- (34) 3-(4-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (35) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);

- (36) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺) ;
- (37) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺) ;
- (38) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺) ;
- (39) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(4-氯苄基) 酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (40) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺) ;
- (41) 3-苯并-1,3- 二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6 羧酸 6- [(3-甲氧基苄基) 酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺) ;
- (42) 3-(1-苯乙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 6-(3-甲硫基苄基酰胺) ;
- (43) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 6-(3-甲硫基苄基酰胺) ;
- (44) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-(2,3-二氯苄基酰胺) ;
- (45) 3-(4-甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (46) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺];
- (47) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (48) 3-(2,3-二氢苯并[1,4] 二噁英-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] ;
- (49) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (50) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (51) 3-[2-(4-氟苄基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (52) 3-(1-甲基-3-苄基-丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;
- (53) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸

-8-烯-2,6-二羧酸 2- [(3,5-二氯苯基) 酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺) ;

(54) 3-[3-(苄基甲基氨基) 丙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6- [(3-氯-4-氟苯基) 酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺) ;

(55) 3-[2-(苄基甲基氨基) 乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2- 环己酰胺 6-[(4-苯氧基苯基) 酰胺] ;

在分子结构式(I)的一个具体实例中, 当 R^3 为-CONR¹⁷R¹⁸ 和 R^2 是氢或-CONR¹⁵R¹⁶ 时, R^1 不是烷基, 取代烷基, 芳基烷, 取代芳基烷, 杂芳烷基或杂环基烷基。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^3 是-CONR¹⁷R¹⁸, R^{17} 是氢, R^{18} 是取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 杂烷基或取代芳基; 或者 R^2 是氢或 CONR¹⁵R¹⁶, R^{15} 是氢, R^{16} 是环烷基或取代环烷基, R^1 不是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基或杂环基烷基。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, 至少 R^1 , R^2 和 R^3 其中的两个不是氢。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, n 等于 0。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 CR⁴=CR⁵, n 等于 0。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, n 等于 1。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 CR⁴=CR⁵, n 等于 1。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^1 和 R^3 不是氢。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, 以及 R^1 和 R^3 不是氢。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^3 是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 或芳氧基羰基; 和 R^2 是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧基羰基, 或芳氧基羰基。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^3 是-CONR¹⁷R¹⁸, 和 R^2 是氢或 CONR¹⁵R¹⁶。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, R^3 是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; 和 R^2 是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基。

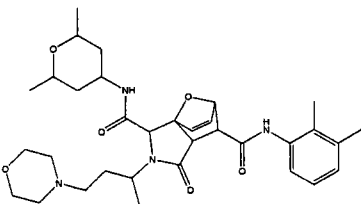
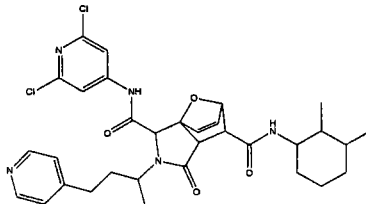
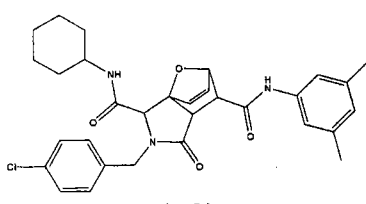
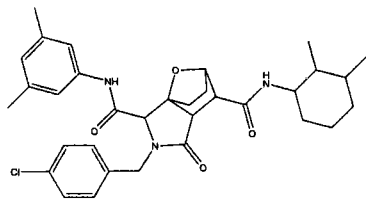
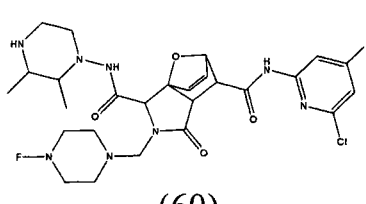
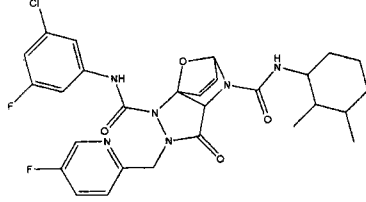
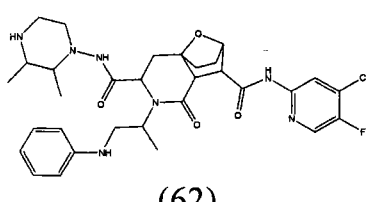
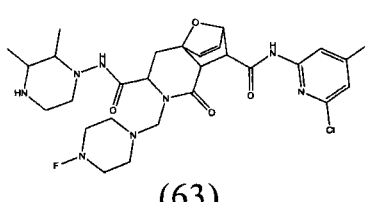
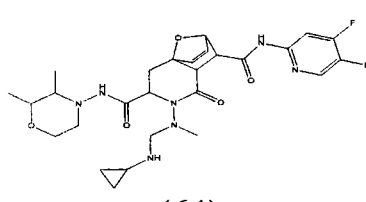
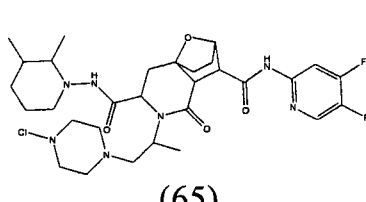
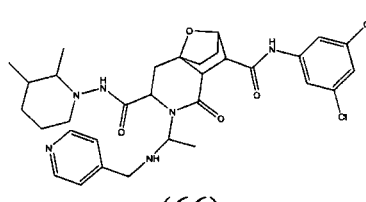
在分子结构式(I)的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, R^3 是-CONR¹⁷R¹⁸, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; R^2 是氢, -CONR¹⁵R¹⁶, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 或取代烷氧羰基; 和 R^1 不是氢。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^4 和 R^5 是氢, 烷基或芳基。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^4 和 R^5 都是氢。

在分子结构式(I)的一个具体实例中, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^5 各自独立选自氢, 烷基, 芳基或芳烷基。

在本发明的一个具体实例中, 所述结构式(I)的化合物选自:

	 (56)	 (57)
 (58)	 (59)	 (60)
 (61)	 (62)	 (63)
 (64)	 (65)	 (66)

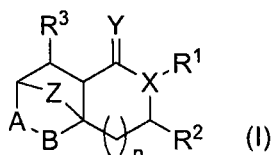
或其在制药上可接受的盐, 溶剂化物, 酯, 和/或前体药物。

上述化合物也可用其名字来表示:

- (56) 3-(1-甲基-3-吗啉-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯四氢吡喃-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基苯基) 酰胺]。
- (57) 3-(1-甲基-3-嘧啶-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯嘧啶-4-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (58) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基) 酰胺]。
- (59) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3,5-二氯苄基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (60) 3-(4-氟哌嗪-1-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-

- 烯-2,6-二羧酸 6-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (61) 3-(5-氟嘧啶-2-基甲基) -4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-5-氟苯基) 酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺]。
- (62) 4-(1-甲基-2-苯胺乙基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4-氯-5-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]。
- (63) 4-(4-氟哌嗪-1-基甲基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]
- (64) 4-(环丙胺甲基-甲基-氨基) -5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基吗啉-4-基) 酰胺]
- (65) 4-[2-(4-氯哌嗪-1-基) -1-甲基-乙基]-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]
- (66) 5-羰基-4-{1-[(嘧啶-4-基甲基) 氨基]- 乙基}-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基) 酰胺]

在另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 它含有结构如式(I) 的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物:



其中 A-B 是 CHR^4CHR^5 或 $\text{CR}^4=\text{CR}^5$;

X 是 CR^6 或 N;

Y 是 O, NR^7 , 或 S;

Z 是 O, NR^9 , S, 或 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

n 等于 0 或 1;

R^1 是氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^2 是氢原子, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^3 是氢原子, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, 和 R^{12} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 或取代芳烷基;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{15} 和 R^{16} 不同时是氢原子即可;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基又或者 R^{17} 和 R^{18} , 与其连接的氮原子一起形成一个 4, 5, 6 或 7 元的杂环烷环, 只要 R^{17} 和 R^{18} 不同时是氢原子即可;

前提是: 至少 R^1, R^2 和 R^3 其中一个不是氢; 和药学上可接受的载体。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X是氮, Y是氧, Z是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$, n 等于 0, 以及 R^3 和 R^1 不同时是氢。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, 以及 n 等于 1。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 1。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基以及 R^2 是氢, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基或 取代烷氧羰基。

在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, 和 R^2 是氢或 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 。

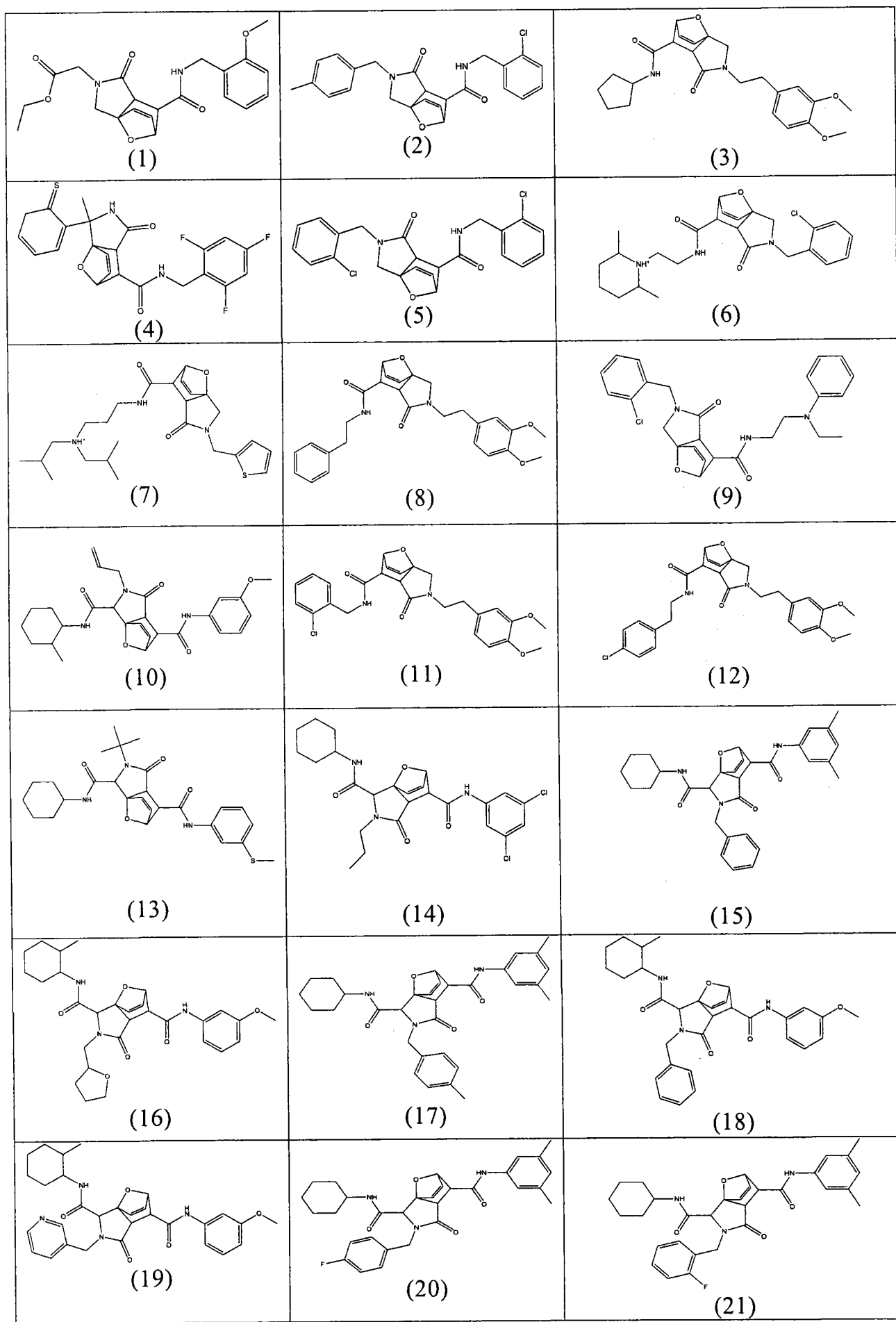
在所述药物组合物的一个具体实例中, 中 X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, R^2 是氢或 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 R^{15} 是氢。

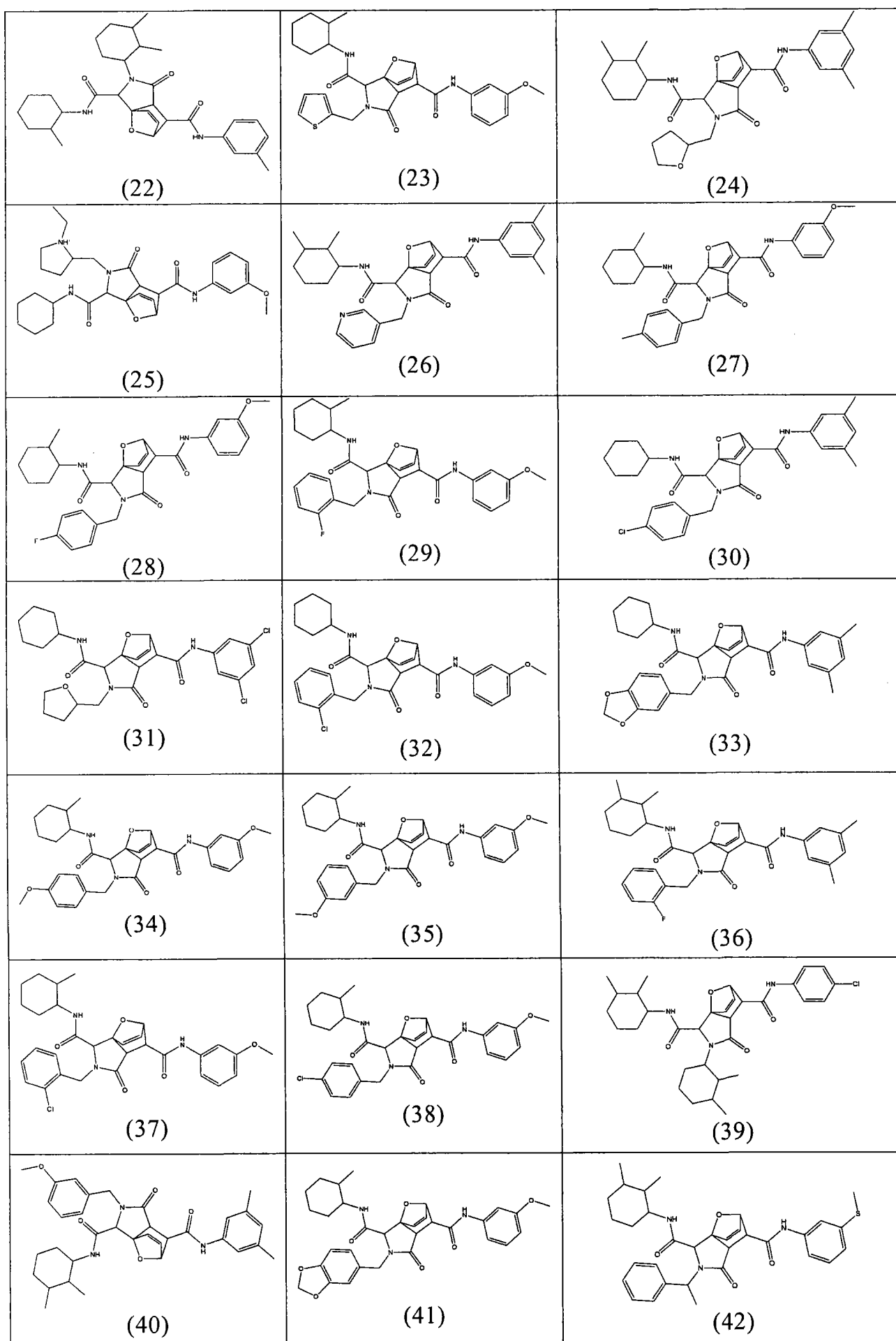
在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONHR}^{18}$, 和 R^2 是氢或 $-\text{CONHR}^{16}$ 和 R^1 不是氢。

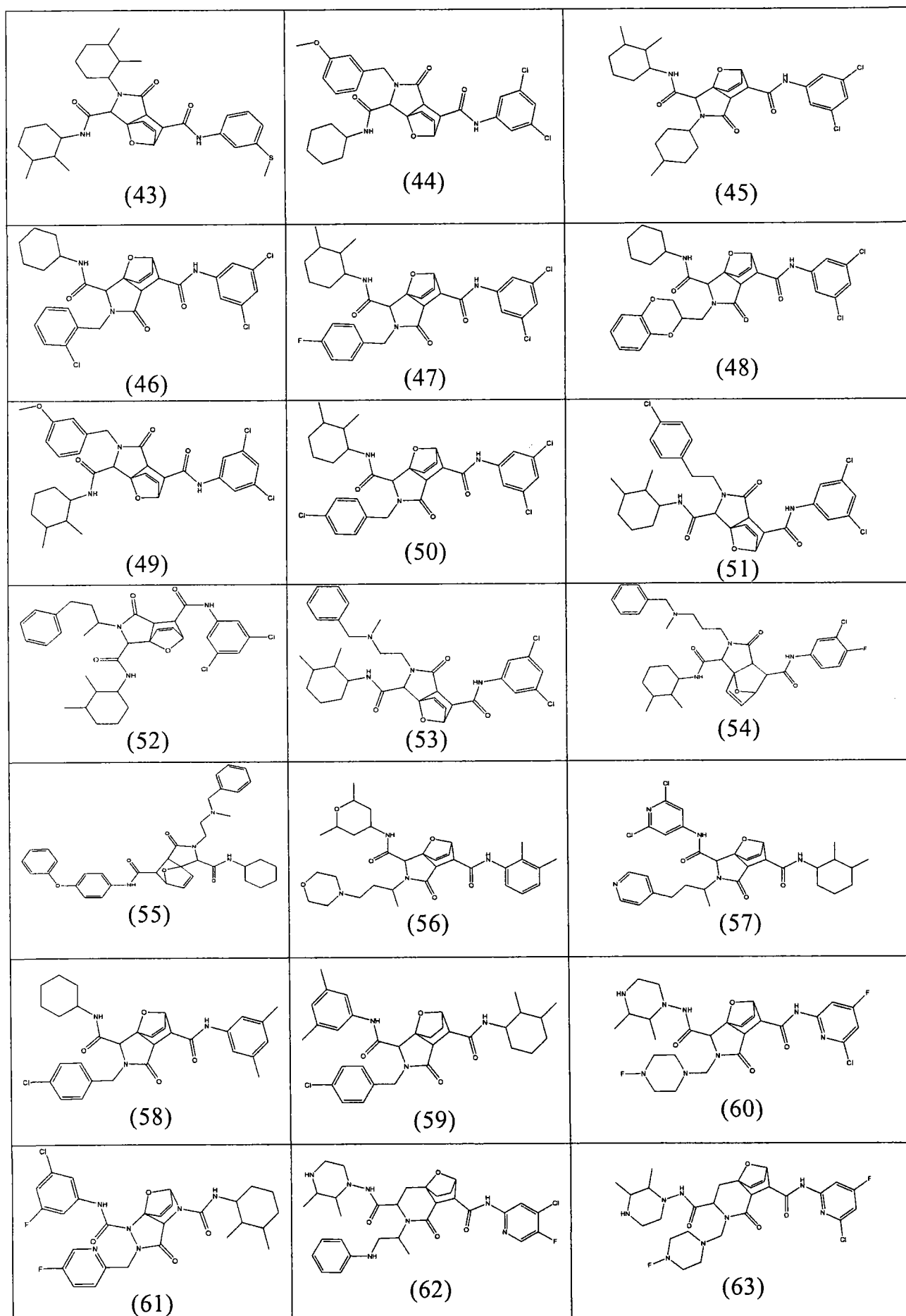
在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$ 以及 n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONHR}^{18}$, 和 R^2 是氢或 $-\text{CONHR}^{16}$ 和 R^1 是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基或杂环基烷基。

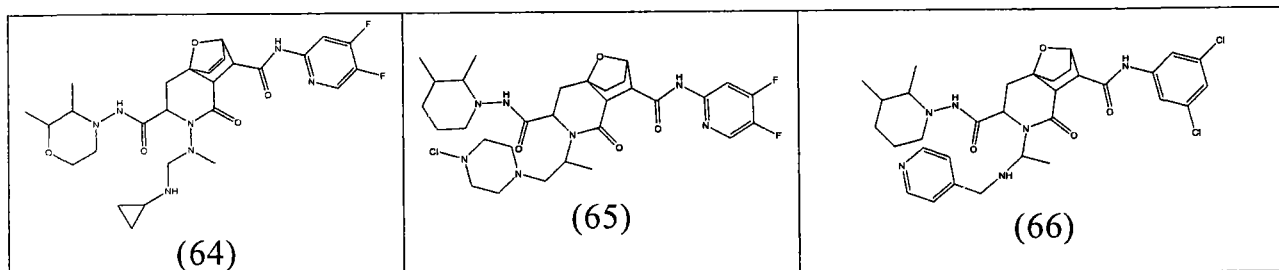
在所述药物组合物的一个具体实例中, X 是氮, Y 是氧, Z 是氧, A-B 是 $-CR^4=CR^5-$, n 等于 0, R^3 是 $-\text{CONHR}^{18}$, 其中 R^{17} 是取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 杂烷基, 取代芳基, 和 R^2 是氢或 $-\text{CONHR}^{16}$, 其中 R^{16} 是环烷基或取代环烷基, 以及 R^1 是烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂环基烷基, 或取代杂环基烷基。

在所述药物组合物的一个实例中, 所述结构式(I)的化合物选自下列化合物、其盐、溶剂化物、酯和/或前药:









或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或前体药物。

上述化合物还可以命名为：

- (1) [6-(2-甲氧基-苄基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-3-基]醋酸乙酯；
- (2) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺；
- (3) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-环戊酰胺；
- (4) 4-羰基-3-噁吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2,4,6-三氟苄酰胺；
- (5) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 2-氯苄酰胺；
- (6) 1-(2-{[3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羰基]氨基}乙基)-2,6-二甲基哌啶；
- (7) 二异丁基-{3-[4-羰基-3-噁吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羰基]氨基}丙基}铵；
- (8) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸苯乙酰胺；
- (9) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸 [2-(乙基苯基氨基)-乙基]酰胺；
- (10) 3-烯丙基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)胺基]-2-[(2-甲基环己基)酰胺]；
- (11) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸-2-氯苄酰胺；
- (12) 3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸[2-(4-氯苄基)-乙基]酰胺；
- (13) 3-叔丁基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-6-羧酸-2-环己酰胺 6-[(3-甲硫基苯基)酰胺]；
- (14) 4-羰基-3-丙基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苄基)酰胺]；
- (15) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}]癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环

己酰胺 2- [(3,5-二氯苯基) 酰胺];

- (16) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (17) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-环己酰胺 2- [(3,5-二氯苯基) 酰胺];
- (18) 3-苄基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (19) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸-6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (20) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基) 酰胺] ;
- (21) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲氧基苯基) 酰胺];
- (22) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2-甲基环己基) 酰胺] 6-间甲苯基酰胺;
- (23) 4-羰基-3-噻吩-2-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6- [(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (24) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] 2- [(3,5-二甲基苯基) 酰胺];
- (25) 2-[2-环己基氨基甲酰 -6-(3-甲氧基苯基氨基甲酰)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-3-基甲基]-1-乙基吡咯烷;
- (26) 4-羰基-3-嘧啶-3-基甲基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基) 酰胺] ;
- (27) 3-(4-甲基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (28) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (29) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基) 酰胺] 2- [(2-甲基环己基) 酰胺];
- (30) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2- [(3,5-二甲基苯基) 酰胺];
- (31) 4-羰基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2- [(3,5-二氯苯基) 酰胺];
- (32) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己基酰胺 6- [(3-甲氧基苯基) 酰胺];
- (33) 3-苯并-1,3- 二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环

- [5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基)酰胺];
- (34) 3-(4-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (35) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (36) 3-(2-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺);
- (37) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (38) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (39) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(4-氯苄基)酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (40) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 2-(3,5-二甲基苯基酰胺);
- (41) 3-苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-羧酸 6-[(3-甲氧基苯基)酰胺] 2-(2-甲基环己酰胺);
- (42) 3-(1-苯乙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 6-(3-甲硫基苯基酰胺);
- (43) 3-(2,3-二甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺] 6-(3-甲硫基苯基酰胺);
- (44) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己基酰胺 2-(2,3-二氯苯基酰胺);
- (45) 3-(4-甲基环己基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (46) 3-(2-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺];
- (47) 3-(4-氟苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (48) 3-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺];
- (49) 3-(3-甲氧基苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);
- (50) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺);

- (51) 3-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)；
- (52) 3-(1-甲基-3-苯基-丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)；
- (53) 3-[2-(苄基甲基氨基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 6-(2,3-二甲基环己酰胺)；
- (54) 3-[3-(苄基甲基氨基)丙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-4-氟苯基)酰胺] 2-(2,3-二甲基环己酰胺)；
- (55) 3-[2-(苄基甲基氨基)乙基]-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-环己酰胺 6-[(4-苯氧基苯基)酰胺]；
- (56) 3-(1-甲基-3-吗啉-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯四氢吡喃-4-基)酰胺] 2-[(2,3-二甲基苯基)酰胺]；
- (57) 3-(1-甲基-3-嘧啶-4-基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(2,6-二氯嘧啶-4-基)酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺]；
- (58) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-环己酰胺 2-[(3,5-二甲基苯基)酰胺]；
- (59) 3-(4-氯苄基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3,5-二氯苯基)酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺]；
- (60) 3-(4-氟哌嗪-1-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基)酰胺] 2-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基)酰胺]；
- (61) 3-(5-氟嘧啶-2-基甲基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 6-[(3-氯-5-氟苯基)酰胺] 2-[(2,3-二甲基环己基)酰胺]；
- (62) 4-(1-甲基-2-苯胺乙基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基)酰胺]；
- (63) 4-(4-氟哌嗪-1-基甲基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(6-氯-4-氟嘧啶-2-基)酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基)酰胺]；
- (64) 4-(环丙胺甲基-甲基-氨基)-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一-9-烯-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基)酰胺] 3-[(2,3-二甲基吗啉-4-基)酰胺]；
- (65) 4-[2-(4-氯哌嗪-1-基)-1-甲基-乙基]-5-羰基-11-氧杂-4-氮杂-三环[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(4,5-二氟嘧啶-2-基)酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌嗪-1-基)酰胺]；
- (66) 5-羰基-4-{1-[(嘧啶-4-基甲基)氨基]-乙基}-11-氧杂-4-氮杂-三环

[6.2.1.0^{1,6}] 十一烷-3,7-二羧酸 7-[(3,5-二氯苯基) 酰胺] 3-[(2,3-二甲基哌啶-1-基) 酰胺]。

在所述药物组合物中的一个实例中，所述具有结构式(I)化合物是治疗有效剂量的。

在另一个方面，本发明提供了一个治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

其中所指的病症，失调或疾病是指癫痫，周围神经病变，帕金森氏症，原发性震颤，失眠，精神病，精神分裂症，高血压，心绞痛，动脉硬化，神经系统损伤，焦虑症，癫痫，抽搐，亨廷顿舞蹈病，老年痴呆症，多发性硬化，自身免疫性疾病，震颤，视网膜病变，肿瘤，炎症，颅神经损伤，心肌梗死，中风，疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，神经性疼痛，炎症性疼痛，关节炎，偏头痛，集束头痛，三叉神经痛，带状疱疹后神经痛，一般神经痛，神经退行性疾病，焦虑，抑郁，肌强直，心律失常，运动失调，神经内分泌失调，共济失调，多发性硬化症，肠易激综合症，大小便失禁，内脏痛，关节炎痛，神经痛，糖尿病神经病变，神经根性痛，坐骨神经痛，腰痛，头部和颈部疼痛，严重或顽固性疼痛，伤害性疼痛，突破疼痛，手术后疼痛，癌症疼痛，癌症，高血压，中风，1或2型糖尿病，高醛固醇血症，早产，尿失禁和大脑老化。

在另一个方面，本发明提供了一种加强患者睡眠质量的方法，它包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

在另一个方面，本发明提供了一个增加患者慢波睡眠的方法，它包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

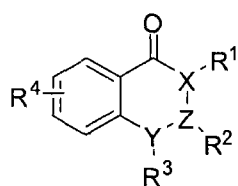
在另一个方面，本发明提供了一种减少患者发裂式睡眠的方法，它包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

在另一个方面，本发明提供了一种加强对患者在睡眠模式认知方法，包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

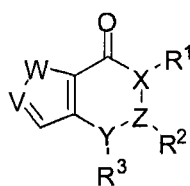
在另一个方面，本发明提供了一种是增加在有需要的患者记忆保持方法，包括给患者以治疗有效剂量的结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。

在另一个方面，本发明提供了一个调节钙离子通道的方法，包括在钙离子通道中接触符合结构式(I)化合物，或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。在一个本发明的具体实例中，其中调节包括在有需要的患者身上选择性拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

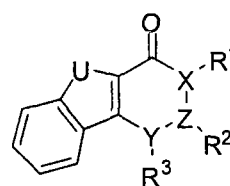
在另一个方面,本发明提供了由结构式(II), (III)或(IV)表示的多元环化合物,或其对映体,非对映体,及其制药上可接受的盐,溶剂化物,酯和前体药物:



(II)



(III)



(IV)

其中 X-Z 是 C=C, N-C 或 C-N;

Y-Z 是 N-C, N=C, CH-CH, 或 C-N;

条件是当 Y-Z 是 N=C 时, X-Z 不是 C=C;

R^1 是 $-S(O)_kR^5$, $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, $-CONR^6R^7$, 或者 R^1 和 R^2 与它们连结的原子一起形成环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 取代杂芳基环, 稠茛基或取代稠茛基环;

k 等于 0, 1 或 2;

R^2 是氢, $-S(O)_lR^8$, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基又或者 R^2 和 R^3 与它们连接的原子一起形成一个环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 或取代杂芳基环;

l 等于 0, 1 or 2;

当 Y-Z 是 N-C 或 CH-CH 时, R^3 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 或 $-CONR^8R^9$; 当 Y-Z 是 N=C 时, R^3 没有定义;

条件是 R^2 不同时与 R^1 或 R^3 形成环;

R^4 是烷基, 酰基, 取代酰基, 酰氧基羰基, 取代酰氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, 烷氧基, 取代烷氧基, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代芳烷基, 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, 羧基或 $-S(O)_mR^{14}$;

m 等于 0, 1 或 2;

R^5 , R^8 和 R^{14} 各自独立选自烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R^6 和 R^7 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基或取代杂芳烷基, 或者 R^6 和 R^7 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

W 是 $-O-$, $-NR^{15}$ 或 $-S-$;

U 是 $-O-$, $-NR^{16}$ 或 $-S-$;

V 是 $-CH-$ 或 $-N-$;

R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

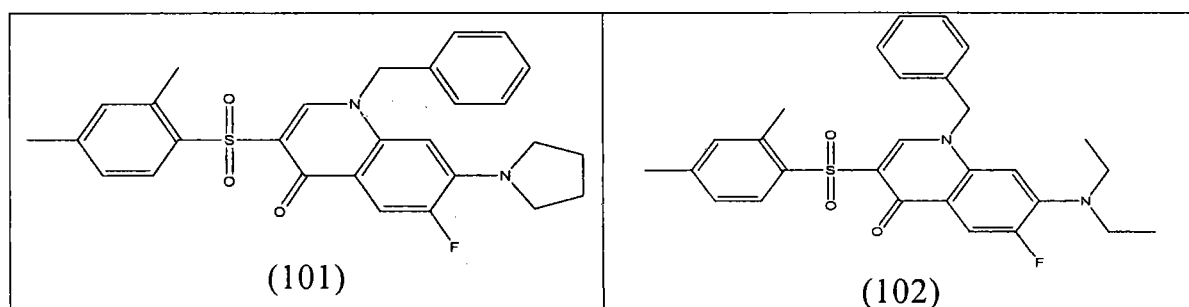
R^{18} 和 R^{21} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

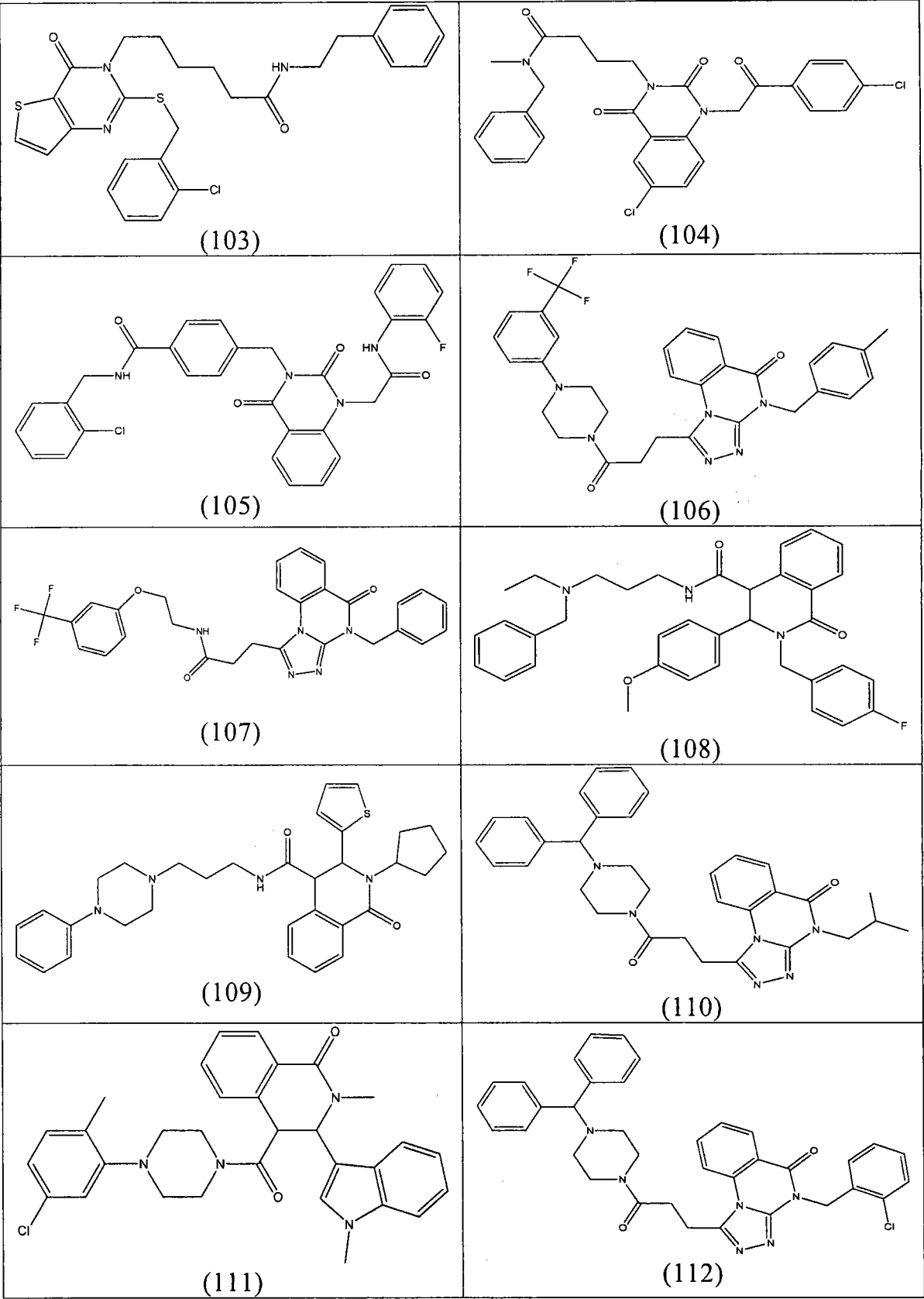
R^{19} 和 R^{20} 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

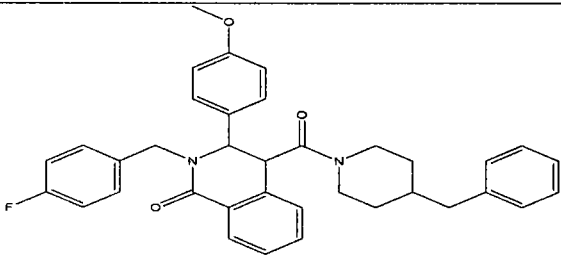
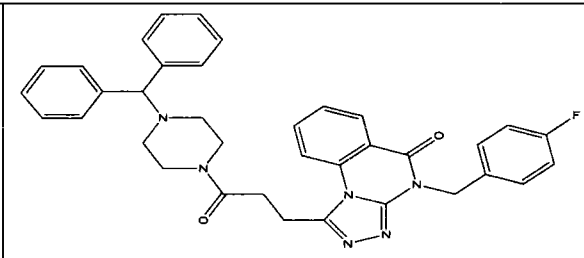
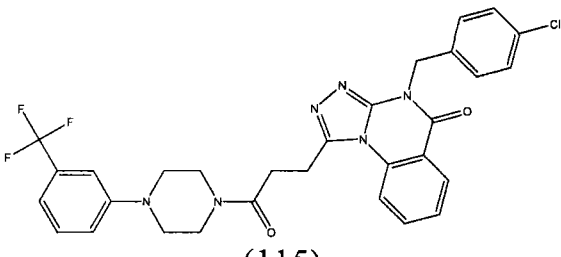
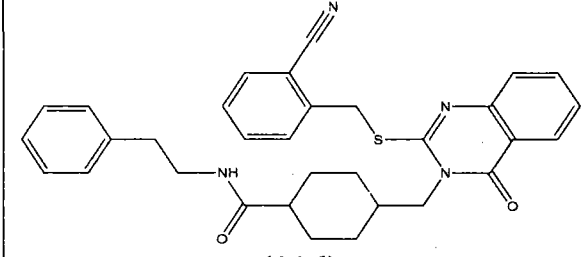
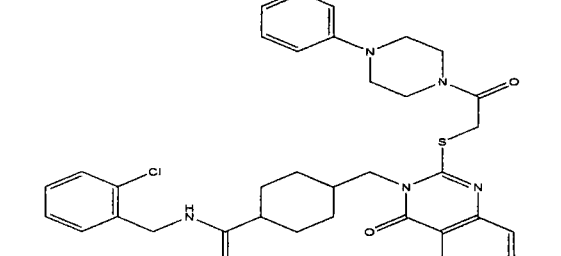
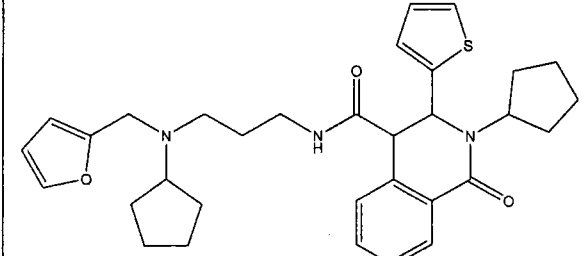
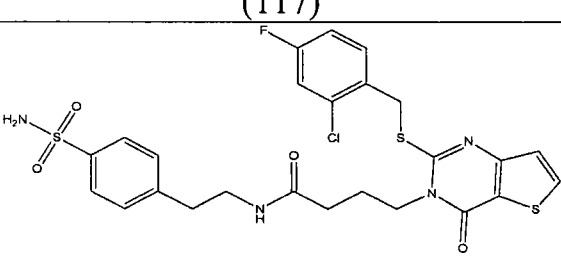
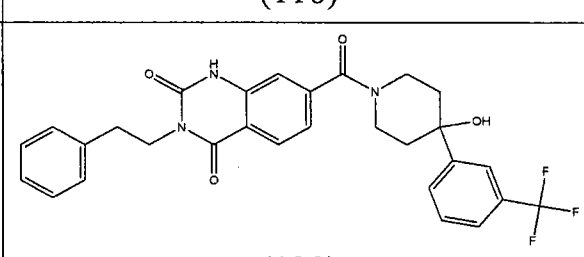
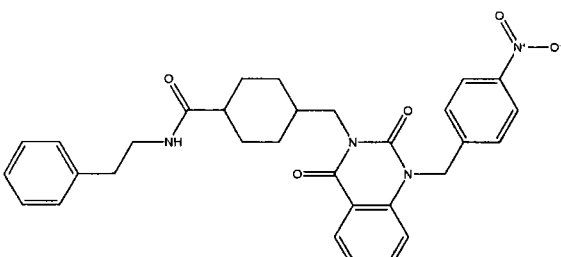
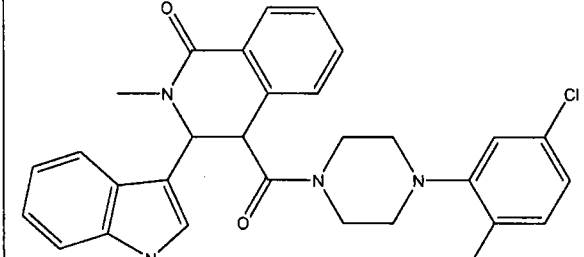
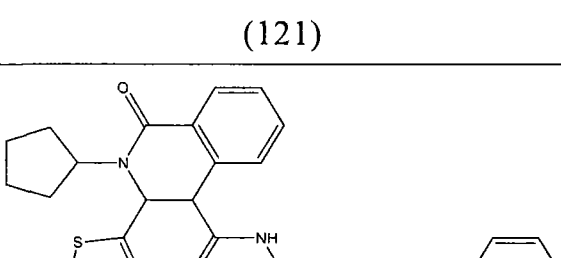
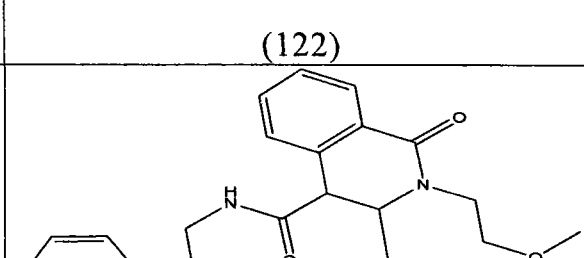
前提是上述分子结构式 (II), (III), (IV) 不包括列在表 2 中的化合物。

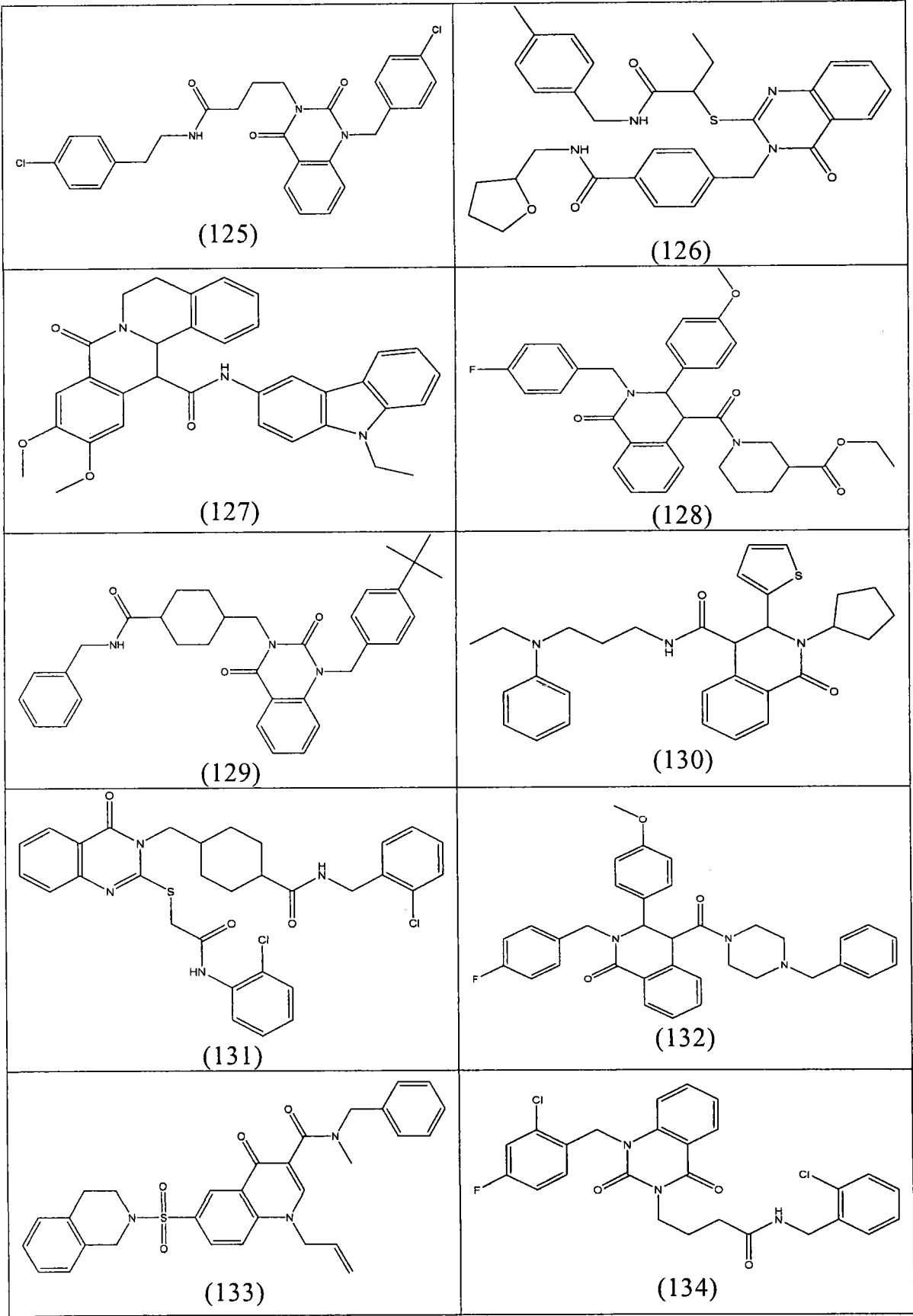
作为例示, 表 2 中列出一些代表上述分子结构式 (II), (III), (IV) 的化合物。下面的例子阐述是为了使本文所述的发明可以更充分地被了解。应该认识到, 这些例子只供参考, 不能用来以任何方式限制本发明。下列化合物可以很容易地被熟悉有机合成的人依照文献合成出来或使用商业来源获得。

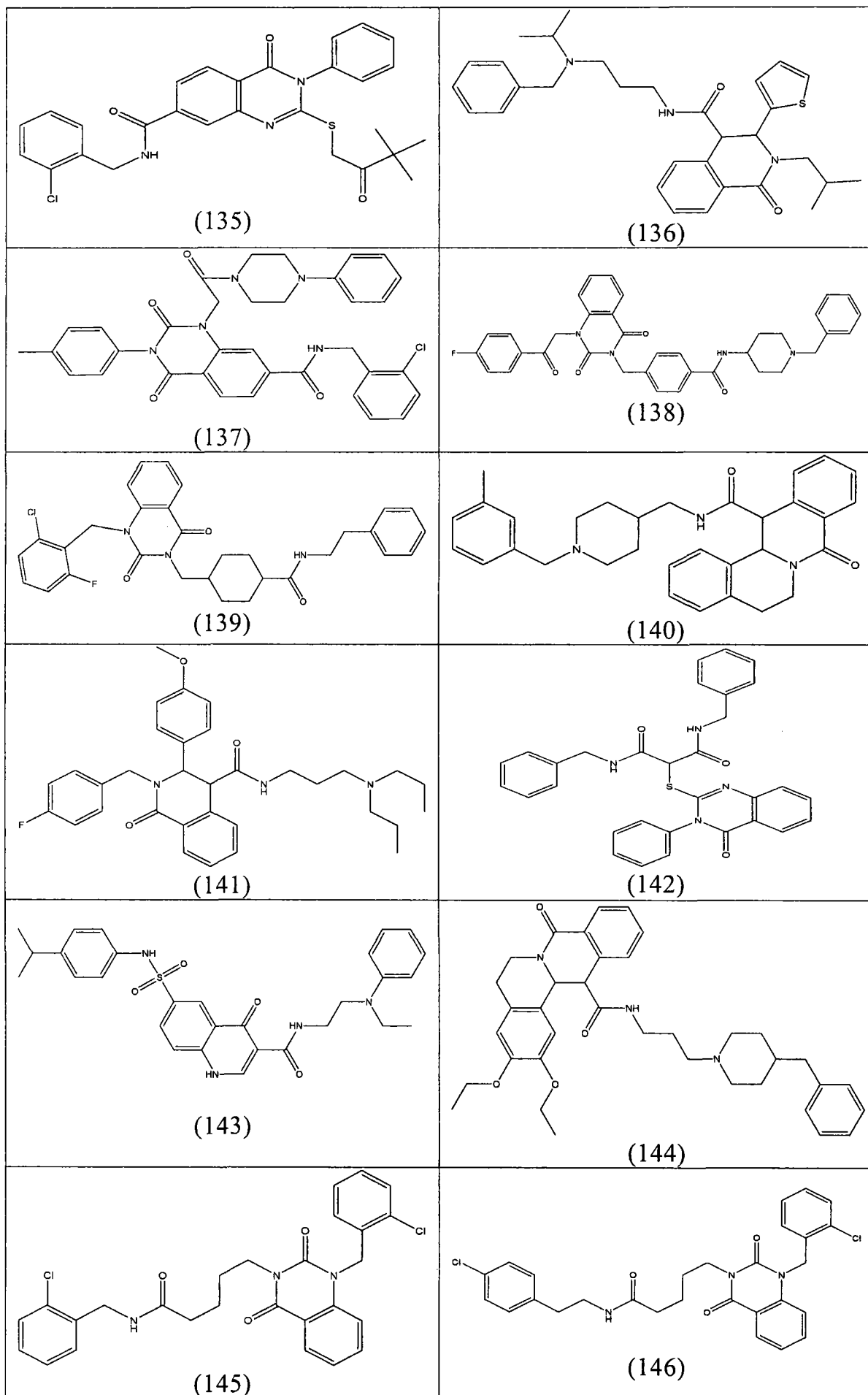
表 2:

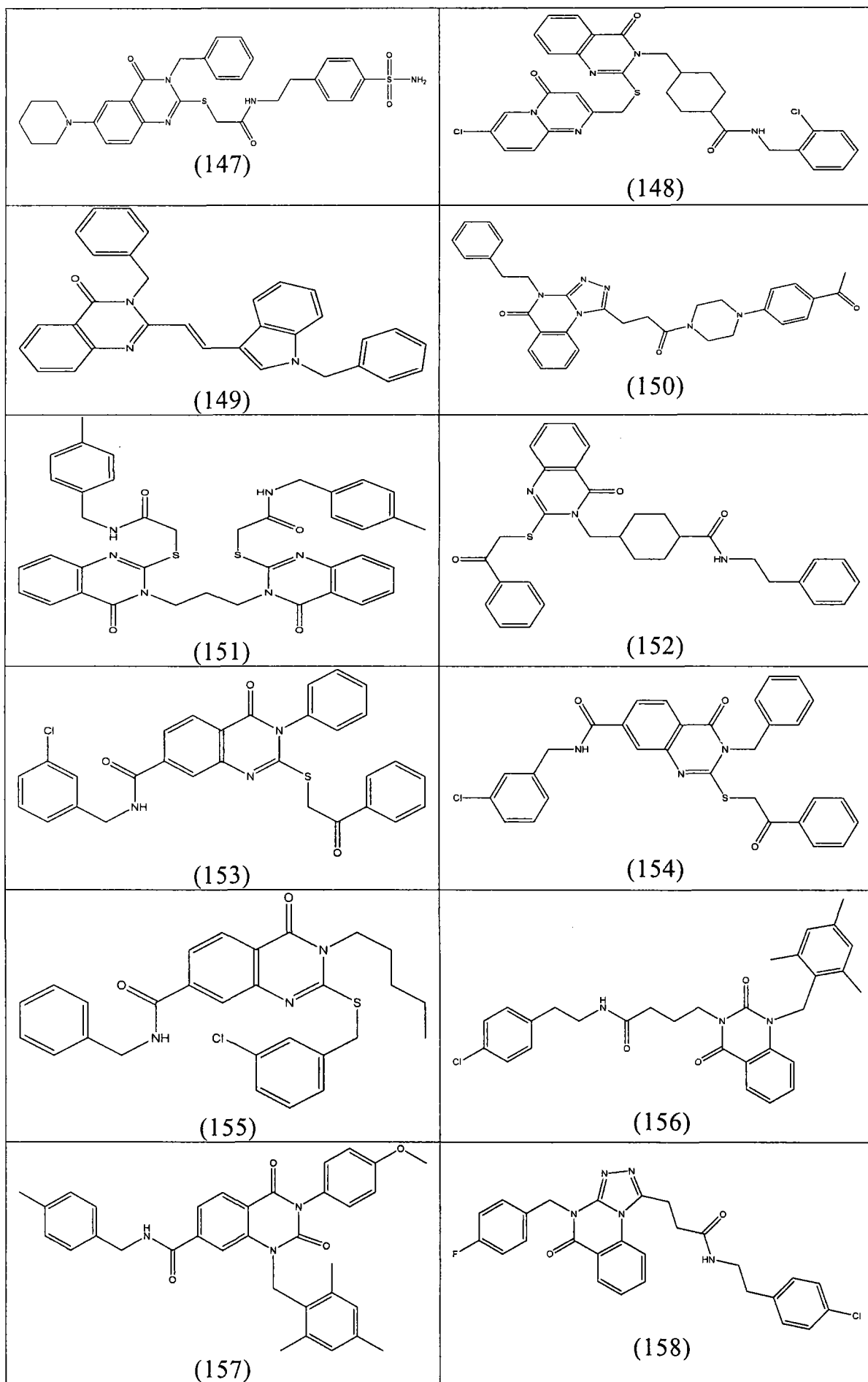


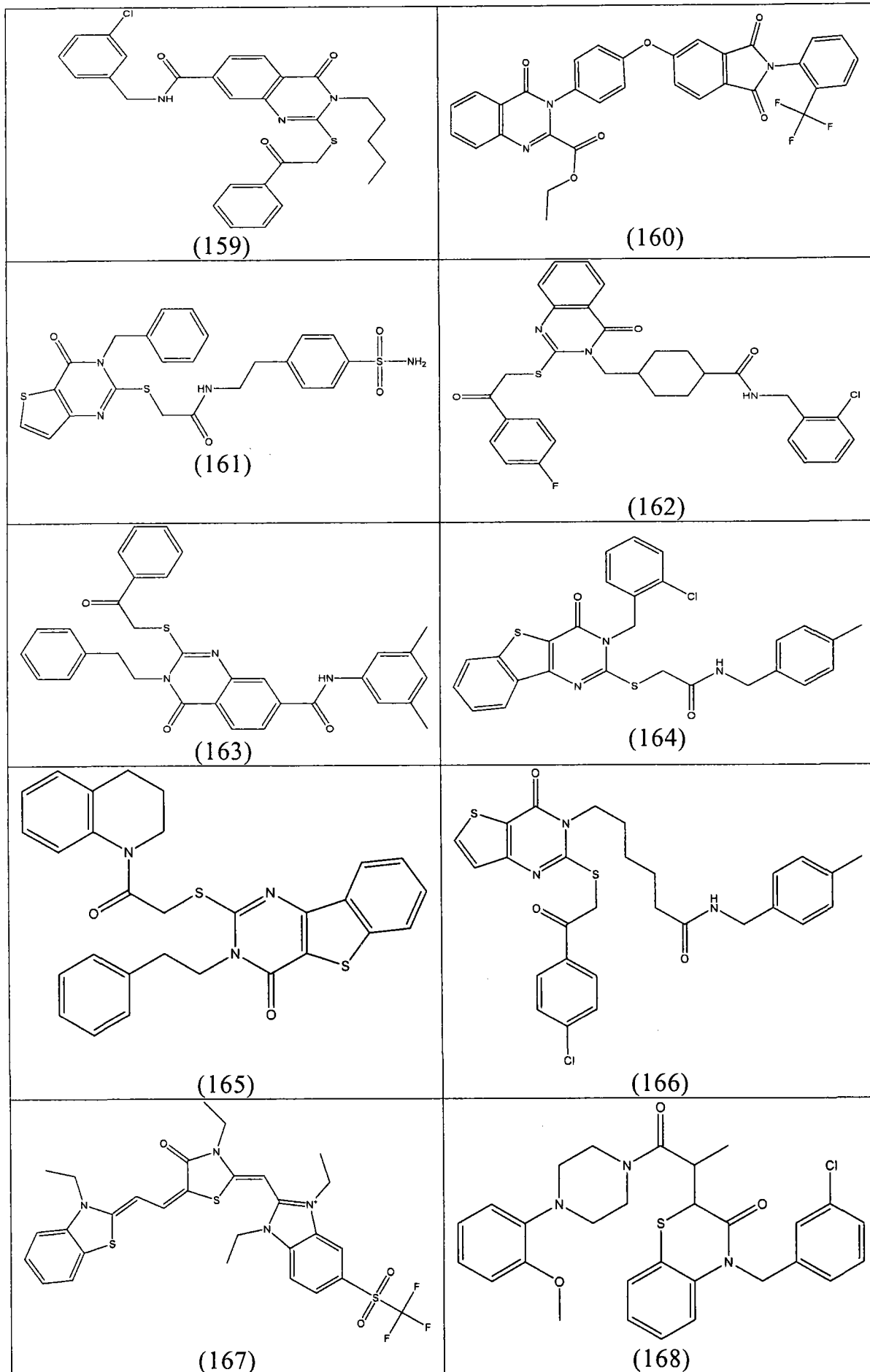


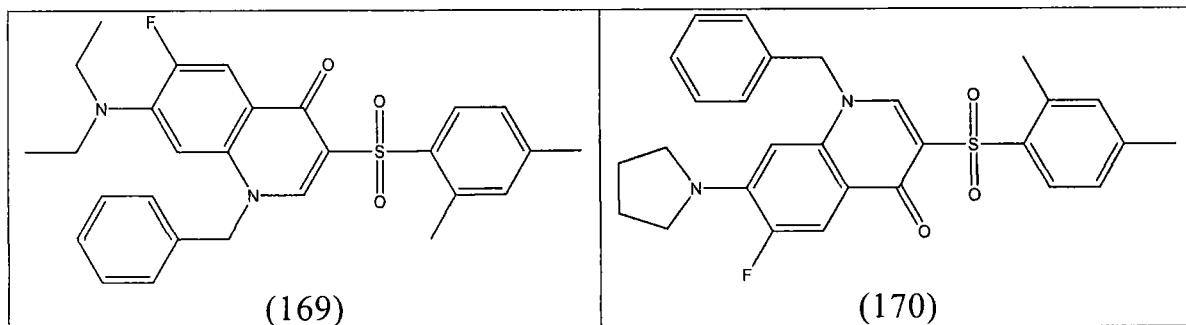
 (113)	 (114)
 (115)	 (116)
 (117)	 (118)
 (119)	 (120)
 (121)	 (122)
 (123)	 (124)











或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和/或前体药物。

上述化合物也可用其化学名称来表示：

- (101) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-6-氟-7-(吡咯-1-基)喹啉-4(1H)-酮
- (102) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-7-(二乙基氨基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮
- (103) 6-(2-(2-氯苄硫基)-4-羰基噻吩[3,2-d]嘧啶-3(4H)-基)-N-苄基环己酰胺
- (104) N-苄基-4-(6-氯-1-[2-(4-氯苄基)-2-羰基乙基]-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-N-甲基-丁酰胺
- (105) N-(2-氯苄基)-4-(1-[(2-氟苄氨基甲酰)甲基]-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)苯甲酰胺
- (106) 4-(4-甲基苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (107) 3-(4-苄基-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)-N-[2-(3-三氟甲基苄氧基)乙基]丙酰胺
- (108) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基乙基氨基)丙基]-酰胺
- (109) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-酰胺
- (110) 1-[3-(4-二苯基-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (111) 4-[4-(5-氯-2-甲基苄基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (112) 1-[3-(4-二苯基-哌嗪基)-3-羰基丙基]-4-(2-氯苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (113) 4-(4-苄基哌啶-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (114) 1-[3-(4-二苯基-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-(4-氟苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (115) 4-(4-氯苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}

- 4H-[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-酮
- (116) 4-[2-(2-氰基苄硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (117) 4-(4-羰基-2-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)-乙硫基]-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (118) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(环戊基呋喃-2-基甲基氨基)丙基]-酰胺
- (119) 4-[2-(2-氯-4-氟苄硫基)-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-N-[2-(4-氨磺酰基苯基)乙基]丁酰胺
- (120) 7-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶-1-羰基]-3-苯乙基-1H-喹唑啉-2,4-二酮
- (121) 4-[1-(4-硝基苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (122) 4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (123) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(3,4-二氢-1-氢-异喹啉-2-基)丙基]-酰胺
- (124) 2-(2-甲氧基乙基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(1-苯基环戊甲基)酰胺
- (125) 4-[1-(4-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-丁酰胺
- (126) 4-(2-[1-(4-甲基-苄氨基甲酰)丙硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苄酰胺
- (127) 10,11-二甲氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(9-乙基-9-氢-吡啶-3-基)酰胺
- (128) 1-[2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯
- (129) 4-[1-(4-叔丁基苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄酰胺
- (130) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(乙基苯基氨基)丙基]-酰胺
- (131) 4-(2-[(2-氯苄氨基甲酰)甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (132) 4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (133) 1-烯丙基-6-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酰)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺

- (134) N-(2-氯苄基)-4-[1-(2-氯-4-氟苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]丁酰胺
- (135) 2-(3,3-二甲基-2-羰基丁硫基)-4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (136) 2-异丁基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基-异丙基氨基)丙基]-酰胺
- (137) 2,4-二氧-1-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-3-对甲苯基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-羧酸 2-氯苄酰胺
- (138) N-(1-苄基哌啶-4-基)-4-{1-[2-(4-氟苄基)-2-羰基-乙基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基}苯甲酰胺
- (139) 4-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (140) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[1-(3-甲基苄基)哌啶-4-基甲基]酰胺
- (141) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(3-二丙基氨基丙基)酰胺
- (142) N,N'-二苄基-2-(4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基)丙二酸
- (143) 6-(4-异丙基苯基氨基磺酰基)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸[2-(乙基苯基氨基)乙基]-酰胺
- (144) 2,3-二乙氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-酰胺
- (145) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 2-氯苄酰胺
- (146) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 [2-(4-氯苯基)乙基]-酰胺
- (147) 2-(3-苄基-4-羰基-6-哌啶-1-基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰基苯基)乙基]乙酰胺
- (148) 4-[2-(7-氯-4-羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基甲硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-甲基]-环己酸 2-氯苄酰胺
- (149) 3-苄基-2-[2-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)乙烯基]-3H-喹啉-4-酮
- (150) 1-(3-[4-(4-乙酰苯基)哌嗪-1-基]-3-羰基-丙基)-4-苄乙基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (151) N-(4-甲基苄基)-2-[3-(3-(2-[(4-甲基-苯基氨基磺酰基)甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基)-丙基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基]乙酰胺
- (152) 4-[4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-4-氢-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺

- (153) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (154) 3-苄基-4-氧代-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (155) 2-(3-氯苄硫基)-4-羰基-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸苄酰胺
- (156) N-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2,4-二氧化-1-(2,4,6 三甲基苄基)-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-丁酰胺
- (157) 3-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1-(2,4,6 三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢唑啉-7-羧酸 4-甲基-苄酰胺
- (158) N-[2-(4-氯苯基)乙基]-3-[4-(4-氟苄基)-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基]丙酰胺
- (159) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (160) 3-(4-[1,3-二氧化-2-(2-三氟甲基苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5 基氧基]苯基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯
- (161) 2-(3-苄基-4-羰基-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰苯基)乙基]乙酰胺
- (162) 4-(2-[2-(4-氟苯基)-2-羰基-乙基硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (163) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苄乙基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸(3,5-二甲基苯基)酰胺
- (164) 2-[3-(2-氯苄基)-4-羰基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺
- (165) 2-[2-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-2-羰基乙基硫基]-3-苄乙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
- (166) 6-(2-[2-(4-氯苯基)-2-羰基乙基硫基]-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-己酸 4-甲基-苄酰胺
- (167) 1,3-二乙基-2-{3-乙基-5-[2-(3-乙基-3H-苯并噻唑-2-亚基)亚乙基]-4-羰基噻唑-2-亚基甲基}-6-三氟甲基磺酰基-3H-苯并咪唑
- (168) 4-(3-氯苄基)-2-(1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-1-羰基丙-2-基) 2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H) 酮,
- (169) 1-苯基-7-二乙氨基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-1H-喹啉-4-酮
- (170) 1-苄基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-7-吡咯-1-基-1H-喹啉-4-酮

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 X-Z 是 C=C, Y-Z 是 N-C 或 CH-CH。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 X-Z 是

N-C, Y-Z 是 N-C, N=C, 或 CH-CH。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环烷代烷基, 取代环烷代烷基, 杂环基烷基, 取代杂环基烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$ 。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^2 是氢, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基又或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基。

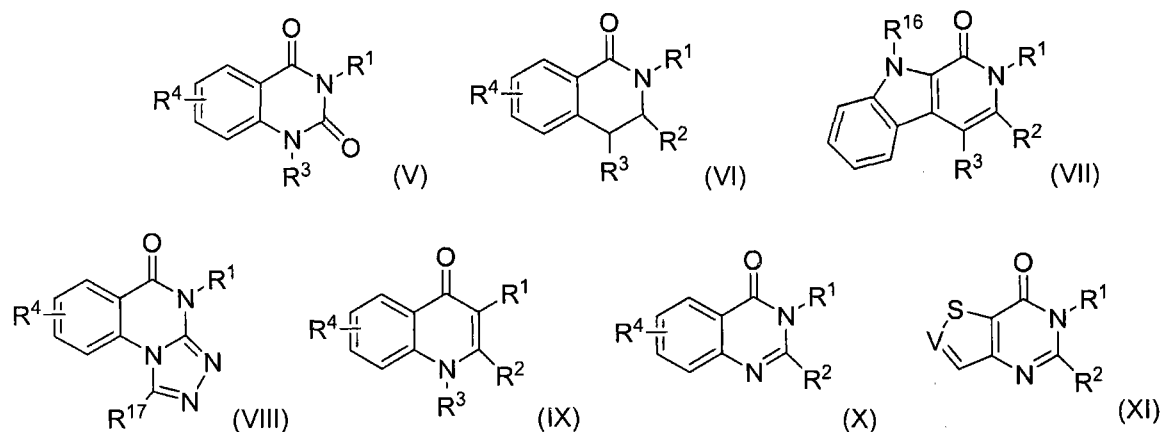
在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$ 又或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基烷基, 取代杂环烷基烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^2 是氢, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基又或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环烷代烷基, 取代环烷代烷基, 杂环基烷基, 取代杂环基烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$ 又或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物, 其中 R^1 是 $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基烷基, 取代杂环烷基烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基, 取代杂烷基或 $-CONR^6R^7$; R^2 是氢, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基又或者 R^1 和 R^2 与相连的原子一起形成一个稠茛基或取代稠茛基; R^3 是烷基, 取代烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基或 $-CONR^8R^9$ 又或者 R^2 和 R^3 与相连的原子一起形成一个杂芳基或取代杂芳基。

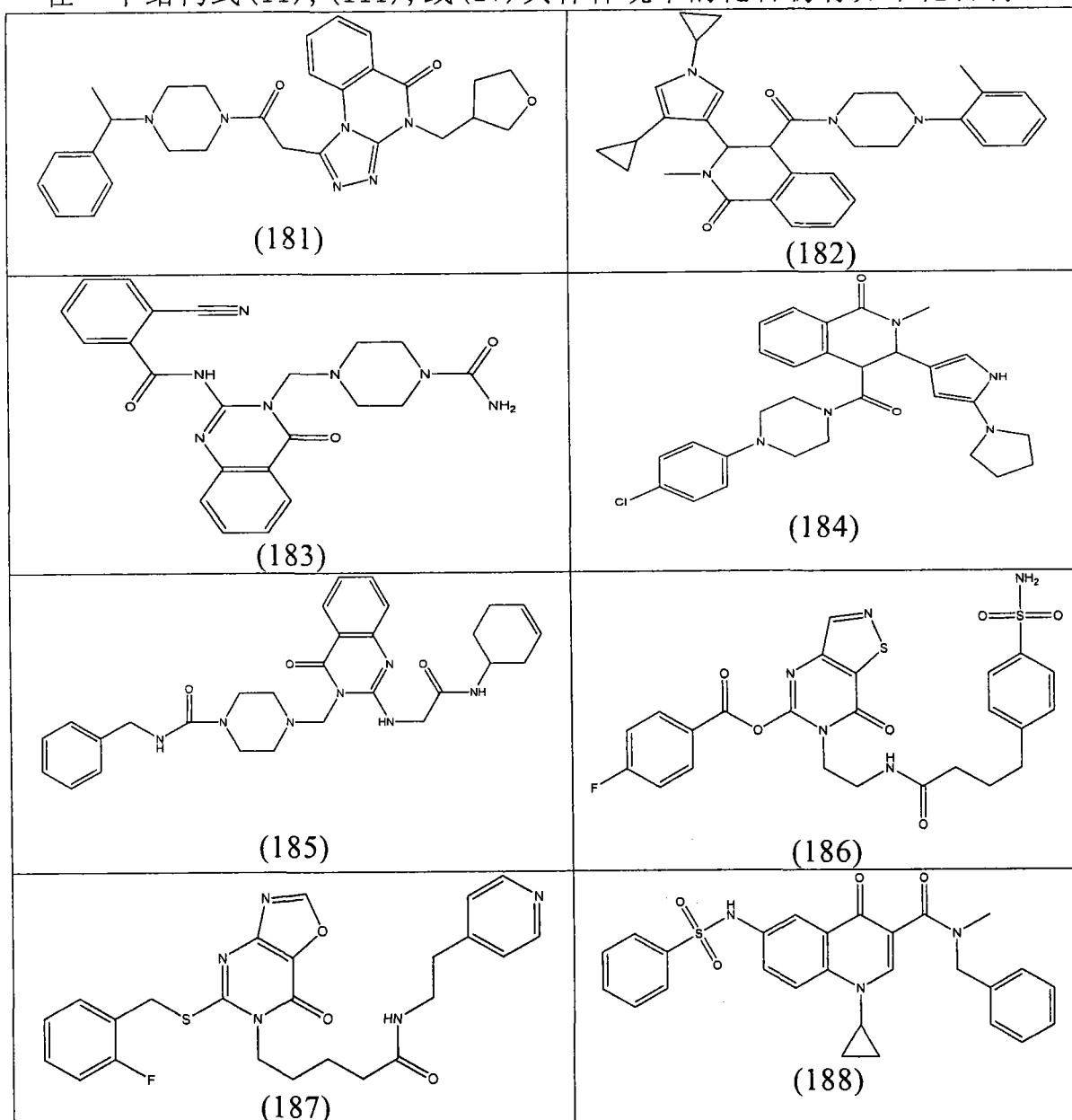
在一个符合结构式(II), (III), 或(IV)具体实例中的化合物可以用结构式(V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 或(XI)来代表:

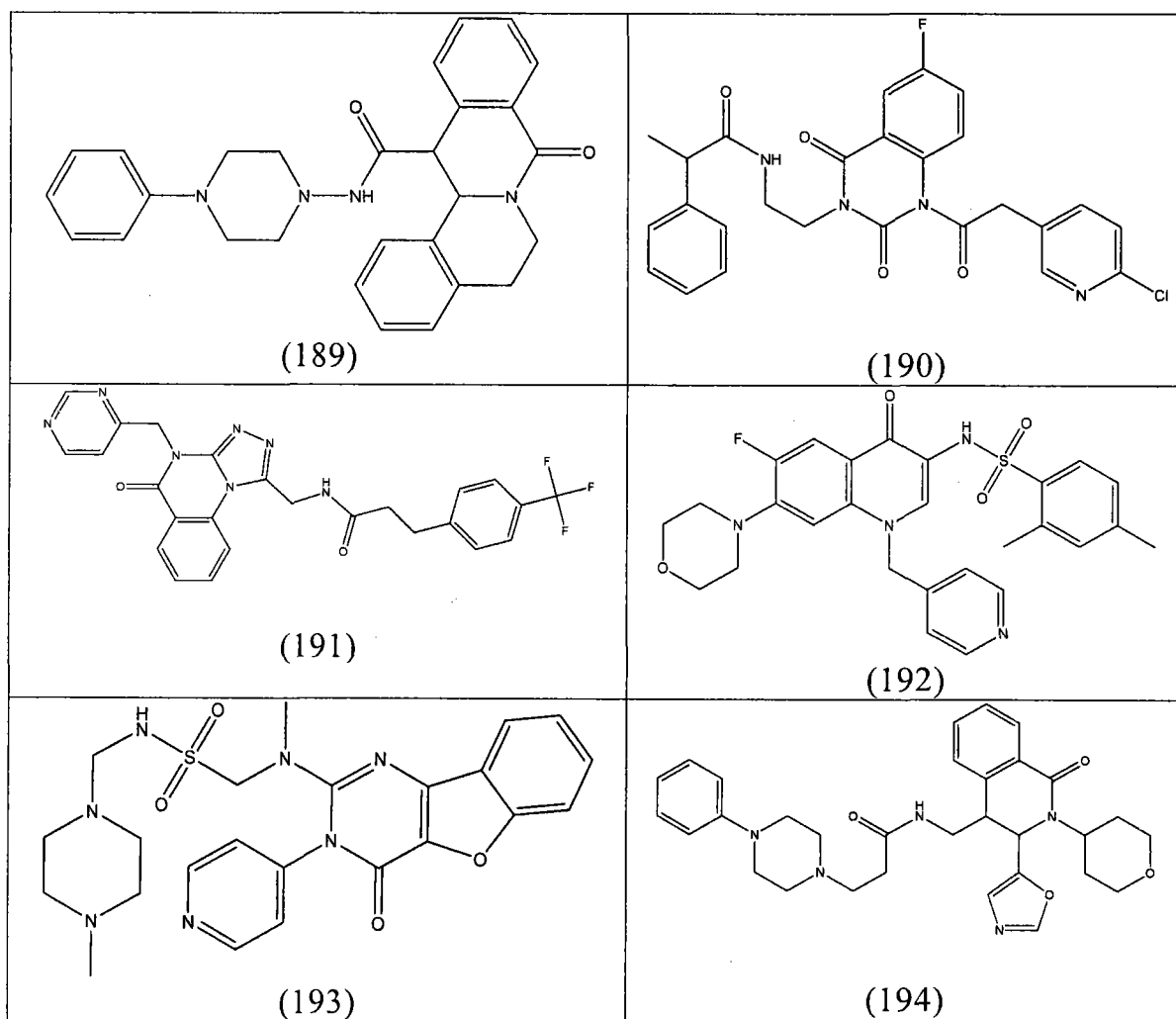


其中 R^1, R^2, R^3, R^4 , 和 R^{16} 与权利要求 43 种定义相同;

R^{17} 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂烷基或取代杂烷基。

在一个结构式 (II), (III), 或 (IV) 具体体现中的化合物有如下化合物:





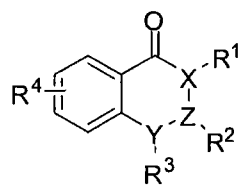
或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和/或前体药物。

上述化合物也可用其化学名称来表示：

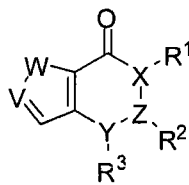
- (181) 1-{2-羰基-2-[4-(1-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-4-(四氢呋喃-3-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (182) 3-(1,4-二环丙基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-4-(4-邻甲苯哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (183) 4-[2-(2-氰基苯甲酰)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]哌嗪-1-羧基酰胺
- (184) 4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(2,3,4,5-四氢-1'氢-[1,2']二吡咯-4'-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (185) 4-(2-[(环己-3-烯基氨基甲酰基甲基)氨基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-哌嗪-1-羧酸苄酰胺
- (186) 4-氟苯甲酸 7-羰基-6-(2-[4-(4-磺酰基苯基)丁酰氨基]乙基)-6,7-二氢异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基酯
- (187) 5-[5-(2-氟苄硫基)-7-羰基-7H-恶唑并[4,5-d]嘧啶-6-基]戊酸(2-吡啶-4-基乙基)酰胺
- (188) 6-苯磺酰基氨基-1-环丙基-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺

- (189) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(4-苯基哌嗪-1-基)酰胺
- (190) N-(2-(1-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙酰基]-6-氟-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)乙基)-2-苯基丙酰胺
- (191) N-(5-氧-4-嘧啶-4-基甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基甲基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙酰胺
- (192) N-(6-氟-7-吗啉-4-基-4-羰基-1-吡啶-4-基甲基-1,4-双氢喹啉-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺
- (193) N-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-C-(4-羰基-3-吡啶-4-基甲基-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)甲磺酰胺
- (194) N-[3-恶唑-5-基-1-羰基-2-(四氢吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基甲基]-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙酰胺

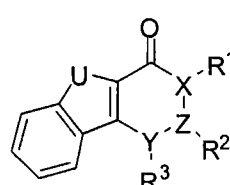
在另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 它包括结构式(II) (III) 或(IV) 的化合物, 或其盐, 溶剂化物, 酯, 和/或其前体药物:



(II)



(III)



(IV)

其中:

X-Z 是 -C=C- 或 -N-C-;

Y-Z 是 -N-C-, -N=C-, -CH-CH- 或 -S-CH-;

条件是当 Y-Z 是 N=C 时, X-Z 不是 C=C;

R^1 是 $-S(O)_kR^5$, $-NH-S(O)_kR^5$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 环基烷基, 取代环基烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, $-CONR^6R^7$, 或者 R^1 和 R^2 与它们连结的原子一起形成环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 取代杂芳基环, 稠茛基或取代稠茛基环;

k 等于 0, 1 或 2;

R^2 是氢, $-S(O)_lR^8$, $=O$, $-NR^{21}COR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基又或者 R^2 和 R^3 与它们连接的原子一起形成一个环烷基, 取代环烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 芳基, 取代芳基, 杂芳基, 或取代杂芳基环;

l 等于 0, 1 或 2;

当 Y-Z 是 N-C 或 CH-CH 时, R^3 是氢, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基,

或-CONR⁸R⁹; 当 Y-Z 是 N=C 时, R³ 没有定义;

只要 R² 不同时与 R¹ 和 R³ 形成环即可,

R⁴ 是烷基, 酰基, 取代酰基, 酰氧基羰基, 取代酰氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, 烷氧基, 取代烷氧基, 烷基, 取代烷基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代芳烷基, 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, 羧基或-S(O)_mR¹⁴;

m 等于 0, 1 或 2;

R⁵, R⁸ 和 R¹⁴ 各自独立选自烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

R⁶ 和 R⁷ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基或取代杂芳烷基, 或者 R⁶ 和 R⁷ 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R⁸ 和 R⁹ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R⁸ 和 R⁹ 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

R¹² 和 R¹³ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 或者 R¹² 和 R¹³ 与它们连接的原子一起形成一个杂环烷基或取代杂环烷基环;

W 是 -O-, -NR¹⁵ 或 -S-;

U 是 -O-, -NR¹⁶ 或 -S-;

V 是 -CH- 或 -N-;

R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

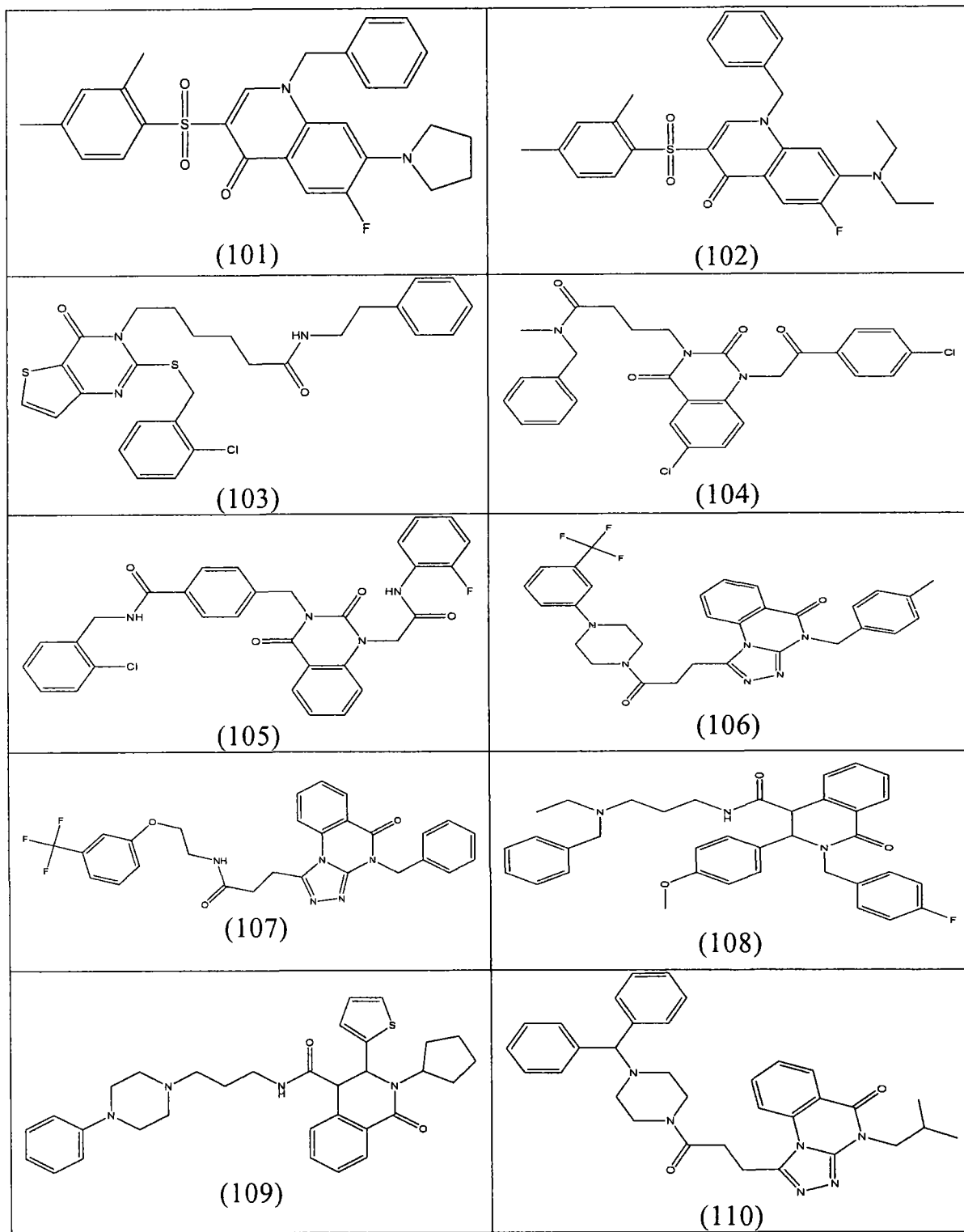
R¹⁸ 和 R²¹ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

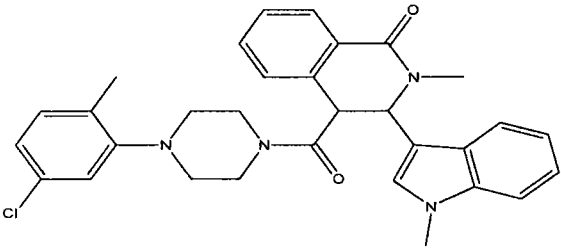
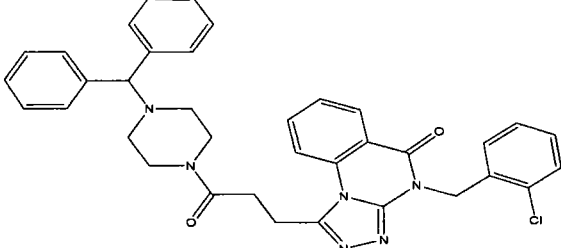
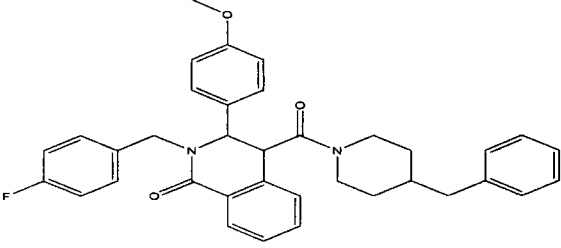
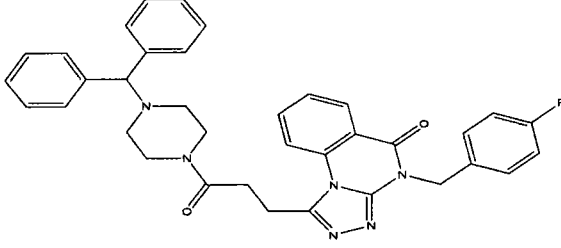
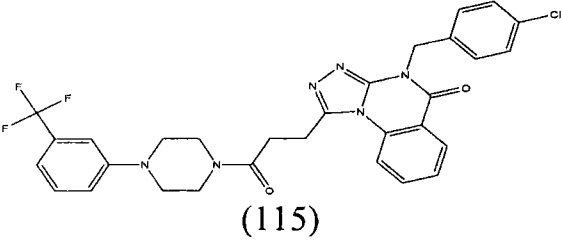
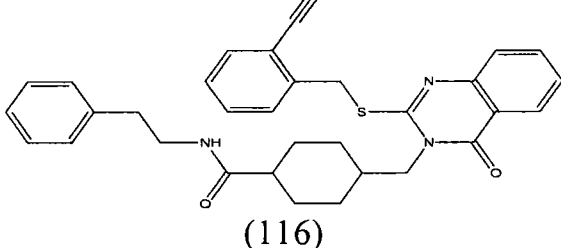
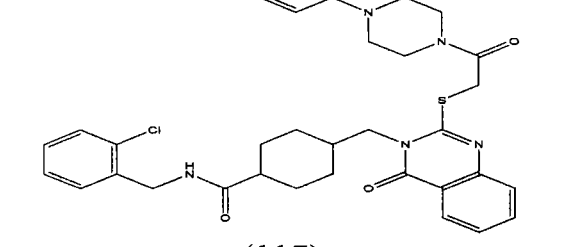
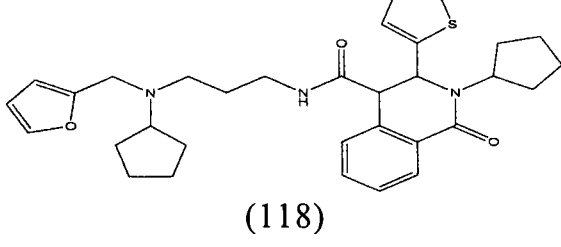
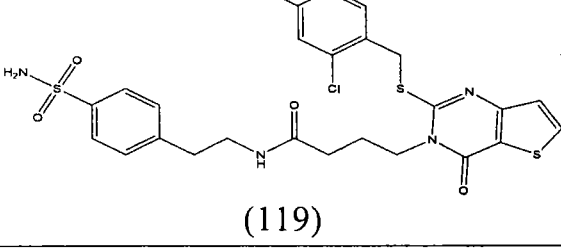
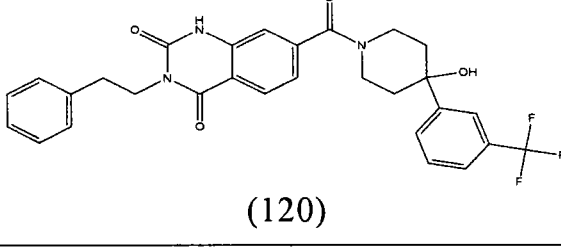
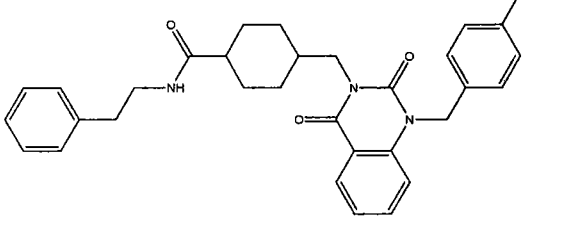
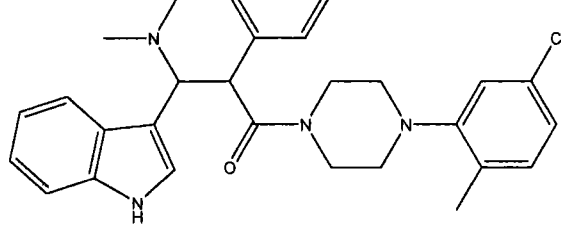
R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立选自氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基;

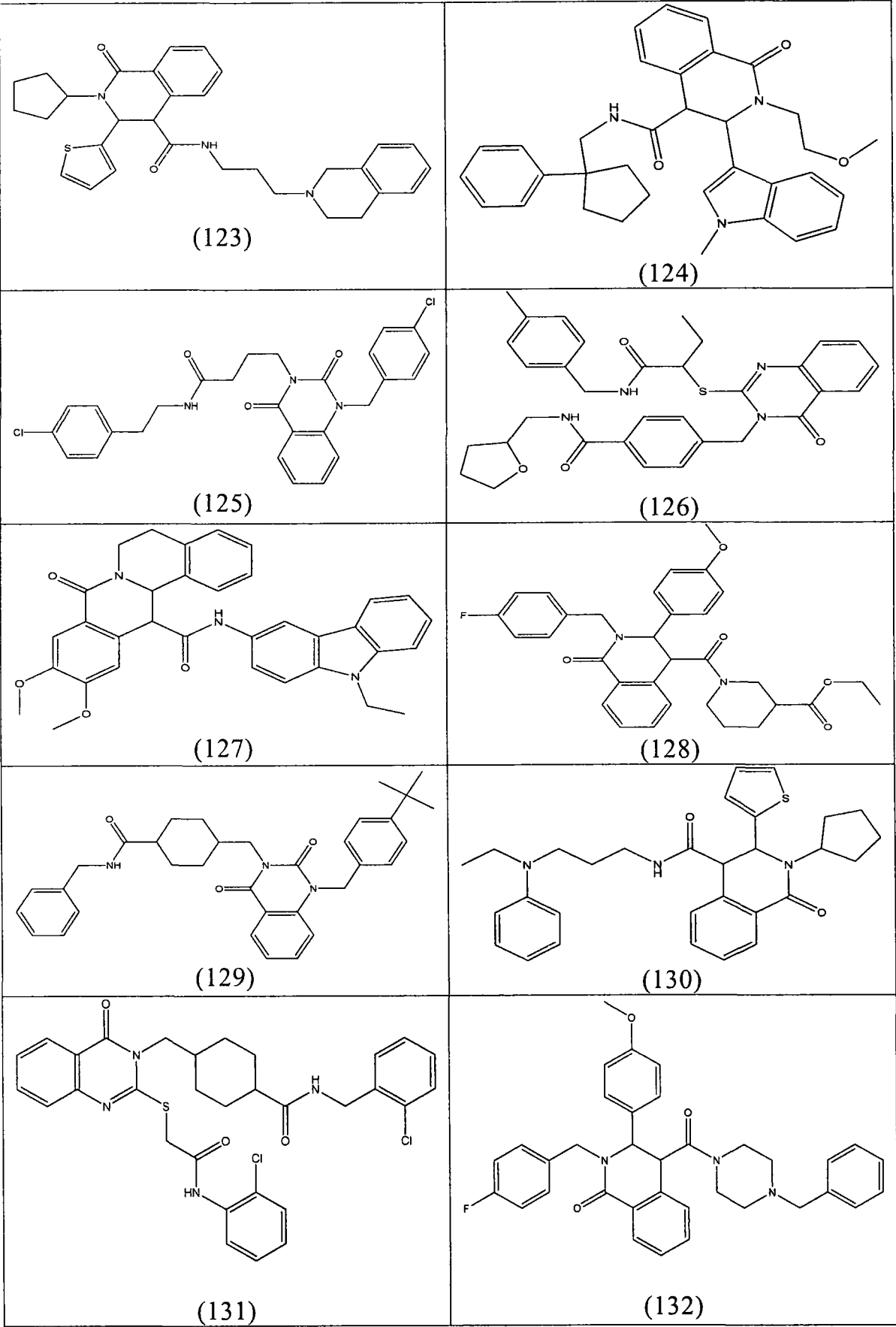
前提是化合物, 3-(2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮,

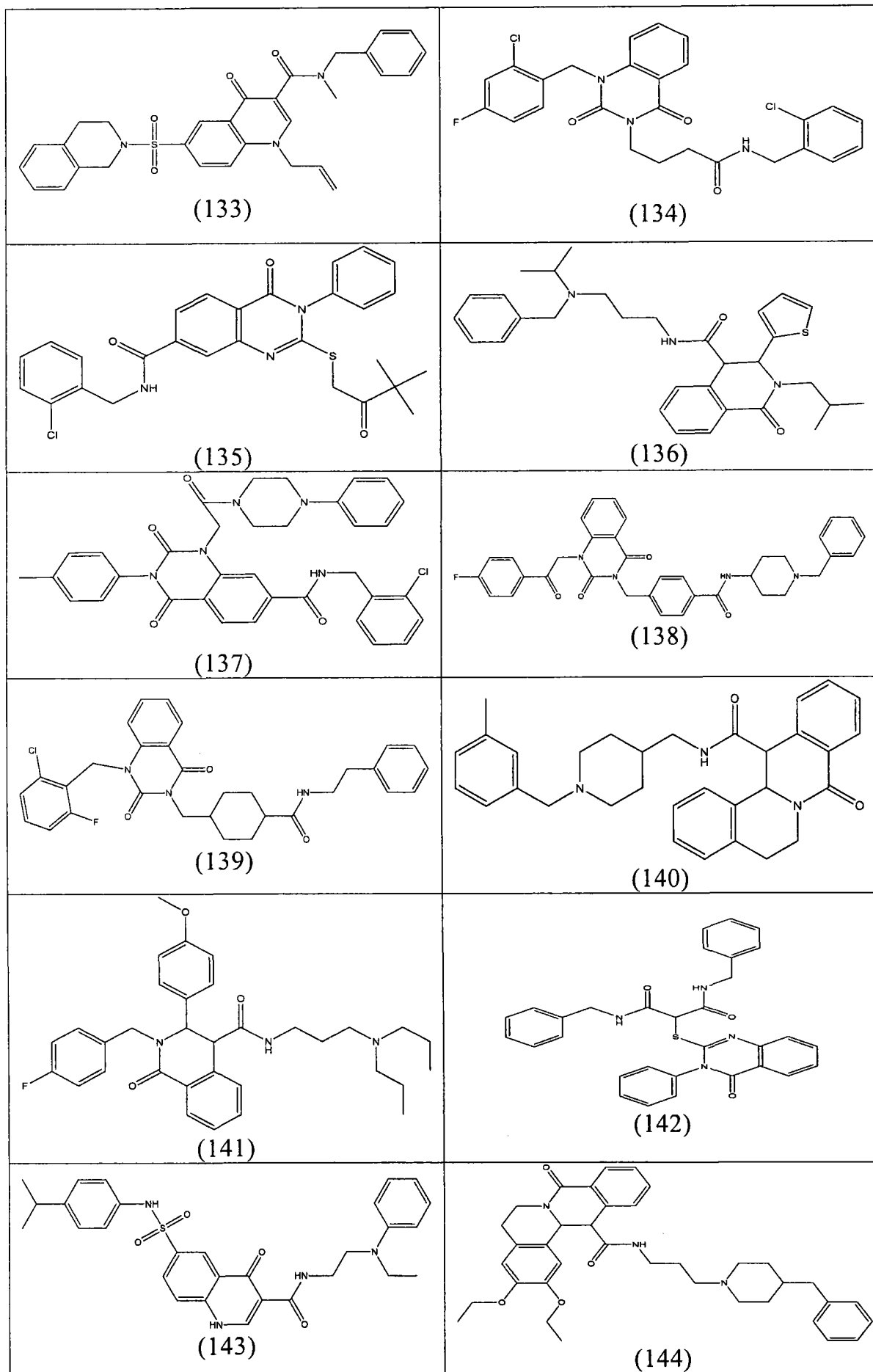
不包括在符合结构式(II), (III), 或 (IV)的化合物中; 和
药学上可接受的载体。

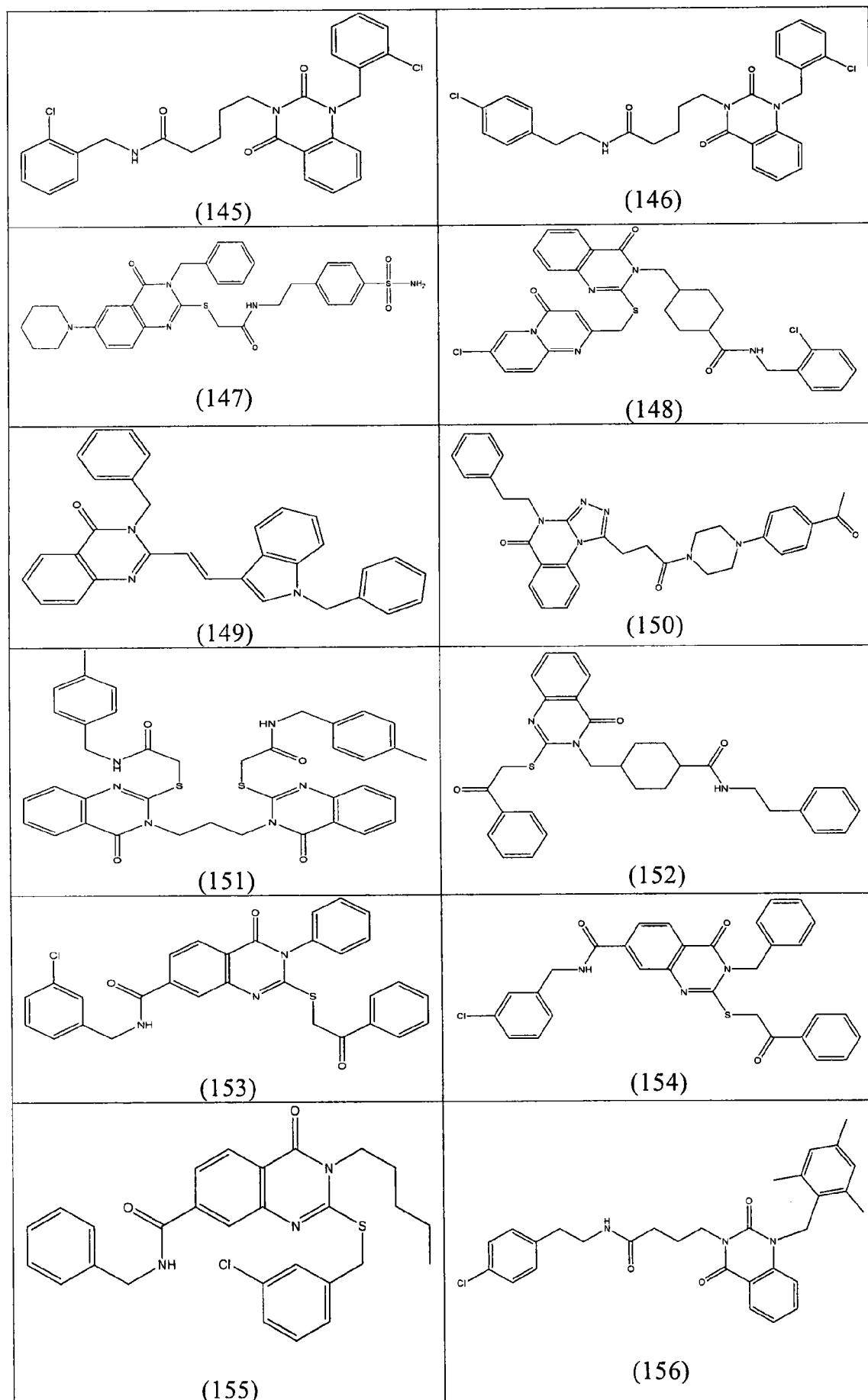
在一个药物应用的具体实例中, 符合结构式(II), (III), 或(IV)的化合物选自:

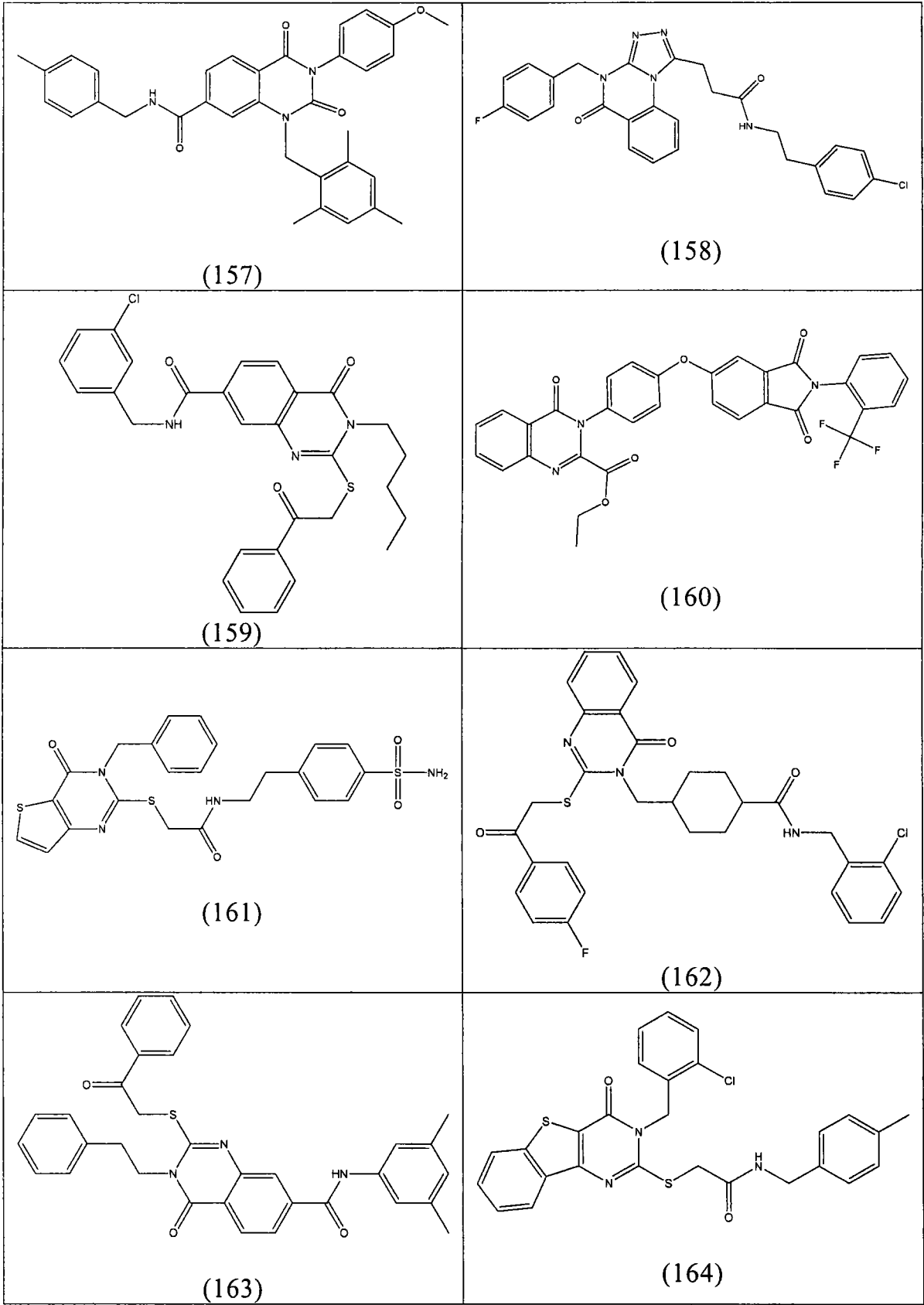


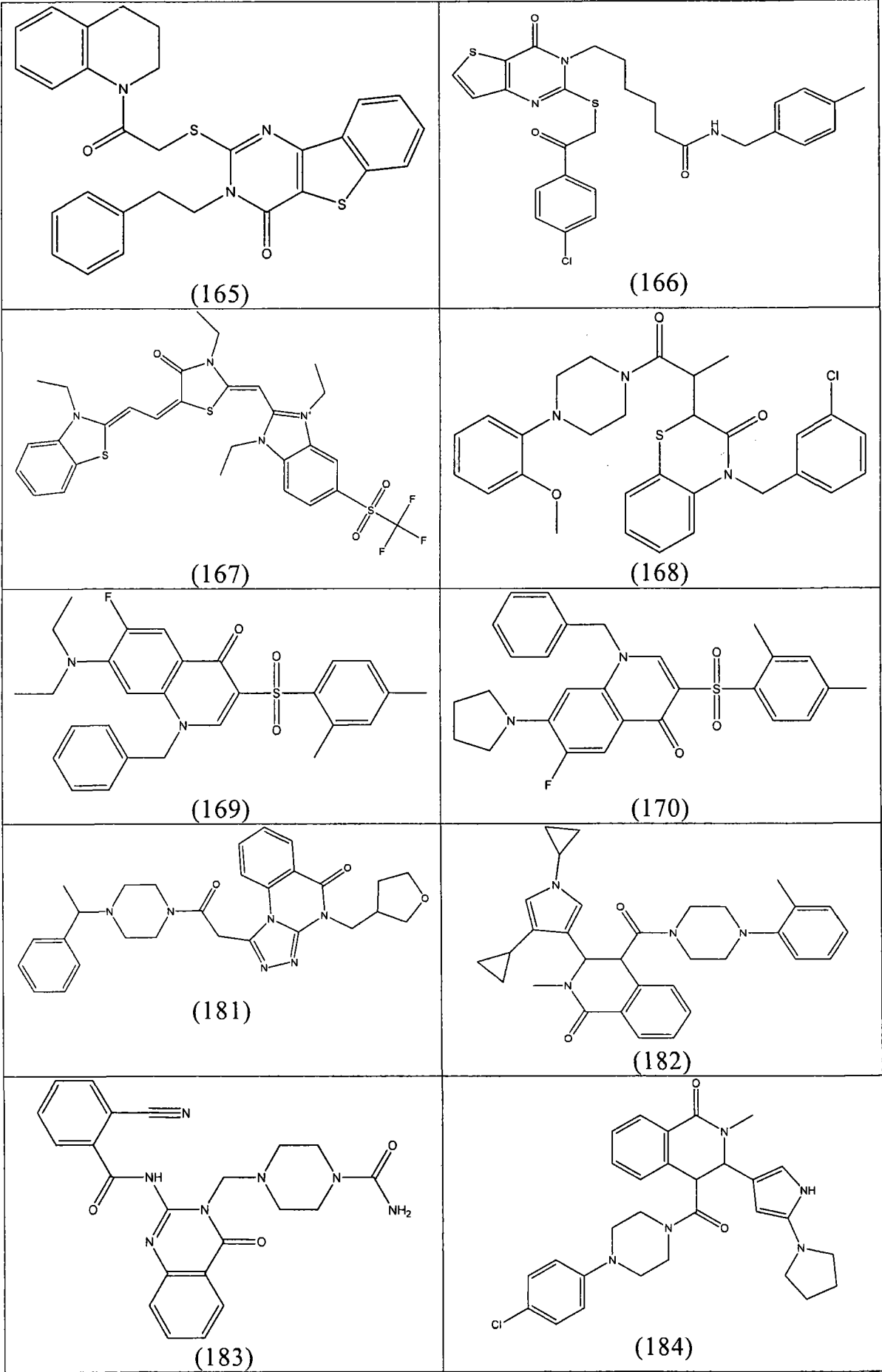
 (111)	 (112)
 (113)	 (114)
 (115)	 (116)
 (117)	 (118)
 (119)	 (120)
 (121)	 (122)

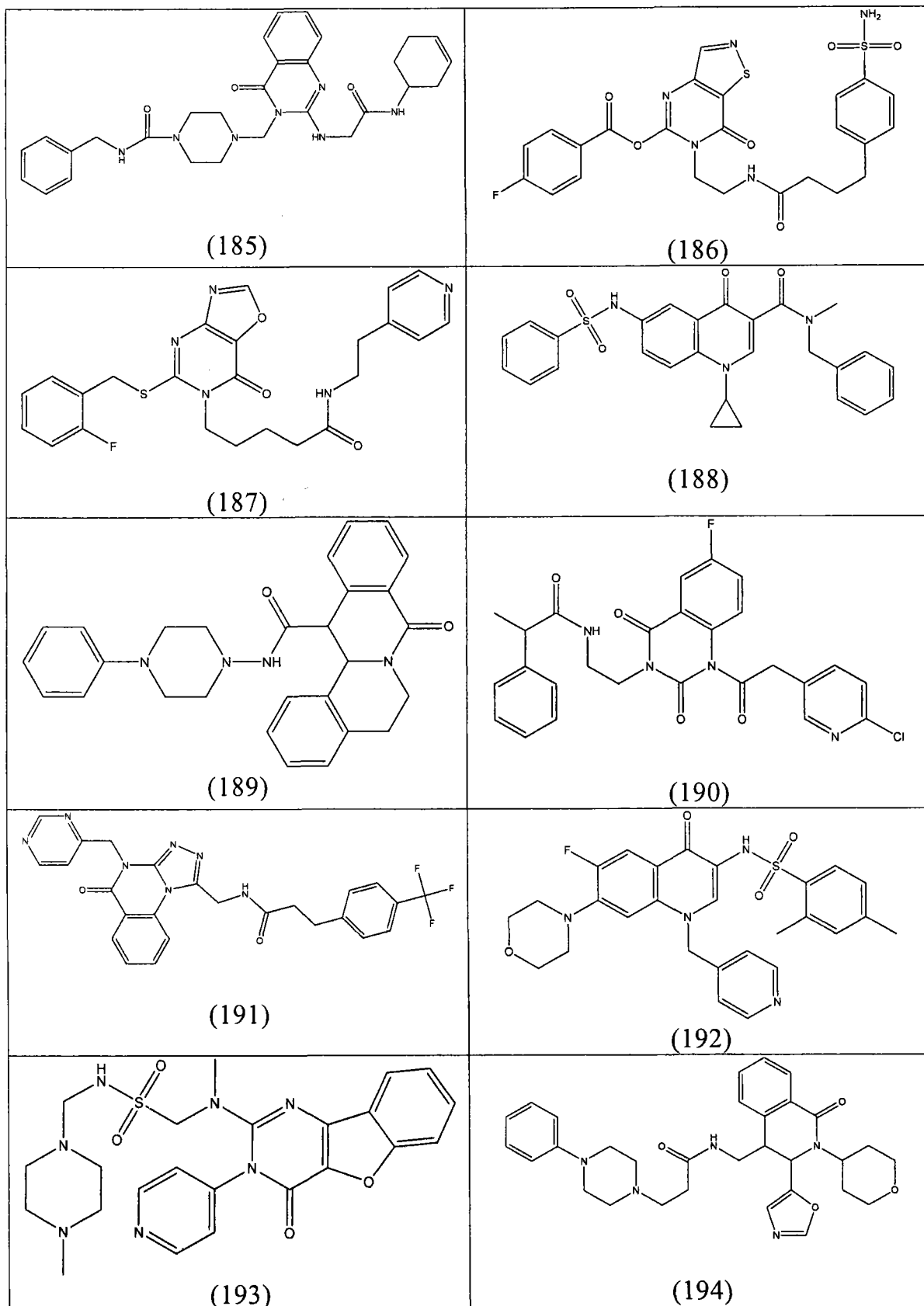












或其制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和/或前体药物。

上述化合物也可用其化学名称来表示：

(101) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-6-氟-7-(吡咯-1-基)喹啉-4(1H)-酮

(102) 3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-1-苄基-7-(二乙基氨基)-6-氟喹啉-4(1H)-酮

- (103) 6-(2-(2-氯苄硫基)-4-羰基噻吩[3,2-d]嘧啶 3(4H)-基)-N-苄乙基环己酰胺
- (104) N-苄基-4-(6-氯-1-[2-(4-氯苄基)-2-羰基乙基]-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-N-甲基-丁酰胺
- (105) N-(2-氯苄基)-4-(1-[(2-氟苄氨基甲酰)甲基]-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)苯甲酰胺
- (106) 4-(4-甲基苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (107) 3-(4-苄基-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)-N-[2-(3-三氟甲基苄氧基)乙基]丙酰胺
- (108) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基乙基氨基)丙基]-酰胺
- (109) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-酰胺
- (110) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (111) 4-[4-(5-氯-2-甲基苄基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (112) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪基)-3-羰基丙基]-4-(2-氯苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (113) 4-(4-苄基哌啶-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (114) 1-[3-(4-二苯甲-哌嗪-1-基)-3-羰基丙基]-4-(4-氟苄基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (115) 4-(4-氯苄基)-1-{3-羰基-3-[4-(3-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (116) 4-[2-(2-氰基苄硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (117) 4-(4-羰基-2-[2-羰基-2-(4-苄基哌嗪-1-基)-乙硫基]-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (118) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(环戊基呋喃-2-基甲基氨基)丙基]-酰胺
- (119) 4-[2-(2-氯-4-氟苄硫基)-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-N-[2-(4-氨磺酰基苄基)乙基]丁酰胺
- (120) 7-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苄基)哌啶-1-羰基]-3-苄乙基-1H-喹唑啉-2,4-二酮
- (121) 4-[1-(4-硝基苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯

乙酰胺

- (122) 4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-3-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (123) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(3,4-二氢-1-氢-异喹啉-2-基)丙基]-酰胺
- (124) 2-(2-甲氧基乙基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(1-苯基环戊甲基)酰胺
- (125) 4-[1-(4-氯苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-N-[2-(4-氯苯基)乙基]-丁酰胺
- (126) 4-(2-[1-(4-甲基-苄氨基甲酰)丙硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苄酰胺
- (127) 10,11-二甲氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(9-乙基-9-氢-吡啶-3-基)酰胺
- (128) 1-[2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯
- (129) 4-[1-(4-叔丁基苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苄酰胺
- (130) 2-环戊基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(乙基苯基氨基)丙基]-酰胺
- (131) 4-(2-[(2-氯苄氨基甲酰)甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸2-氯苄酰胺
- (132) 4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)-2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (133) 1-烯丙基-6-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酰)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸苄基甲基酰胺
- (134) N-(2-氯苄基)-4-[1-(2-氯-4-氟苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]丁酰胺
- (135) 2-(3,3-二甲基-2-羰基丁硫基)-4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸2-氯苄酰胺
- (136) 2-异丁基-1-羰基-3-噻吩-2-基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸[3-(苄基-异丙基氨基)丙基]-酰胺
- (137) 2,4-二氧-1-[2-羰基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-3-对甲苯基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-羧酸2-氯苄酰胺
- (138) N-(1-苄基哌啶-4-基)-4-{1-[2-(4-氟苄基)-2-羰基-乙基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基}苯甲酰胺
- (139) 4-[1-(2-氯-6-氟苄基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸

苯乙酰胺

- (140) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[1-(3-甲基苄基)哌啶-4-基甲基]酰胺
- (141) 2-(4-氟苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-羧酸(3-二丙基氨基丙基)酰胺
- (142) N,N'-二苄基-2-(4-羰基-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基)丙二酸
- (143) 6-(4-异丙基苯基氨基磺酰基)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸[2-(乙基苯基氨基)乙基]-酰胺
- (144) 2,3-二乙氧基-8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-酰胺
- (145) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 2-氯苄酰胺
- (146) 5-[1-(2-氯苄基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]戊酸 [2-(4-氯苄基)乙基]-酰胺
- (147) 2-(3-苄基-4-羰基-6-哌啶-1-基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰基苯基)乙基]乙酰胺
- (148) 4-[2-(7-氯-4-羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基甲硫基)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-甲基]-环己酸 2-氯苄酰胺
- (149) 3-苄基-2-[2-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)乙烯基]-3H-喹唑-4-酮
- (150) 1-(3-[4-(4-乙酰苯基)哌嗪-1-基]-3-羰基-丙基)-4-苄乙基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (151) N-(4-甲基苄基)-2-[3-(3-(2-[(4-甲基-苯基氨基磺酰基)甲硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基)-丙基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-基硫基]乙酰胺
- (152) 4-[4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-4-氢-喹唑啉-3-基甲基]-环己酸苯乙酰胺
- (153) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (154) 3-苄基-4-氧代-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (155) 2-(3-氯苄硫基)-4-羰基-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸苄酰胺
- (156) N-[2-(4-氯苄基)乙基]-4-[2,4-二氧化-1-(2,4,6-三甲基苄基)-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-丁酰胺
- (157) 3-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1-(2,4,6-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-羧酸 4-甲基-苄酰胺
- (158) N-[2-(4-氯苄基)乙基]-3-[4-(4-氟苄基)-5-羰基-4,5-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基]丙酰胺

- (159) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-戊基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸 3-氯苄酰胺
- (160) 3-(4-[1,3-二氧化-2-(2-三氟甲基苯基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氧基]苯基)-4-羰基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯
- (161) 2-(3-苄基-4-羰基-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基)-N-[2-(4-氨基磺酰苯基)乙基]乙酰胺
- (162) 4-(2-[2-(4-氟苯基)-2-羰基-乙基硫基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-环己酸 2-氯苄酰胺
- (163) 4-羰基-2-(2-羰基-2-苯基乙基硫基)-3-苯乙基-3,4-二氢喹唑啉-7-羧酸(3,5-二甲基苯基)酰胺
- (164) 2-[3-(2-氯苄基)-4-羰基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺
- (165) 2-[2-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-2-羰基乙基硫基]-3-苯乙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
- (166) 6-(2-[2-(4-氯苯基)-2-羰基乙基硫基]-4-羰基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基)-己酸 4-甲基-苄酰胺
- (167) 1,3-二乙基-2-{3-乙基-5-[2-(3-乙基-3H-苯并噻唑-2-亚基)亚乙基]-4-羰基噻唑-2-亚基甲基}-6-三氟甲基磺酰基-3H-苯并咪唑
- (168) 4-(3-氯苄基)-2-(1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-1-羰基丙-2-基)2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)酮,
- (169) 1-苯基-7-二乙氨基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-1H-喹啉-4-酮
- (170) 1-苄基-3-(2,4-二甲基苯磺酰基)-6-氟-7-吡咯-1-基-1H-喹啉-4-酮
- (181) 1-{2-羰基-2-[4-(1-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-4-(四氢呋喃-3-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-酮
- (182) 3-(1,4-二环丙基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-4-(4-邻甲苯哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (183) 4-[2-(2-氰基苯甲酰)-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基]哌嗪-1-羧基酰胺
- (184) 4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-羰基]-2-甲基-3-(2,3,4,5-四氢-1'氢-[1,2']二吡咯-4'-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
- (185) 4-(2-[(环己-3-烯基氨基甲酰基甲基)氨基]-4-羰基-4H-喹唑啉-3-基甲基)-哌嗪-1-羧酸苄酰胺
- (186) 4-氟苯甲酸 7-羰基-6-(2-[4-(4-磺酰基苯基)丁酰氨基]乙基)-6,7-二氢异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基酯
- (187) 5-[5-(2-氟苄硫基)-7-羰基-7H-恶唑并[4,5-d]嘧啶-6-基]戊酸(2-吡啶-4-基乙基)酰胺

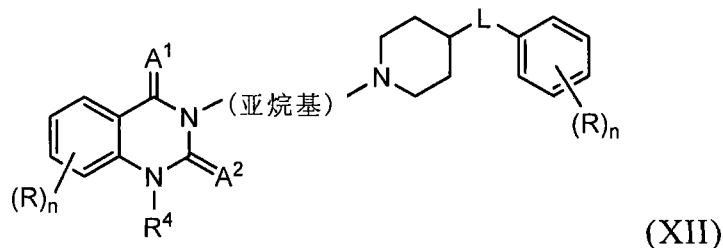
- (188) 6-苯磺酰基氨基-1-环丙基-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 苄基甲基酰胺
- (189) 8-羰基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-13-羧酸(4-苯基哌嗪-1-基) 酰胺
- (190) N-(2-(1-[2-(6-氯吡啶-3-基) 乙酰基]-6-氟-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基) 乙基) -2-苯基丙酰胺
- (191) N-(5-氧-4-嘧啶-4-基甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基甲基) -3-(4-三氟甲基苯基) 丙酰胺
- (192) N-(6-氟-7-吗啉-4-基-4-羰基-1-吡啶-4-基甲基-1,4-双氢喹啉-3-基) -2,4-二甲基苯磺酰胺
- (193) N-(4-甲基哌嗪-1-基甲基) -C-(4-羰基-3-吡啶-4-基甲基-3,4-二氢苯并[4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基) 甲磺酰胺
- (194) N-[3-恶唑-5-基-1-羰基-2-(四氢吡喃-4-基) -1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基甲基]-3-(4-苯基-哌嗪-1-基) -丙酰胺。

一方面，本发明提供了一个治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的结构式(II), (III) 或 (IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

其中所指的病症，失调或疾病是指癫痫，周围神经病变，帕金森氏症，原发性震颤，失眠，精神病，精神分裂症，高血压，心绞痛，动脉硬化，神经系统损伤，焦虑症，癫痫，抽搐，亨廷顿舞蹈病，老年痴呆症，多发性硬化，自身免疫性疾病，震颤，视网膜病变，肿瘤，炎症，颅神经损伤，心肌梗死，中风，疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，神经性疼痛，炎症性疼痛，关节炎，偏头痛，集束头痛，三叉神经痛，带状疱疹后神经痛，一般神经痛，神经退行性疾病，焦虑，抑郁，肌强直，心律失常，运动失调，神经内分泌失调，共济失调，多发性硬化症，肠易激综合症，大小便失禁，内脏痛，关节炎痛，神经痛，糖尿病神经病变，神经根性痛，坐骨神经痛，腰痛，头部和颈部疼痛，严重或顽固性疼痛，伤害性疼痛，突破疼痛，手术后疼痛，癌症疼痛，癌症，高血压，中风，1 或 2 型糖尿病，高醛固醇血症，早产，尿失禁和大脑老化。

一方面，本发明提供了一个调节钙离子通道的方法，包括在钙离子通道中接触符合结构式(II), (III) 或 (IV)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。在一个具体实例中，调节包括在有需要的患者身上选择性拮抗至少一个 T 型钙离子通道的亚基。

一方面，本发明提供了一个治疗病症，失调或疾病的方法，或刺激避孕效果的方法，包括给患者以治疗有效剂量的结构式(XII)的化合物，或其盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物。上述所指的病症，失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连，



其中：

A^1 和 A^2 各自独立选自 O, S, -N-R, or -N-OR;

R^4 是氢, 烷基, 取代烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基或烷氨基;

L 是 -C(O)-, -C(=S)-, -C(=NR¹)-, -C(=N-OR¹)-, -S(O)-, -S(O)₂-, 或 -C(R²R³)-;

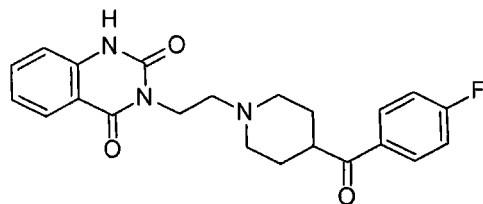
R 各自独立选自卤素, 烷基, 取代烷基, 杂烷基, 取代杂烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷氨基, 氰基, 或硝基;

n 是一个等于 0, 1, 2, 3, 或 4 的整数; 和

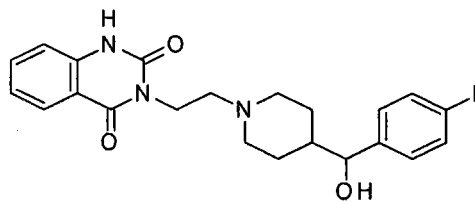
m 是一个等于 0, 1 或 2 的整数。

其中所指的病症, 失调或疾病是指癫痫, 周围神经病变, 帕金森氏症, 原发性震颤, 失眠, 精神病, 精神分裂症, 高血压, 心绞痛, 动脉硬化, 神经系统损伤, 焦虑症, 癫痫, 抽搐, 亨廷顿舞蹈病, 老年痴呆症, 多发性硬化, 自身免疫性疾病, 震颤, 视网膜病变, 肿瘤, 炎症, 颅神经损伤, 心肌梗死, 中风, 疼痛, 急性疼痛, 慢性疼痛, 神经性疼痛, 炎症性疼痛, 关节炎, 偏头痛, 集束头痛, 三叉神经痛, 带状疱疹后神经痛, 一般神经痛, 神经退行性疾病, 焦虑, 抑郁, 肌强直, 心律失常, 运动失调, 神经内分泌失调, 共济失调, 多发性硬化症, 肠易激综合症, 大小便失禁, 内脏痛, 关节炎痛, 神经痛, 糖尿病神经病变, 神经根性痛, 坐骨神经痛, 腰痛, 头部和颈部疼痛, 严重或顽固性疼痛, 伤害性疼痛, 突破疼痛, 手术后疼痛, 癌症疼痛, 癌症, 高血压, 中风, 1 或 2 型糖尿病, 高胆固醇血症, 早产, 尿失禁和大脑老化。

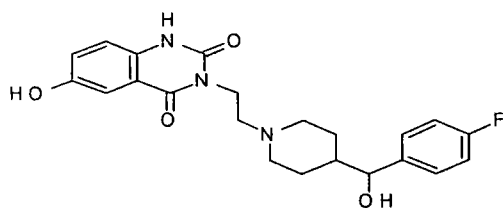
在一个具体实例中, 符合结构式 (XII) 的化合物选自:



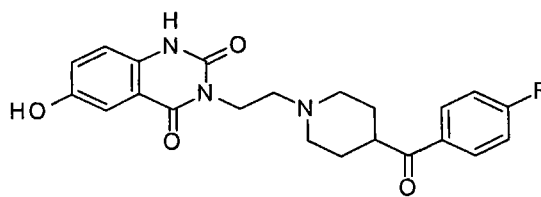
401 (Ketanserin)



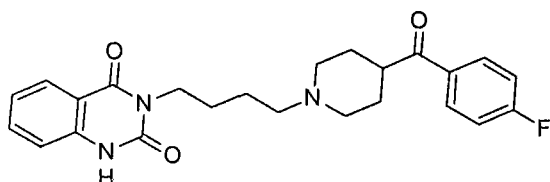
402



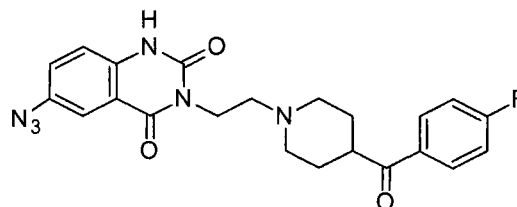
403



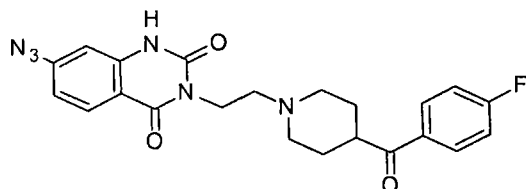
405



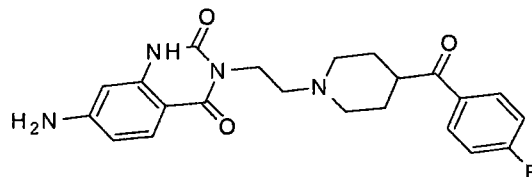
407



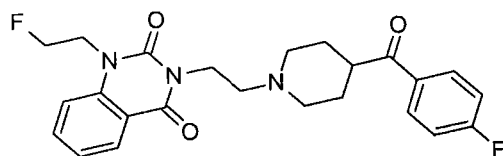
409



410



412



413

或其在制药上可接受的盐，溶剂化物，酯和前体药物。

上述化合物也可用其化学名称来表示：

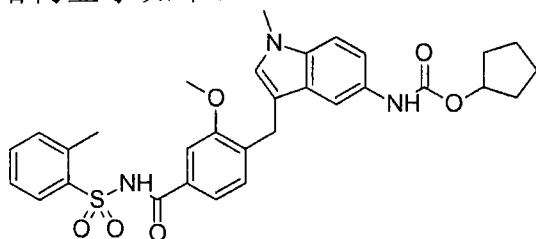
- (401) 3-{2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基}-1H-喹唑啉-2,4-二酮(酮色林)
- (402) 3-{2-[4-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]哌啶-1-基]乙基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (403) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}乙基)-6-羟基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (404) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)-6-羟基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (405) 3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}丁基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (406) 6-叠氮-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (407) 7-叠氮-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

二酮

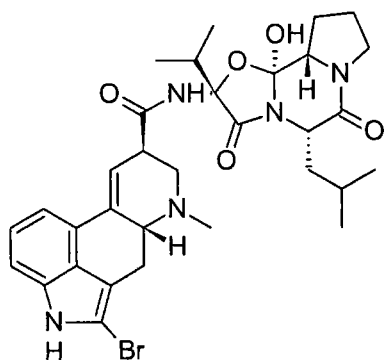
- (408) 7-氨基-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
- (409) 1-(2-氟代乙基)-3-(2-{4-[(4-氟苯基)羰基]哌啶-1-基}乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

一方面,本发明提供了一个治疗病症,失调或疾病的方法,或刺激避孕效果的方法,包括给患者以治疗有效剂量的以下化合物: [3-[2-甲氧基-4-[(2-甲苯基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特), (5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考),或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物。上述所指的病症,失调或疾病跟低电压门控性钙离子通道的激活或极度活跃有牵连。

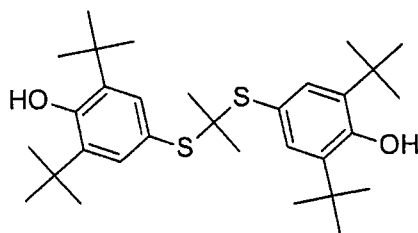
[3-[2-甲氧基-4-[(2-甲苯基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特), (5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)的化学结构显示如下:



414 (Zafirlukast),



416 (Bromocriptine), 和



418 (Probucol).

最好的是,这种病症,紊乱,或疾病是选自下列疾病:癫痫,周围神经病变,帕金森氏症,原发性震颤,失眠,精神病,精神分裂症,高血压,心绞痛,动脉硬化,神经系统损伤,焦虑症,癫痫,抽搐,亨廷顿舞蹈病,老年痴呆症,多发性硬化,自身免疫性疾病,震颤,视网膜病变,肿瘤,炎症,颅神经损伤,心肌

梗死，中风，疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，神经性疼痛，炎症性疼痛，关节炎，偏头痛，集束头痛，三叉神经痛，带状疱疹后神经痛，一般神经痛，神经退行性疾病，焦虑，抑郁，肌强直，心律失常，运动失调，神经内分泌失调，共济失调，多发性硬化症，肠易激综合症，大小便失禁，内脏痛，关节炎痛，带状疱疹后神经痛，糖尿病神经病变，神经根性疼痛，坐骨神经痛，背痛，头部和颈部疼痛，严重或顽固性疼痛，伤害性疼痛，突破疼痛，手术后疼痛，癌症疼痛，癌症，高血压，中风，1 或 2 型糖尿病，高醛固酮血症，早产，尿失禁，和大脑老化。

一方面，本发明提供一种方法调节钙离子通道由接触从以下组选出的化合物：[3-[2-甲氧基-4-[(2-甲基)磺酰胺基羰基]苄基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(扎鲁司特)；(5' α)-2-溴-12'-羟基-5'-(2-甲基丙基)-3',6',18-三羰基-2'-(丙烷-2-基)麦角它曼(溴隐亭)和(4,4'-[(1-甲基乙基)二硫]双[(2,6-二叔丁基)苯酚](普罗布考)，或在药学上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物与钙离子通道。在一个实例，调节包括在需要的患者选择性拮抗至少一个 T-型钙离子通道的亚基。

本发明的具体实例包括但不限于从上面的例子主体化合物，包括表 1.或表 2 中化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的化合物可以包含一个或多个非对称中心，因此可是消旋和外消旋混合物，单一对映体，非对映体的混合物和单个非对映体。额外的非对称中心可能存在取决于对分子的各种取代基。每一个这样的非对称中心将产生两个独立的光学异构体，所有可能的光学异构体和非对映体混合物和纯粹或部分纯化的化合物都属于本发明的范围内。本发明包括所有这些化合物的同分异构体。

独立合成这些非对映体或其色谱分离物可用经适当修改所披露的方法。他们的绝对立体化学可由结晶产品或属于结晶中间体，如有必要，衍生于包含已知绝对构型不对称中心的试剂 X 射线晶体学来确证。

如果需要，化合物的外消旋混合物可分离到个体对映体。分离可用已知的方法，如先将一个化合物的外消旋混合物耦合到光学纯化合物来形成非对映体混合物，然后用常规分离结晶或色谱方法分离单个非对映体。耦合反应往往是用光学纯酸或碱形成盐。非对映衍生物在去掉偏光基团后可以转换为纯对映体。该外消旋混合物也可以直接利用已知的偏光固定相色谱方法分离。

另外，任何一种化合物对映体可用已知的方法用光学纯原料或已知配置试剂立体选择性合成。

以本发明披露的化合物为例。本发明的具体化合物包括下面的例子，其中包括表 1.或表 2 中的化合物和其药学上可接受的盐，溶剂化物，酯，和/或其前体药物和个体非对映体。

给于有效剂量此化合物有用在患者拮抗钙，特别是 T 型钙离子通道活性。本发明化合物用作为钙离子通道拮抗剂，尤其是拮抗 T 型钙离子通道的活性。本发明可以治疗灵长类动物，特别是人类，和其他哺乳动物。

本发明还包括包括用此化合物与药剂载体或稀释剂制成药品的方法来拮抗

钙离子通道，尤其是 T 型钙离子通道的活性或治疗人类和动物的紊乱和疾病。

治疗对象一般是哺乳动物，最好是人，男性或女性。“治疗有效剂量”术语是指由研究员，兽医，医生或其他临床医生用此化合物能引起组织，系统，个体生物学或医学反应的量。本发明化合物可用于患者治疗与预防神经和精神病。本文中所使用的术语“治疗”作为名词和动词都指是指所有可能有放缓，中断，控制神经和心理疾病的进展，但并不一定意味着所有疾病的症状彻底消除。这在预防性治疗也一样，特别是在易患这种疾病或失调的患者。术语“给药”作为名词和动词都指提供一个化合物或前药给需要的人。

术语“组合物”涵盖包括在指定的数量的指定成分，直接或间接地组合的产品。此组合物包括有效成分和惰性成分，以及任何成品产生于直接或间接络合或任何两个或两个以上的成分，或从一个或更多的成分，或从反应或一个或更多的互动成分分离其他类型的聚集。因此，本发明的药物成分包括由本发明的化合物和药学上可接受载体的任何组成。所谓“药学上可接受”的意思是载体，稀释剂或赋形剂必须其他成分兼容，而不对受者有害。

本发明的化合物作为钙离子通道，特别是 T 型钙离子通道拮抗剂有如下应用：(一) 从背根神经节或成年大鼠或小鼠丘脑新鲜分离神经元，在抑制了其他细胞离子通道后来研究低电压激活的 T-型钙离子电流的药理学特性。[描述的例子，由 SM 多罗维奇和 CJ 林格尔，神经生理学杂志，Vol. 79， 1998 年 1 月， 240-252 页，和约克索维奇等，生理学杂志 574.2， 415-430 页(2006)]；(二)， “FLIPR 钙离子通量检测”和(三) “T-型钙离子(Ca^{2+}) 拮抗剂电压钳检测[夏，等，检测和药物开发技术，1(5)，637 - 645(2003)]。在一个典型的实验用 293 细胞表达钙或 T 型通道 $\alpha - 1G$ ，H，和 I(Cav3.1， Cav3.2， Cav3.3) 来记录确定化合物抑制钙电流的功能。

在这个 T 型钙离子通道拮抗剂电压钳检测实验，钙离子电流由静止状态的人 $\alpha - 1G$ ，H，和 I(Cav3.1， Cav3.2， Cav3.3) 钙离子通道产生。T 型(低电压激活)钙离子通道序列信息在以下专利中披露：US5,618,720, US5,686,241, US5,710,250, US5,726,035, US5,792,846, US5,846,757, US5,851,824, US5,874,236, US5,876,958, US6,013,474, US6,057,114, US6,096,514, WO99/28342, 和神经科学杂志，19(6):1912 - 1921 (1999 年)。表达 T 型通道的细胞在生长介质中培养：DMEM 培养液，10%胎牛血清(Clontech 公司)，100 微克/毫升青霉素/链霉素，2 毫米 L-谷氨酰胺，150 微克/毫升 Zeocin，5 微克/毫升 Blasticidin。细胞暴露于四环素 24 小时引起的 T 通道表达。玻璃移液器的尖端拉至直径 1-2 微米。移液器装满细胞内液，沿其长度插入氯化银线，然后连接到电压钳放大器。胰蛋白酶消化缓冲液为 0.05%胰蛋白酶，0.53 毫摩尔 乙二胺四乙酸。细胞外记录液组成：(毫摩尔)：130 氯化钠，4 氯化钾，1 氯化镁，2 氯化钙，20HEPES，30 葡萄糖，pH 值 7.4。内液组成：(毫摩尔)：125 氯化铯，10 乙磺酸，8 氯化钠，0.06 氯化钙，0.6 EGTA，4 三磷酸腺苷镁，0.3 GTP；135 CsMeSO₃，1 氯化镁，10 氯化铯，5 EGTA，10 乙磺酸，pH 值 7.4；或 135 氯化铯，2 二氯化镁，3 MgATP，2 Na₂ATP，1 Na₂GTP，

5 EGTA, 10 乙磺酸, pH 值 7.4。移液器尖插入后, 记录串联电阻(可接受的范围为 1-4 兆欧)。移液器浴液交界处电极在放大器置零。然后刺破细胞, 并且在补偿串联电阻(“= 80%”)后, 按电压方案记录整个细胞钙离子电流的反应。: 电压方案(1) 每 20 秒脉冲-80 毫伏控制压到 70 毫秒的-20 毫伏;该药物在抑制电流通道介导的计算从测量的峰值电流的电压从-80 毫伏至-20 毫伏转移;(2) 每 15 秒脉冲-100 毫伏的控制压在 70 毫秒内到-20 毫伏, 该药物在抑制电流通道介导的计算从测量的峰值电流从-100 减少至-20 毫伏。两控制压差用来确定在不同的由静止状态的细胞潜在水平诱导失活水平的药物作用。在取得控制基准钙离子电流后, 用含测试化合物递增浓度的细胞外液冲刷。在特定化合物的浓度稳定状态抑制一旦达到后, 升高一个浓度。在去极化至-20 毫伏时的对照钙离子流入的峰值抑制百分数绘制作为一种化合物浓度的函数。

这些测试可确定本发明使用的化合物 T 型钙离子通道拮抗剂内在活性。特别是, 上述例子化合物, 包括表 1 和表 2 中的化合物, 有在 25 微摩尔以下的 IC₅₀ 拮抗 T 型钙离子通道。优选的化合物可在 1 微摩尔以下的 IC₅₀ 拮抗 T 型钙离子通道。这样的结果表明了这些化合物在用作 T 型钙离子通道拮抗剂的内在活性。

T 型钙离子通道涉及的生物功能广泛。这提示这些受体在人类或其他物种的各种疾病的进程的潜在作用。本发明的化合物在治疗, 预防, 纾缓, 控制或减少许多于钙离子通道相关的神经和精神疾病的各种风险有用。比如以下列情况或疾病: 运动失调, 包括 akinesias 和动性刚性综合征(包括帕金森病, 药物性帕金森, 脑炎后的(postencephalitic)帕金森病, 进行性核上性麻痹, 多系统萎缩, 皮质变性, 帕金森痴呆 ALS 综合征和基底节钙化), 慢性疲劳综合征, 疲劳, 包括帕金森疲劳, 多硬化疲劳, 睡眠失调或昼夜节律紊乱疲劳, 药物诱发帕金森(如精神病引起的帕金森恶性综合征, 抗精神病药致急性肌张力失调, 抗精神病药致急性静坐不能, 抗精神病药引起的迟发性运动障碍和药物引起姿势性震颤), 抽动秽语综合症, 癫痫, 癫痫和运动失调[包括震颤(如休息震颤, 特发性震颤, 姿势性震颤和意向震颤), 舞蹈病(如西德纳姆舞蹈症, 亨廷顿氏症, 良性遗传舞蹈病, 神经棘红细胞增多症(neuroacanthocytosis), 症状性舞蹈病, 药物性舞蹈症和舞动症), 肌阵挛(包括全身性肌阵挛和联络肌), 抽搐(包括简单的抽动, 复杂抽搐和抽动症状), 不安腿综合征和肌张力失调(包括诸如 idiopathic 全身性肌张力失调肌张力失调, 药物性肌张力失调, 症状性肌张力失调和阵发性肌张力和局限性肌张力失调, 如眼睑, 下颌肌张力失调, 痉挛性发音失调, 痉挛性斜颈, 轴向张力失调, 肌张力书写痉挛和偏瘫肌张力失调), 心脏病, 心律不齐和心律失常, 心肌梗死, 充血性心力衰竭, 冠心病, 猝死, 中风, 性健康和生殖功能失调, 如损害生育, 不育, 疾病或健康问题, 如不正常的振荡活动发生在大脑, 包括抑郁症, 偏头痛, 神经性疼痛, 帕金森氏症, 精神病和精神分裂症, 以及由于不正常的活动耦合产生的疾病或健康问题, 特别是通过丘脑, 提高认知功能, 提高记忆, 增加记忆保持;提高训练效能, 增加免疫反应, 增加机体免疫功能, 潮热, 夜晚汗水;延长寿命;精神分裂症;由神经系统和心血管系统的节律失调引起的肌肉相关疾病, 细胞增殖,

如血管扩张或收缩和高血压，癌症，心律失常，高血压，充血性心力衰竭；生殖/泌尿系统问题；性功能和生育失调，肾功能不足；对麻醉药的反应性，睡眠失调，其中包括提高睡眠质量，改善睡眠质量，提高睡眠效率，睡眠维持充实；减少睡眠潜伏期(所花的时间入睡)；减少入睡困难，增加睡眠的连续性，减少睡眠时的醒来的次数，减少在睡眠中醒来的间歇，减少夜间觉醒，减少花费的时间醒后最初开始睡眠，增加总睡眠量；改变时间，频率或睡眠发作期；改变时间，频率或慢波时间(即3级或4)睡眠发作，增加第2阶段睡眠百分比；促进慢波睡眠，增加Delta睡眠，减少夜间觉醒，特别是清晨醒来，增加白天的警觉性，减少白天昏睡；治疗或减少白天嗜睡，增加睡眠满意程度，增加睡眠维修，特发性失眠，睡眠问题，失眠，睡眠过多。特发性睡眠过多。重复性睡眠过多，内在的睡眠过多，嗜睡。中断睡眠，睡眠呼吸暂停，阻塞性睡眠呼吸暂停，失眠，夜间肌阵挛，睡眠中断，时差，轮班工人的睡眠失调，睡眠异常(dyssomnias)，夜惊，抑郁失眠，情绪/抑郁症，老年痴呆症或认知障碍，以及梦游和enmesis，老年睡眠失调；与昼夜节律以及跨时区旅行和轮班，工作时间，条件，由于药物引起相关的心理和生理疾病相关的条件在REM睡眠减少的副作用，肌痛，是由非恢复性睡眠和肌肉疼痛或睡眠呼吸暂停这与睡眠时呼吸失调相关表现综合征；睡眠质量下降的结果，情绪失调，如特别是抑郁症或更多的抑郁症，例如，单一偶发或复发性抑郁症和心境恶劣障碍，或双相情感障碍，例如，双相I型障碍，双相n型障碍和环性障碍，由于一般的医疗条件，物质引起情绪失调，焦虑症，包括急性应激障碍，广场恐怖症(agomphobia)，genemlized焦虑症，强迫症，惊恐发作，恐慌症，创伤后应激障碍，分离焦虑症，社交恐怖症，具体的恐惧，药物引起的焦虑症；严重的神经和精神病，如心脏搭桥和移植手术后脑损伤，中风，缺血性中风，脑缺血，脊髓损伤，头部外伤，围产期缺氧，心脏骤停，降血糖神经元损伤；亨廷顿舞蹈病，肌萎缩性脊髓侧索硬化症，多发性硬化症；眼损伤；视网膜病变；认知障碍；特发性和药物性帕金森病；肌肉痉挛，包括癫痫，痉挛相关疾病，包括老年痴呆症认知障碍(与阿尔茨海默氏症病，缺血，外伤，血管问题或中风，艾滋病，帕金森氏症，亨廷顿氏病，匹克症，库贾氏病，围产期缺氧及其他一般性的医疗情况或滥用药物)；谵妄，遗忘与年龄有关的认知能力下降；精神分裂症或精神病，包括精神分裂症(偏执，混乱，紧张性或分化)，分裂样障碍，精神分裂症障碍，妄想症，简短精神障碍，共享精神障碍，一般的医疗条件和药物引起的精神障碍，物质相关的疾病与成瘾行为(包括药物引起的精神错乱，持续痴呆，持续遗忘障碍，精神障碍或焦虑症，赖受，依赖或退出，包括酒精，安非他命，大麻，可卡因，致幻剂，吸入剂，尼古丁，阿片类，苯环，镇静剂，安眠药和抗焦虑药)，注意缺陷/多动障碍(ADHD)，品行障碍，偏头痛(包括偏头痛)，小便失禁，耐药，物质退隐(如鸦片，尼古丁，烟草制品，酒精，苯二氮，可卡因，镇静剂，安眠药等)；精神病，精神分裂症，焦虑(包括广泛性焦虑症，恐慌症，强迫症和)；情绪障碍(包括抑郁症，躁狂症，双相情感障碍)；三叉神经痛；听力损失，耳鸣；神经元损害包括眼损伤；视网膜病变，眼睛的黄斑变性，呕吐，脑水肿，疼痛，包括急性和慢性疼

痛, 剧烈疼痛, 顽固性疼痛, 炎症性疼痛, 神经性疼痛, 创伤后疼痛, 骨关节疼痛(骨关节炎), 重复性动作疼痛, 牙齿疼痛, 癌症疼痛, 肌筋膜疼痛(肌肉损伤, 纤维肌痛), 外围手术期疼痛(普通外科, 妇科), 慢性疼痛, 神经性疼痛, 创伤后疼痛, 三叉神经痛, 偏头痛和偏头痛。

因此, 本发明提供的方法主要表达为: 治疗, 控制, 缓和或减少癫痫的风险, 包括失神癫痫, 治疗或控制帕金森病; 治疗原发性震颤, 治疗或控制各种疼痛, 包括神经性疼痛, 提高睡眠质量; 充实睡眠维持, 增加 REM 睡眠, 增加慢波睡眠, 减少支离破碎的睡眠模式; 治疗失眠, 提高认识, 增加记忆保持; 治疗或控制抑郁症, 治疗或控制精神病; 或治疗, 控制, 缓和或减少精神分裂症的风险。这些都涉及到给患者以治疗有效剂量本发明的化合物。

本发明化合物可进一步用任一方法来预防, 治疗, 控制, 改良, 或降低此本文提及的疾病, 紊乱的风险。

本发明组合中活性成分的剂量可有不同, 但是, 活性成分的量应适合合适的剂型。所述活性成份应以能提供最佳的药物疗效的剂型给与需要治疗的患者(动物和人类)。选定的剂量取决于预期的治疗效果, 给药途径及治疗时期。剂量将根据不同的患者, 疾病的性质和严重程度, 患者的体重, 膳食, 并用药物, 以及其它因素。一般来说, 每天给患者(包括老人)剂量介于 0.0001 至 50 毫克每公斤体重以获得有效的抗钙, 特别是 T 型钙离子通道。剂量范围, 一般约每天每患者 0.5 毫克至 1.0 克, 可单次或多次给药。较好的剂量范围将约为每天每人 0.5 毫克至 500 毫克, 更好约 0.5 毫克到 200 毫克, 再更好约 5 毫克至 50 毫克。本发明的药物组合固体剂型配方, 最好含约 0.5 毫克至 500 毫克的活性成分, 最好含约 1 毫克至 250 毫克的活性成分。制剂最好含约 1 毫克, 5 毫克, 10 毫克, 25 毫克, 50 毫克, 100 毫克, 200 毫克或 250 毫克的活性成份。口服给药剂型, 最好是含 1.0 到 1000 毫克的活性成分的片剂, 特别是 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 毫克片剂以便根据症状调整剂量。给药方案可是每天 1 至 4 次, 最好是每天一次或两次。

在治疗, 预防, 控制, 改良, 或减少疾病风险时本发明的化合物可与一个或多个其它药物结合使用, 这样的药物组合在一起比单独使用更安全或有效。这些其他药物可通过常规途径和剂量给药, 同时或与本发明的化合物先后用药。当本发明的化合物是用于同时与一个或多个其他药物, 首选含有其他药物的形式和本发明的化合物药剂的组成的单位剂量。不过, 联合用药也可能包括在本发明与一个或多个其他药物化合物在不同的重叠日程给药。这也是考虑在联合用药时, 与一个或多个其它活性成分, 本发明化合物及其他活性成分可能会比在单独使用时降低剂量使用。因此, 本发明的药物成分包括那些在除了本发明的化合物外的一个或多个其它活性成分。上述组合, 不仅包括本发明化合物与另外一个活性化合物, 而且还与其他两个或两个以上的活性化合物的组合。

同样, 在预防, 治疗, 控制, 改良, 或减少本发明化合物的治疗风险时, 本发明化合物可与其他药物合用。这样的其他药物可按常规给药途径和剂量, 同时

或先后与本发明的化合物给药。当本发明的化合物是于一个或多个其他药物同用，首选含有除本发明化合物的其他药物药剂成分。因此，本发明的药物成分，包括那些在除了本发明的化合物，也包含一个或多个其它活性成分。

本发明的化合物与第二活性成分重量比可能是多种多样，将取决于每种成分的有效剂量。一般来说，将用每个化合物的有效剂量。因此，例如，当本发明的化合物与另一药联合应用，本发明化合物与另药的重量比一般在 1000:1 到约 1:1000，最好约 200: 1 至约 1: 200 范围。本发明的化合物和其他化合物的活性成分合用，一般也在上述范围内，但在每种情况下，应使用每个活性成分的有效剂量。联合应用时本发明的化合物和其他活性剂化合物可以分别或一起给药。此外，其中一个活性成分可在另一活性成分之前，同时，或之后给药。

本发明的化合物可与下列抗惊厥剂联合应用,如卡马西平，氯硝西洋，divalproex，乙琥胺，非氨酯，磷苯妥英钠，加巴喷丁，拉莫三嗪，左乙拉西坦，劳拉西洋，咪达唑仑，奥卡西平，苯巴比妥，苯妥英，扑痫酮，噻加宾扣抑制剂，托吡酯，丙戊酸，vigabatrin 或唑。在另一实例中，此化合物可下列药物联合应用醋奋乃静(acetophenazine)，阿仑替莫，海索，溴隐亭，比哌立登(biperiden)，氯丙嗪，氯普噻吨，氯氮平，地西洋，非诺多泮，氟奋乃静，氟哌啶醇，多巴，左旋多巴与苄丝肼与左旋多巴，麦角乙脲(lisuride)，洛沙平左旋多巴，美索达嗪，molindolone，那高利特(naxagolide)，奥氮平，培高利特，奋乃静，匹莫齐特，普拉克索，利培酮，舒必利，丁苯那嗪，苯海索，硫利达嗪，氨砒噻吨，三氟或丙戊酸。

在另一实例中，本发明的化合物可与下列药物联合应用，左旋多巴(带或不带如卡比多巴，苄丝肼的选择性脑外脱羧酶抑制剂)，抗胆碱能药物如 biperiden(可选作为其盐酸或乳酸盐)和苯海索(海索)盐酸盐，如恩他卡朋，MOA-B 抑制剂，抗氧化剂，A2a 腺苷受体拮抗剂，胆碱能受体激动剂，血清素受体拮抗剂与多巴胺受体激动剂，如阿仑替莫，溴隐亭，诺多泮，麦角乙脲(lisuride)，那高利特，培高利特和普拉克索。有关的多巴胺受体激动剂可能是一个药学上可接受的盐的形式，例如，阿仑替莫，氢溴酸盐，甲磺酸溴隐亭，甲磺酸非诺多泮，盐酸那高利特和甲磺酸培高利特。麦角乙脲和如普拉克索(pramipexol)通常用于在非盐形式。

在另一实例中，本发明的化合物可与下列化合物类联合应用，吩噻嗪，噻吨，杂环二苯氮杂类药物(dibenzazepine)，丁酮，二苯基丁基哌啶(diphenylbutylpiperidine)和吲哚酮抗精神病药类化合物。吩噻嗪类适用的例子包括氯丙嗪，美索达嗪，硫利达嗪，醋奋乃静，氟奋乃静，奋乃静和三氟拉嗪。氨砒噻吨类适合的例子包括氯普噻吨和氨砒噻吨。二苯并氮杂类的一个例子是氯氮平。丁酮类的一个例子是氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶(Diphenylbutylpiperidine)类的一个例子是匹莫齐特。吲哚酮的一个例子是 molindolone。其他抗精神病药包括洛沙平，舒必利与利培酮。很清楚精神病药物于本化合物一起使用时，可以药学上可接受的盐的形式，例如，盐酸氯丙嗪，美索达嗪地平，盐酸硫利达嗪，马来

酸醋奋乃静，盐酸氟奋乃静，flurphenazine enathate，癸氟奋乃静，盐酸三氟拉嗪，盐酸氨砒噻吨，氟哌啶醇癸酸，丁二酸洛沙平与盐酸吗啡酮。奋乃静，氯普噻吨，氯氮平，氟哌啶醇，匹莫齐特和利培酮通常用于非盐形式。

在另一实例中，本发明的化合物可与鸦片结合激动剂脂肪氧化酶抑制剂联合应用，如 5 脂肪氧化酶抑制剂，一个环氧合酶抑制剂，如环氧合酶-2 抑制剂，白介素抑制剂，如白细胞介素-1 抑制剂，NMDA 拮抗剂，一氧化氮，或者一氧化氮合成抑制剂，非甾体类抗炎药，或抑制细胞因子抗炎剂，如乙酰氨基酚，阿司匹林，可待因，芬太尼，布洛芬，吲哚美辛，酮咯酸，吗啡，萘普生，非那西丁，吡罗昔康，类固醇止痛药，舒芬太尼，苏林酸(sunlindac)，替尼达普，等等。同样，本化合物可于止痛药一起用，如咖啡因，H₂ 拮抗剂，瓦斯康，氢氧化铝或镁；去充血剂，如福林，苯丙醇胺，伪麻黄碱，羟甲唑啉，肾上腺素，萘甲唑啉，赛洛唑啉(xylometazoline)，六氢脱氧麻黄碱或左旋脱氧麻黄碱；镇咳剂如可待因，氢可酮，卡腊米芬(caramiphen)，咳必清，或 dextramethorphan，利尿剂和有镇静或无镇静作用的抗组胺药。在另一项体现，本发明的化合物可与 L-型钙离子通道阻滞剂如氨氯地平联合应用。

在另一实例中，本发明的化合物可与下列化合物类联合应用，提高睡眠质量，预防和治疗睡眠障碍，包括如镇静剂，催眠药，抗焦虑药，抗精神病药，抗焦虑药，抗组织胺，苯二氮类，巴比妥，cyclopyrrolones 丁酸受体激动剂，5HT-2 拮抗剂，包括 5HT-2A 型拮抗剂和羟色胺-2A/2C 拮抗剂，组胺拮抗剂包括组胺 H₃ 拮抗剂，组胺 H₃ 受体逆反激动剂，咪唑并吡啶类(imidazopyridines)，小镇静剂，褪黑激素激动剂和拮抗剂，melatonergic 制剂，其他食欲素拮抗剂，食欲素受体激动剂，前动力蛋白(prokineticin)激动剂和拮抗剂，吡唑并嘧啶类(pyrazolopyrimidines)，其他的 T 型钙离子通道拮抗剂，三唑并嘧啶类(triazolopyridines) 等等，如：阿地唑仑，阿洛巴比妥，阿洛米酮(alonimid)，阿普唑仑，阿米替林，异戊巴比妥，阿莫沙平，armodafinil，APD 的-125，苯他西泮，苯佐他明，溴替唑仑，安非他酮，丁螺环酮，布他巴比妥(butabarbital)，布他比妥，卡普瑞林，卡普脉，卡波氯醛(carbocloral)，甜菜碱乙醛，水合氯，氯氮，氯米帕明，氯硝西泮，氯哌啶酮，氯拉卓酸，氯乙双酯，氯氮平，氯硝西泮(conazepam)，环丙西泮，地昔，dexclamol，地西泮，氯醛比林，双丙戊酸(divalproex)，苯海拉明，多虑平，EMD-281014，Eplivanserin，舒乐安定，佐匹克隆，ethchlorynol，依托咪酯，非诺班(fenobam)，氟硝西泮，氟西泮，氟伏沙明，氟西汀，磷西泮，加波沙朵，格鲁米特，哈拉西泮(halazepam)，羟嗪，伊布莫仑，丙米嗪，因地普隆(Indiplon)，锂，劳拉西泮，氯甲西泮，LY-156735，马普替林，MDL-100907，甲氯喹酮，褪黑激素，甲基苯巴比妥，安宁片，甲喹酮，甲普里隆，咪达氟，咪达唑仑，莫达非尼，尼法唑酮，NGD-2-73，尼索氨酯(nisobamate)，硝西泮，去甲替林，去甲羟基安定，三聚乙醛，帕罗西汀，戊巴比妥，佩尔拉松树，奋乃静，苯乙，苯巴比妥，普拉西泮，异丙嗪，异丙酚，普罗替林，夸西泮(quazepam)，雷美替胺，瑞氯西泮，罗来米特，速可眠，舍曲林，

舒普罗酮, TAK-375, 替马西泮, 硫利达嗪, 噻加宾, 曲卡唑酯, *tranylcypromaine*, 曲唑酮, 三唑仑, 曲匹泮 (*trepipam*), 三甲氧苯酯酰胺, 三氯福司 (*triclofos*), 三氟啦嗪, 曲美托嗪, 曲米帕明, *uIdazepam*, 文拉法辛, *zaIeplon*, 唑拉西泮 (*zolazepam*), 佐匹克隆, 唑吡坦和他们的盐, 以及它们的组合等, 或本发明的化合物可与物理方法, 例如与光疗或电刺激联合应用。

在另一实例中, 本发明的化合物可与抗抑郁剂或抗焦虑剂联合应用, 包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环和仲胺三环物), 选择性血清素再摄取抑制剂(SSRIs), 单胺氧化酶抑制剂(单胺氧化抑制剂), 可逆单胺氧化酶抑制剂, 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂, α -肾上腺素受体拮抗剂, 神经激肽-1受体拮抗剂, 非典型抗抑郁药, 苯二氮, 5-HT-1A型激动剂或拮抗剂, 尤其是5-HT-1A型部分激动剂, 和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的拮抗剂。具体的药物包括: 阿米替林, 氯丙咪嗪, 多虑平, 丙咪嗪和曲米帕明; 阿莫沙平, 丙咪嗪, 麦普替林, 去甲替林和普罗替林, 氟西汀, 氟伏沙明, 帕罗西汀和 *sertraline*; 异唑肼(*isocarboxazid*), 苯乙, 强内心百乐明和吉兰, 吗氯贝胺; 文拉法辛, 阿瑞, 安非他酮, 锂, 奈法唑酮, 曲唑酮与维洛沙秦, 阿普唑仑, 氯氮, 氯硝西泮, 二钾氯氮卓(*chlorazepate*), 地西泮, 哈拉西泮, 劳拉西泮, 奥沙西泮和普拉西泮, 丁螺环酮, 氟辛克生 (*flesinoxan*), 吉培福林(*gepirone*)和伊沙司坦(*ipsapirone*), 以及他们药学上可接受的盐。

在另一实例中, 本发明的化合物可与下列化合物类联合应用, 抗阿尔茨海默氏剂; β -分泌酶抑制剂, γ -分泌酶抑制剂; *secretagogues* 生长激素, 重组人生长激素, HMG - CoA 还原酶抑制剂; 非类固醇消炎药, 包括布洛芬, 维生素 E, 抗淀粉样蛋白抗体; CB-1受体拮抗剂或受体逆反激动剂; 抗生素如强力霉素和利福平, N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 如美金刚; 胆碱酯酶抑制剂加兰他敏等, 卡巴拉汀, 多奈哌齐和他克林; 如伊布莫仑(*ibutamoren*)生长激素 *secretagogues*, 甲磺酸伊布莫仑和卡莫瑞林(*capromorelin*); 组胺 H3 拮抗剂; AMPA 激动剂; PDE4 抑制剂; GABAA 受体逆反激动剂; 或神经元烟碱受体激动剂。

本发明的化合物可通过以下方式给药: 口服, 注射(如肌肉, 腹腔, 静脉注射, 脑室, 脑池注射或输液, 皮下注射, 或植入), 吸入喷雾, 鼻, 阴道, 直肠, 舌下含服, 或局部。可单独或联合, 在适合的常规剂量单位含无毒性, 药学上可接受的载体, 助剂。此外, 除用于小鼠, 大鼠, 马, 牛, 羊, 狗, 猫猴子等温血动物的治疗外, 本发明的化合物还能有效的用在人类身上。

本发明的化合物的药物成分以剂量单位形式方便地给药, 可由已知的任何药剂方法准备。所有的方法包括将一个或多个辅助成分的载体和活性成分混合的步骤。一般来说, 药品的成分与液体或小固体载体混合, 然后, 如有必要塑造成所需的产品配方。在药物配方中, 本活性化合物应有足够量以影响疾病过程或病症。本文中所使用的术语“成分”涵盖产品包括指定成分含指定的量, 以及任何产品, 直接或间接地合用指定成分含指定的量。

用于口服的药品成分可根据已知方法制成。药物成分可以包含一个或多个从

如下小组选出，增甜剂，调味剂，着色剂和保护剂，以提供优雅可口药学制品。为制造适合的药片，片剂包含活性成分与无毒赋形剂的混合物。这些辅料可能是，例如，惰性稀释剂，如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠，制粒，崩解剂，例如，玉米淀粉，或海藻酸，结合剂，例如淀粉，明胶，或洋槐，润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。该药片可有无涂层来延迟其解体和胃肠道吸收，从而提供了一个较长时间的持续药效。

口服制剂也可以是硬胶囊其中活性成分与惰性固体稀释剂混合，例如，碳酸钙，磷酸钙或高岭土，或软胶囊其中的活性成分与水或油媒介，例如花生油，液体石蜡，或橄榄油。水悬浮液用活性成分与适合的水辅料混合。油性悬浮液用活性成分与适合的油辅料混合。油中水乳状液也可用。可再分散粉末，加水，分散或润湿剂和一个或多个防腐剂来制备水悬浮剂。本化合物的药物成分也可以无菌水或悬浮剂注射给药。本化合物的药物成分也可以栓剂直肠给药。本化合物的药物成分也可以局部使用，如面霜，药膏，果冻，溶液或悬浮液等。本发明的化合物也可鼻吸入给药。本发明的化合物也可以透皮贴剂方法给药。

制备本发明的化合物的几种方法在以下试图和实例中说明。起始原料制备都是按已知程序或此处所示。下面本文所用简称：Me：甲基；Et 乙基；t-Bu：叔丁基；Ar：芳；Ph：苯；Bn：苄基，BuLi：丁基锂；Piv：新戊酰；Ac：乙酰基；THF：四氢呋喃；DMSO：二甲亚砜；EDC：N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基羰基二酰亚胺；Boc：叔丁氧基羰基；Et₃N：三乙胺；DCM：二氯甲烷；DCE：二氯乙烷；DME：二甲氧基乙烷；DBA：二乙胺；DAST：三氟化二乙基氨基硫；EtMgBr：溴化乙基镁；BSA：牛血清蛋白；TF A：三氟乙酸；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；SOCl₂：亚硫酰氯；CDI：carbonyl diimidazole；rt：室温；HPLC：高效液相色谱法。本发明的化合物可以用多种方法制备。

如上所述，本发明的化合物，包括一级和二级结构，可以从市场购买，如Aldrich 化工有限公司(威斯康星州密尔沃基市)，Sigma 化工有限公司(圣路易斯，密苏里州)，Maybridge(康沃尔，英格兰)，Asinex(Winston - Salem 的，北卡罗来纳州)，ChemBridge 公司(圣地亚哥，加利福尼亚州)，ChemDiv(圣地亚哥，加利福尼亚州)，SPECS(代尔夫特，荷兰)，Timtec(纽瓦克，DE)或者这些化合物可以直接合成。本发明的化合物，和其他具有通过上述方法确定不同基团的任何相关化合物可以使用已知的技术和合成，如在如下文献中描述描述，例如，March, 高等有机化学 4^{sup.th} Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, 高等有机化学 3^{sup.rd} Ed., Vols. A 和 B (Plenum 1992), 和 Green 和 Wuts, 有机合成中的保护基团 2^{sup.nd} Ed. (Wiley 1991).

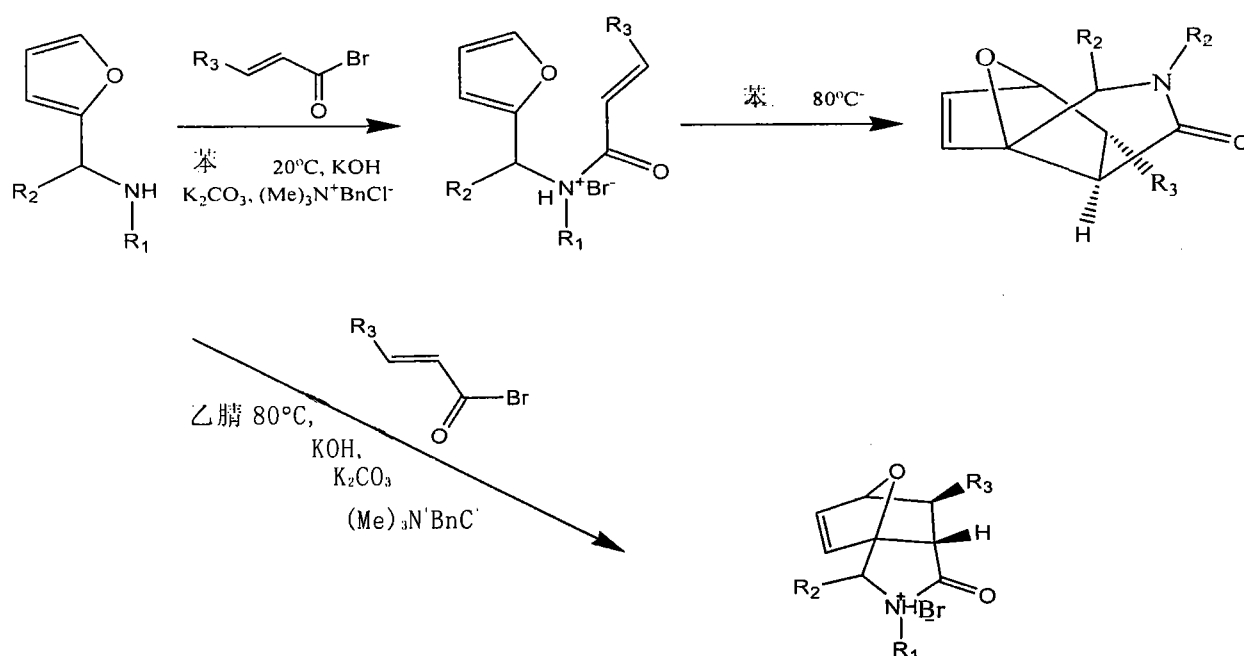
初始材料和中间体化合物可以市场买到或按下公开的方法合成。(见，例如，Harrison et al., "合成有机方法概要", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "贝尔斯登有机化学手册," 贝尔斯登有机化学研究所，法兰克福，德国; Feiser 等, "有机合成试剂" Volumes 1-21, Wiley Interscience; Trost 等, "综合有机合成" Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's 有机化学合成方法" Volumes 1-45, Karger,

1991; March, "有机化学进展" Wiley Interscience, 1991; Larock "综合有机化学变革" VCH Publishers, 1989; Paquette, "有机合成试剂百科" 3d Edition, John Wiley & Sons, 1995). 合成化合物和/或初始材料的其他方法已有描述或已知。替代试剂和/或保护团可以在以上参考汇编中找到。选择合适保护基团的指导可以从下文找到, 例如, Greene 和 Wuts, "有机合成中的保护基" Wiley Interscience, 1999. 相应地, 本文所述合成方法和策略均为说明性的, 而不是全面的。

本文所述的合成本发明的化合物的程序可以包括一个或更多的保护和去保护步骤(例如, 形成和消除缩醛基团)。此外, 下面描述的合成步骤包括各种纯化, 如柱层析, 闪光色谱法, 薄层色谱(TLC), 重结晶, 蒸馏法, 高压液相色谱法(HPLC)等, 也包括各种已知的对化学反应产品的鉴定和定量方法, 如质子和碳-13 核磁共振(^1H 和 ^{13}C NMR), 红外线和紫外线光谱(IR 和 UV), X 射线晶体学, 元素分析(EA) 高效液相色谱法和质谱(MS)。保护和去保护, 纯化和鉴定和量化方法是众所周知的化学方法。

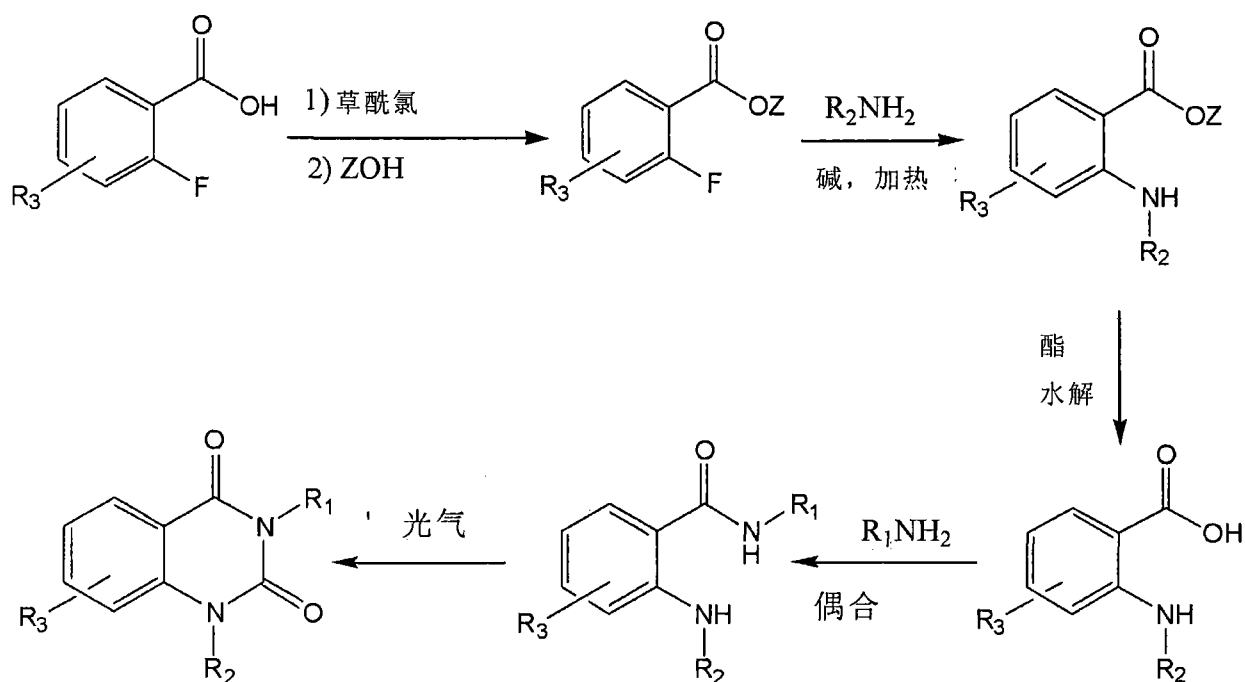
符合结构式(I)的化合物, 举例来说, 可以按照合成设计线路图 1 来合成, 采用分子内版的 Diels-Alder 呋喃取代反应(从下述文献修改而得: Kharitonov 等, 俄罗斯有机化学杂志. 200, 41(8):1145-1157; and Padwa 等, 有机化学杂志., 2006, 71:3210-3220)。

合成线路图 1



符合结构式(II)的化合物, 举例来说, 可以按照合成设计线路图 2 来合成。

合成线路图 2



以下是本发明的两个化合物在福尔马林诱导大鼠的痛觉敏感动物模型试验中减少疼痛的例子。

图 1: 化合物(VMD-A, 本文编号 52), 3-(1-甲基三苯基丙基)-4-羰基-10-氧杂-3-氮杂-三环[5.2.1.0^{1,5}] 癸-8-烯-2,6-二羧酸 2-[(3,5-二氯苯基) 酰氨]-6-[(2,3-二甲基环己基) 酰氨], 和

图 2: 化合物(VMD-B, 本文编号 401), 3-(2-[4-(4-氟苯甲酰)-哌啶-1-基]乙基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮。

福尔马林刺激大鼠后掌的测试(活体试验): 评估化合物的活性是看它们抑制大鼠后掌注射了福尔马林后诱发的行为的能力(50 μ l 5%的福尔马林)。一个金属条贴在雄性霍尔茨曼大鼠的右后掌(225-250 克, 哈兰工业, 印第安纳州)。实验时, 每个老鼠先绑上金属条并放在一个塑料筒(15 厘米直径)内适应 60 分钟, 然后在大鼠右后掌背面皮下注入福尔马林(50 μ l 5%福尔马林)。在注射福尔马林之前 30 分钟, 给予大鼠腹腔注射以下 3 组试验物: 载体, 阳性对照化合物或测试化合物。化合物溶解在一个盐水(毫升)和(D)或(L)型酒石酸(毫克) 10 比 7.5 的混合载体, 或一个 1 比 1:6 的 DMA(N,N-二甲基乙酰胺), 吐温 80 (Tween80) 和盐水的载体。对于局部疼痛的监测, 使用自动伤害性分析仪在随后的 60 分钟内计算达数爪子退缩的次数(加州大学圣地亚哥分校 UCSD 麻醉研究所, 圣地亚哥, 美国加利福尼亚州)。统计显着性测定是使用非配对 t 检验比较早期(0-10 分钟, 第一期)和晚期(11-60 分钟)阶段的总退缩的次数。这里的药物乙琥胺(Ethosuximide), 一个已知的较弱的 T-型钙离子通道拮抗剂, 被作为阳性对照化合物(Gogas.雷克南等, “T 型钙离子通道阻滞剂, 乙琥胺在啮齿类动物的急性和慢

性痛的效应“，摘要。国际科学园协会第 10 届疼痛研究世界大会。圣地亚哥。美国加利福尼亚 2002 年）。

在上文引用的文章，出版物和专利的全部内容都纳入参照文献来考虑。在同样程度上，他们中的每个也纳入其单独的文献。

虽然本发明特别显示和说明其首选的范围和内容，对本领域熟悉人都知道，对前述的或其他的在形式和细节的变化并没有远离本发明的精神和范围。因此，本发明不限于本文所描述的确切的形式和细节，对前述的或其他的在形式和细节的变化都属于本发明的权利要求范围之内。

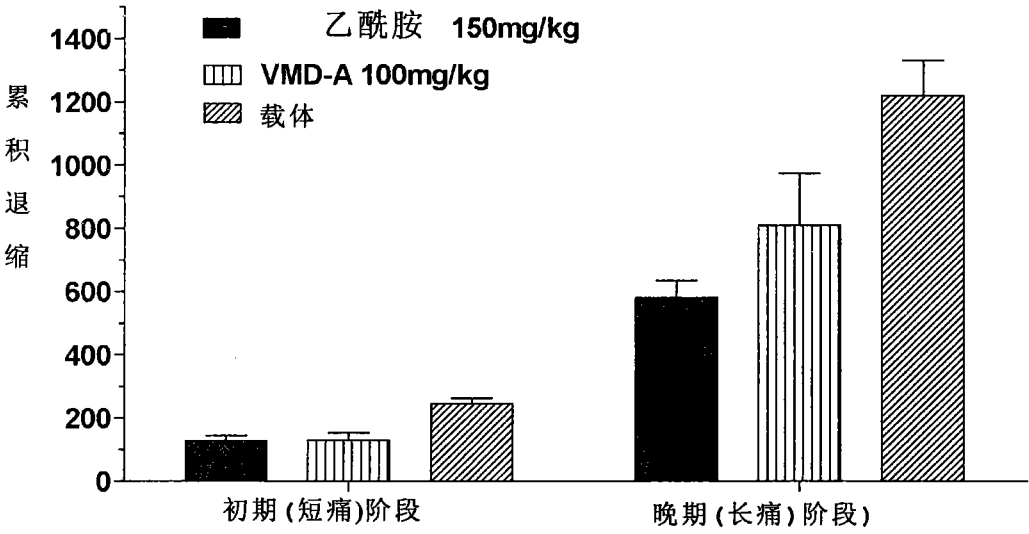


图 1.

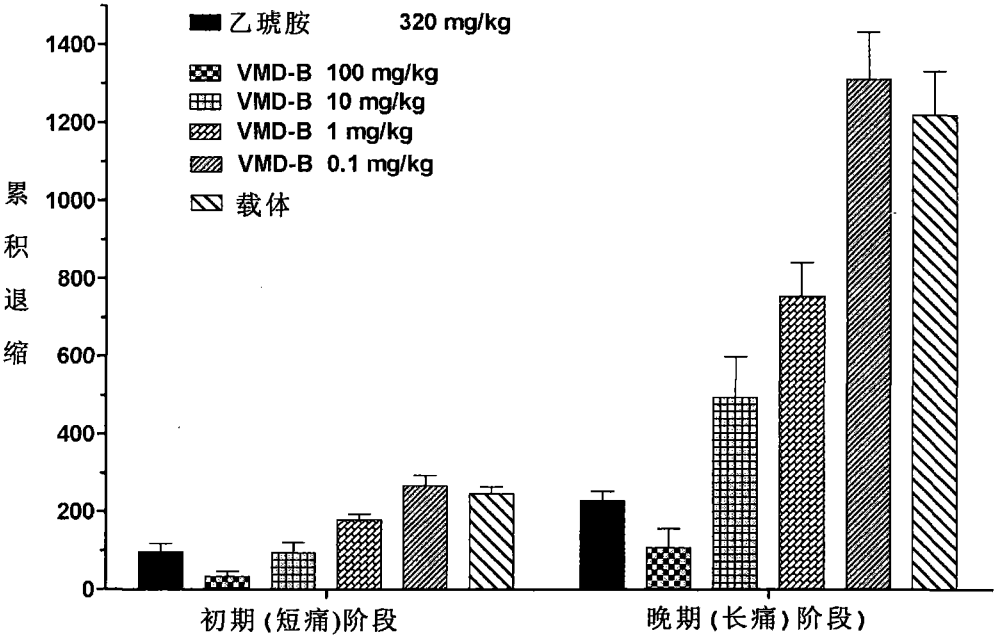


图 2.