(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119968362 A
(43)申请公布日 2025.05.09

(21)申请号 202380054372.X

(22)申请日 2023.05.25

(30)优先权数据
63/345,458 2022.05.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067443 2023.05.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/230540 EN 2023.11.30

(71)申请人 勒芬天主教大学
地址 比利时勒芬
申请人 拜奥海芬治疗学有限公司

(72)发明人 A·马钱德 J-C·范赫尔克 M·赖希 S·克吕格 M·库克尼 T·维特斯 J·维瑞恩斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

权利要求书22页 说明书212页

(54)发明名称

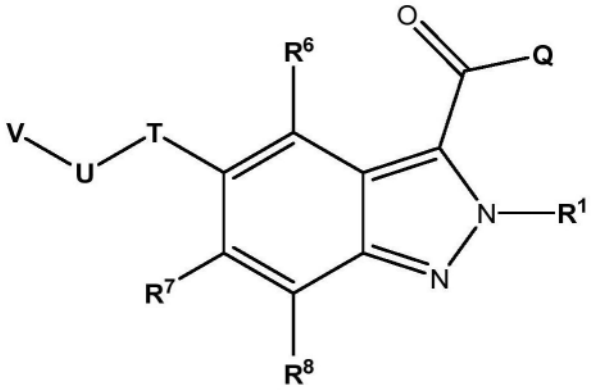
用于治疗TRPM3介导的病症的吲唑衍生物

(57)摘要

本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是选自疼痛和炎性超敏反应的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

CN 119968362 A

1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物



(I)

其中

R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

Q表示-OR^2或-NR^3R^4;

R^2表示-R^Y;

R^3表示-OH或-R^Y;

R^4表示-R^Y或-$S(=O)_2R^Y$;

或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^Y;

R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;C_1-C_6烷基或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-$NR^YC(=O)R^Z$、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代;

其中

R^W和R^X彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

-H;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环

烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接；

R^Y和R^Z彼此独立地并且在每种情况下独立地表示-H；

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基；

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基；

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基；其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接；

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接；

未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基；其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接；或

未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基；其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接；

或者R^Y和R^Z一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环；

并且其中“单取代或多取代”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下项的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-OCFH_2、-OCF_2Cl、-O$CFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(3-14元环烷基)(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚

烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

2.如权利要求1所述的化合物,其中R^3表示-H。

3.如权利要求2所述的化合物,其中R^4表示除-H以外的残基。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^1表示-甲基或乙基。

5.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中表示R^5和$R^{5'}$中的每一者的所述R^Y是H。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V表示(i)选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶的5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷

基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-CHF_2、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-环丙基、-环丙基、-O-环丙基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;特别是在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示(ii)未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基。

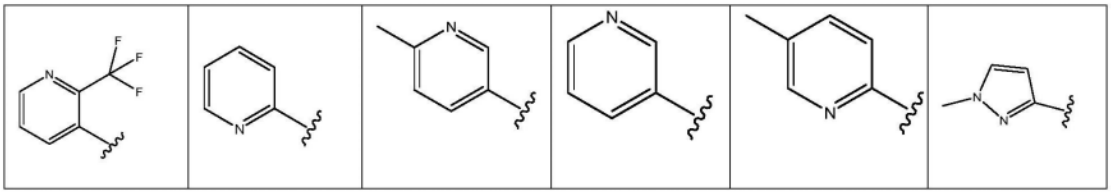
8.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

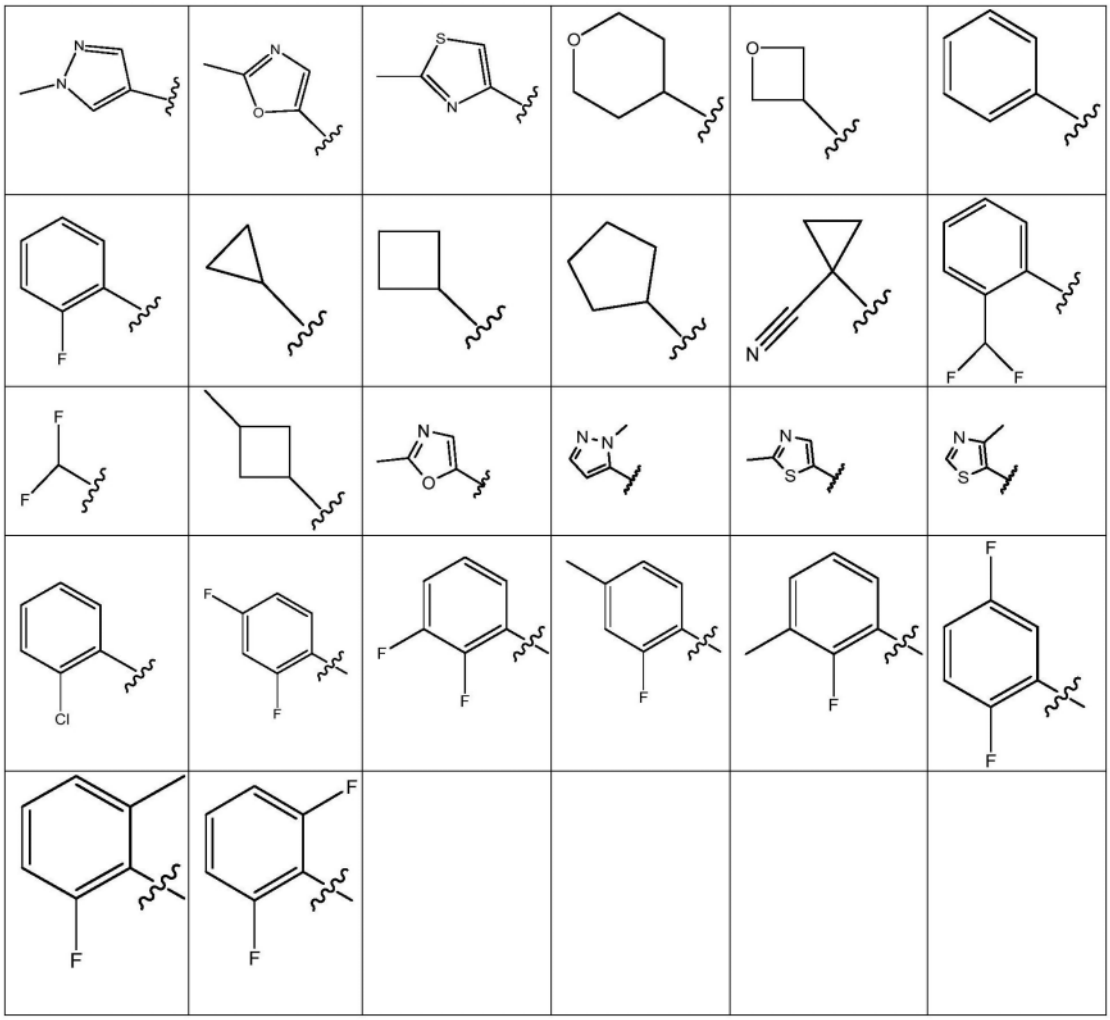
9.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

10.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

11.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V表示C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

12.如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中V是选自由以下项组成的组的残基:





13.如权利要求1所述的化合物,其中R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

14.如权利要求1所述的化合物,其中R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^4表示-H;

饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;

各自未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基);

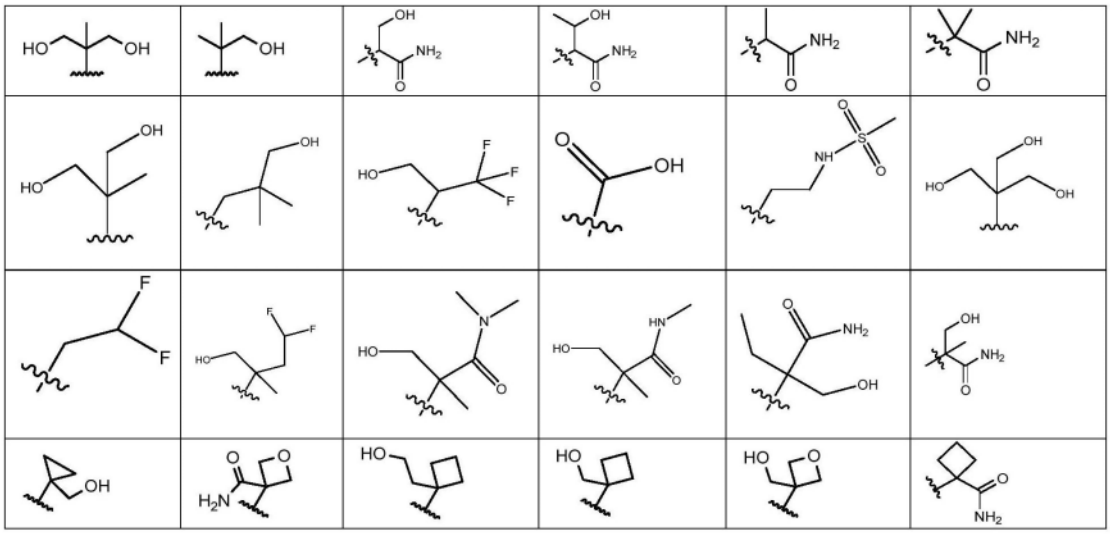
未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基);

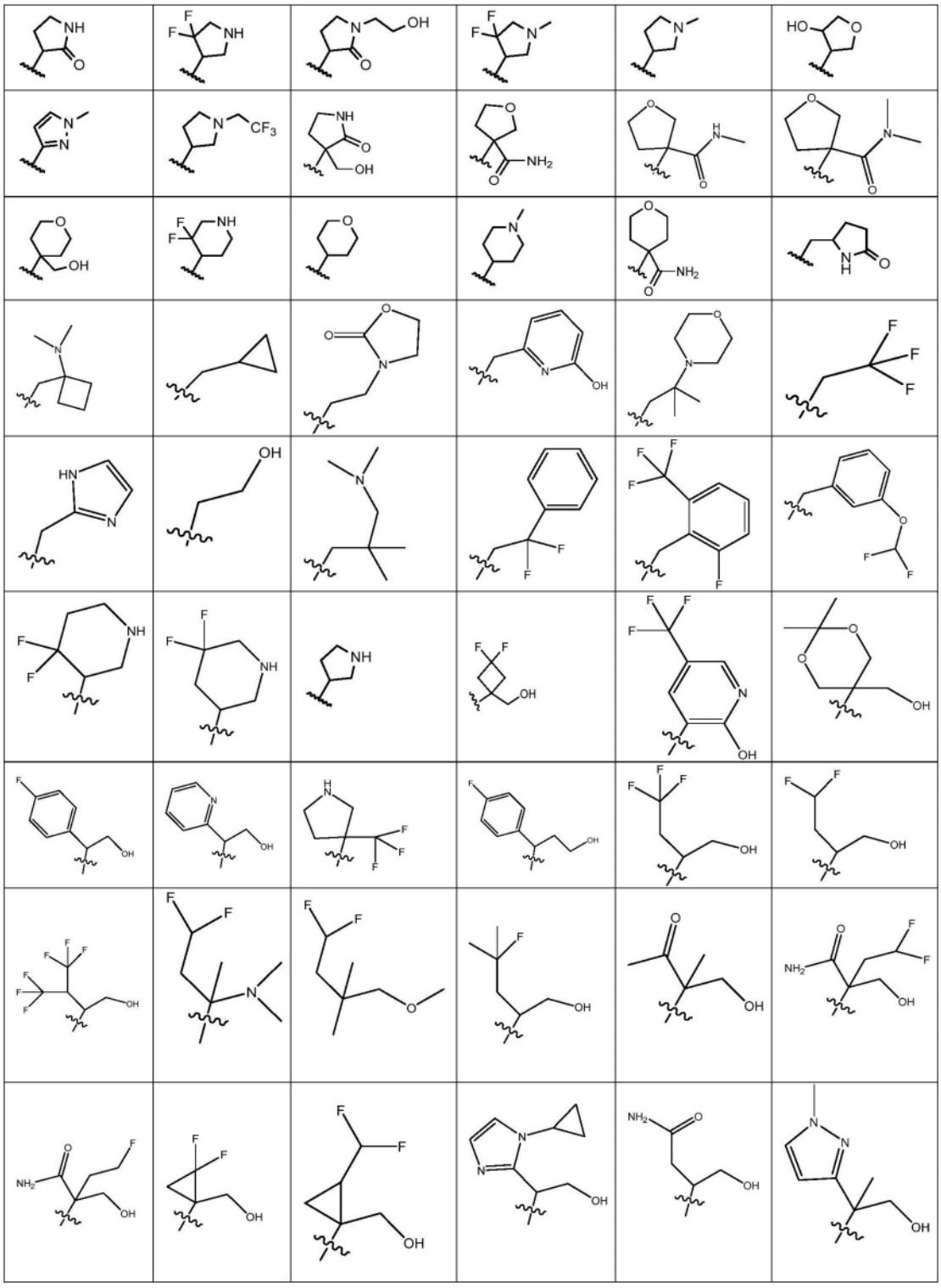
各自未取代的、单取代或多取代的-苯基或-C_{1-6}-亚烷基-苯基;或

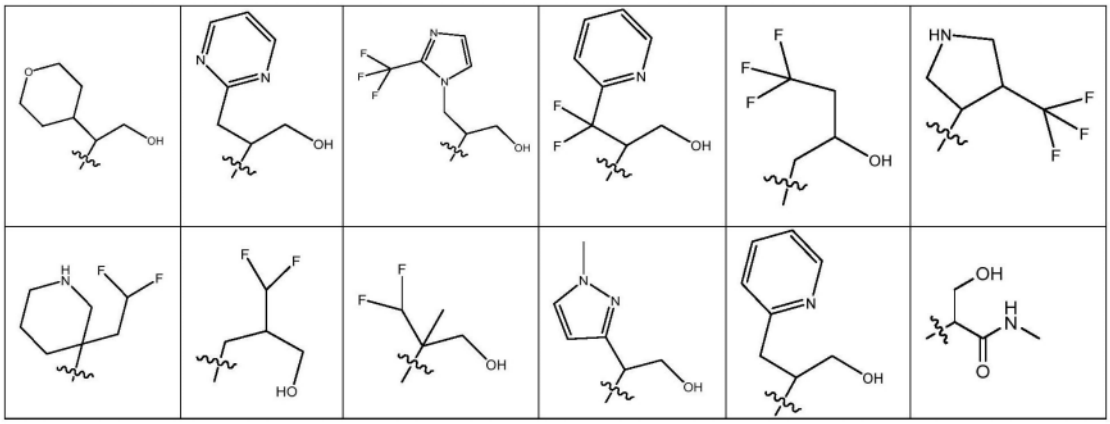
各自未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基)。

16.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基);其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基);其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基);其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R^3是H,并且R^4是选自由以下项组成的组的残基:







18.如权利要求1所述的化合物,其中R^3和R^4一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

19.如权利要求1所述的化合物,其中R^5和R^5'彼此独立地表示

-H;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

20.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、

-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

-O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

-NHC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

-N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

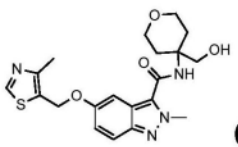
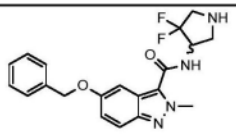
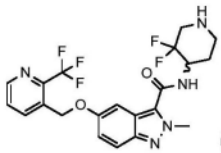
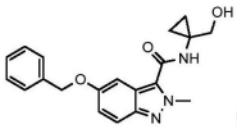
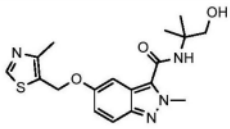
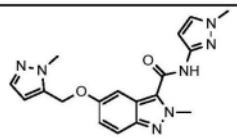
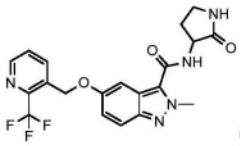
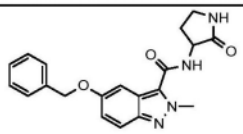
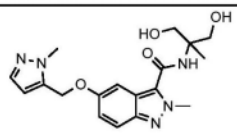
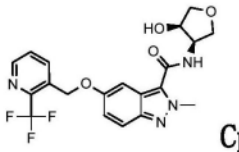
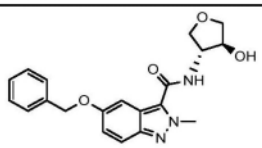
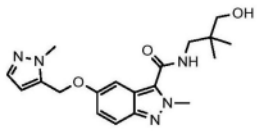
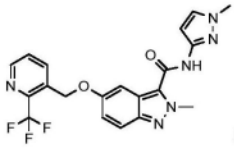
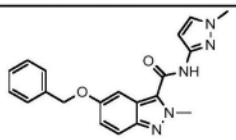
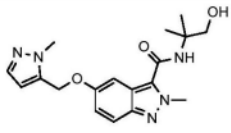
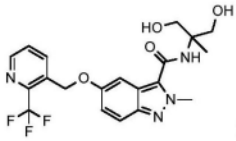
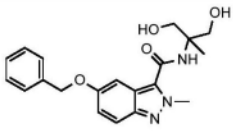
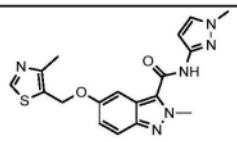
-C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

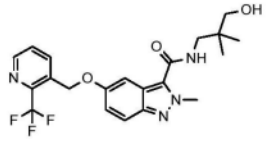
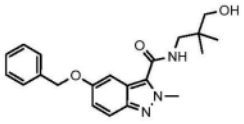
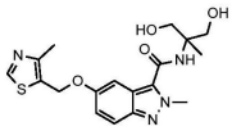
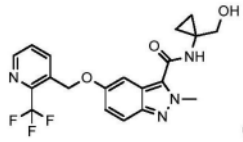
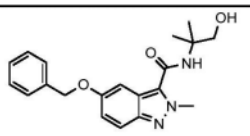
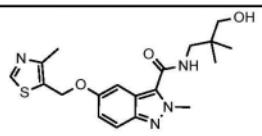
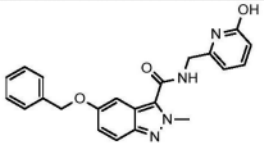
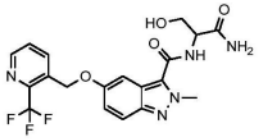
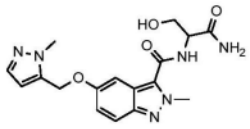
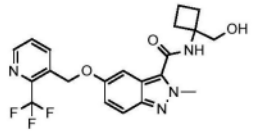
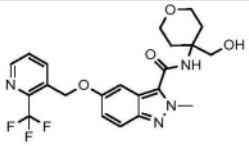
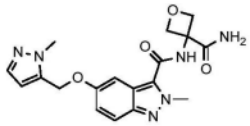
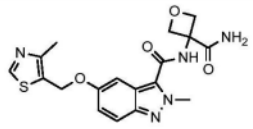
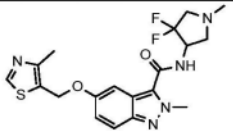
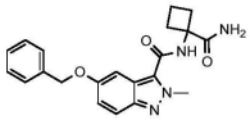
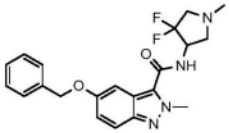
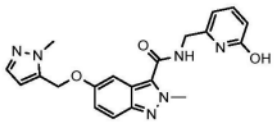
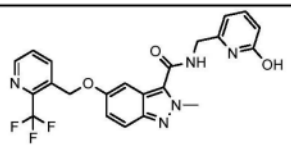
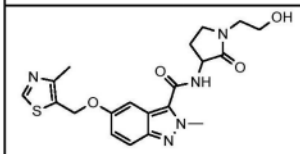
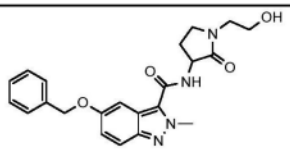
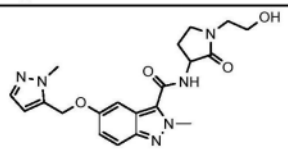
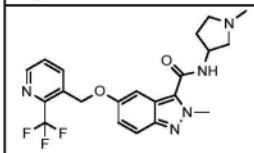
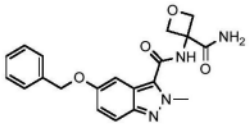
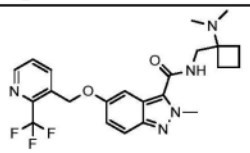
-OC(=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;或

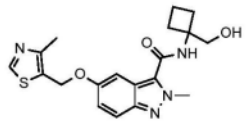
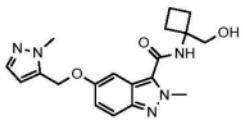
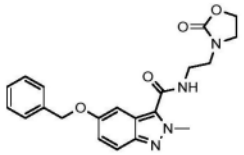
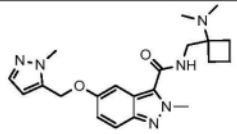
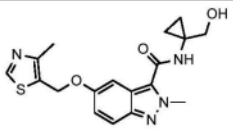
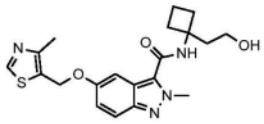
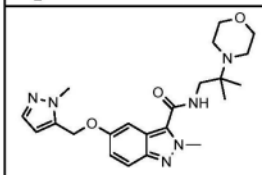
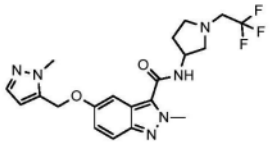
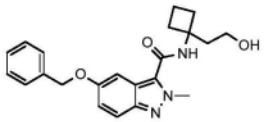
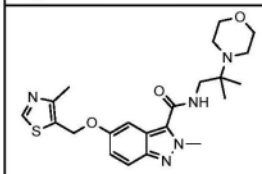
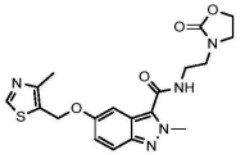
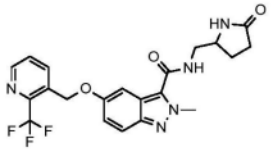
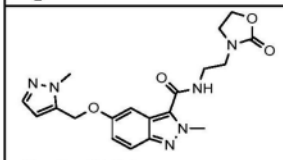
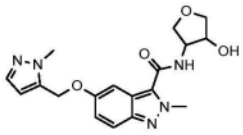
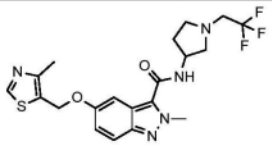
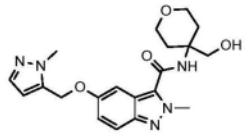
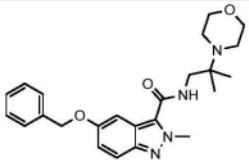
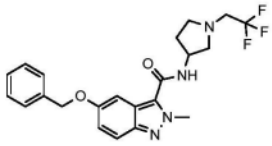
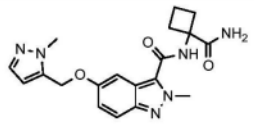
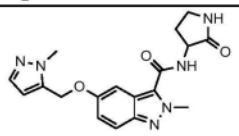
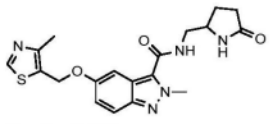
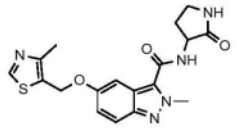
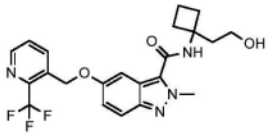
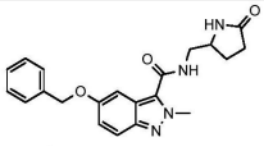
-C_{1-6}-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)

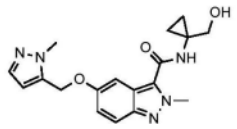
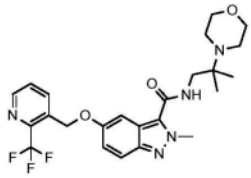
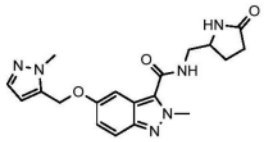
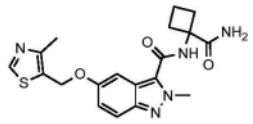
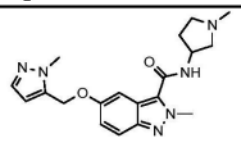
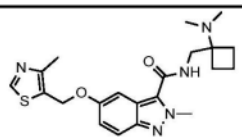
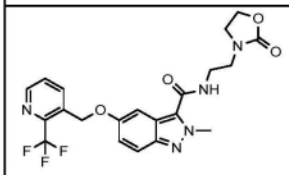
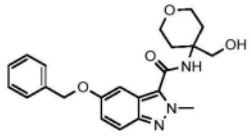
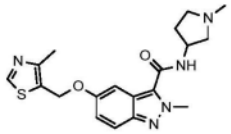
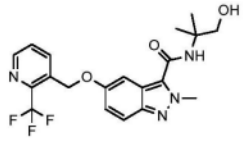
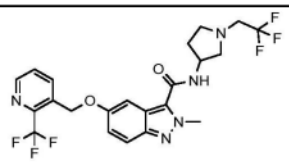
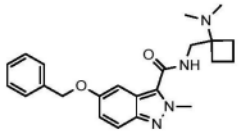
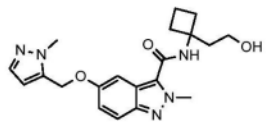
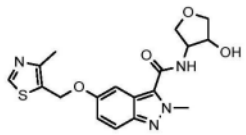
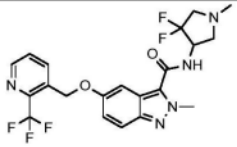
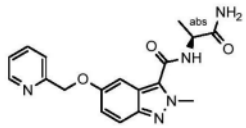
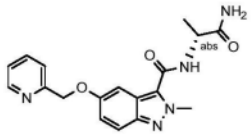
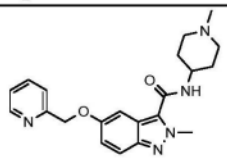
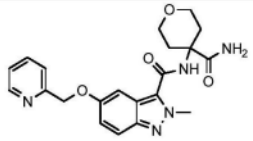
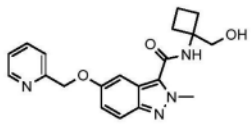
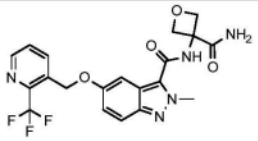
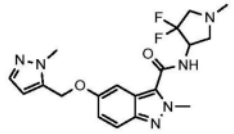
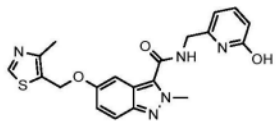
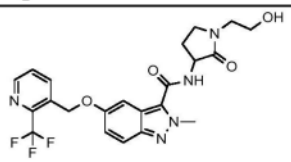
NH_2的取代基取代。

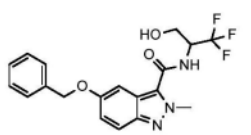
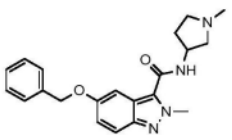
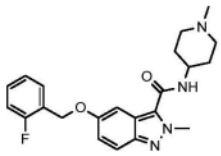
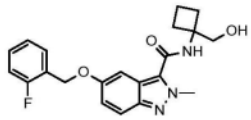
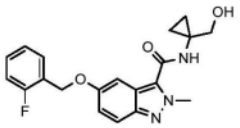
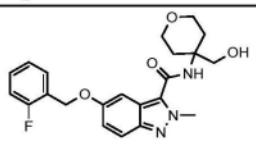
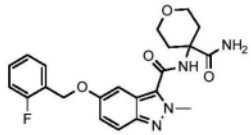
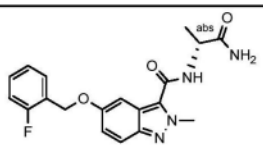
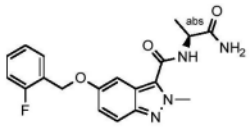
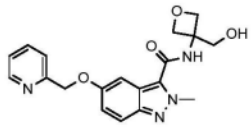
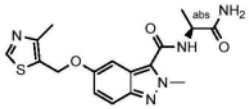
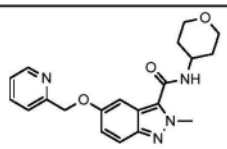
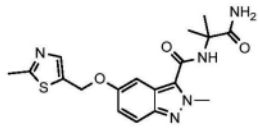
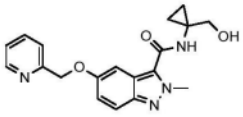
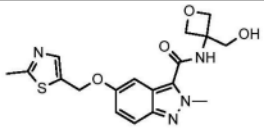
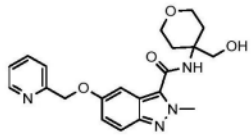
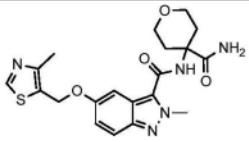
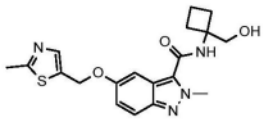
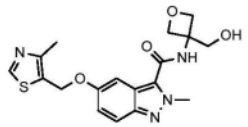
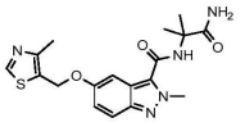
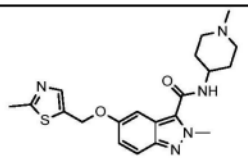
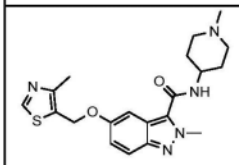
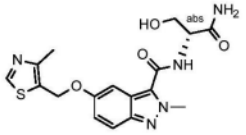
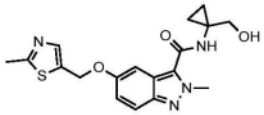
21.如权利要求1所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物001-199组成的组:

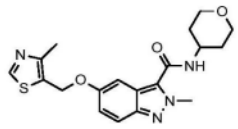
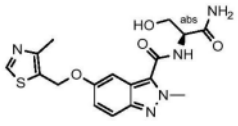
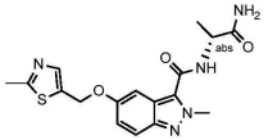
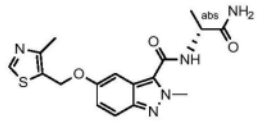
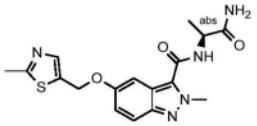
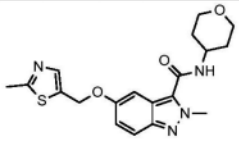
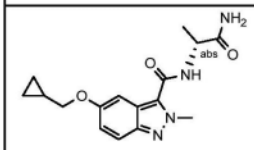
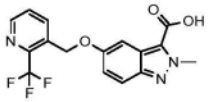
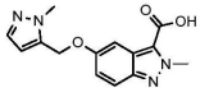
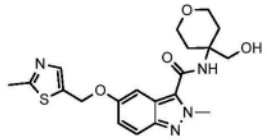
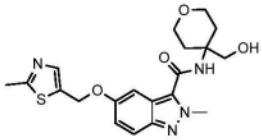
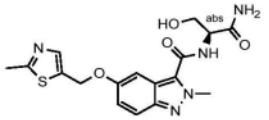
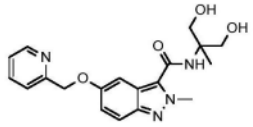
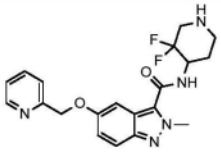
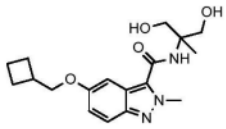
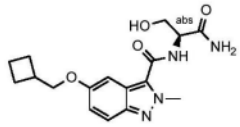
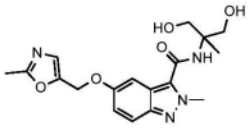
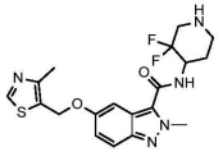
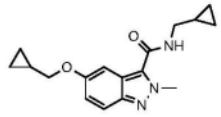
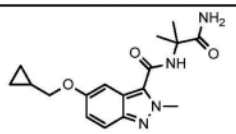
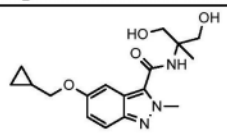
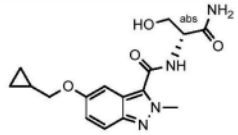
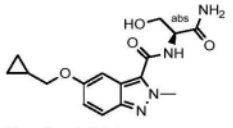
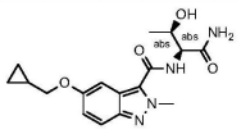
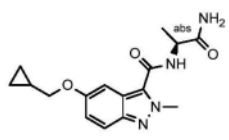
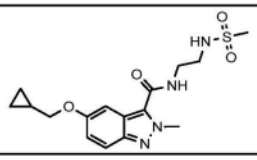
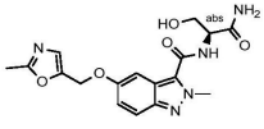
结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**

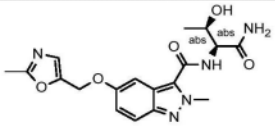
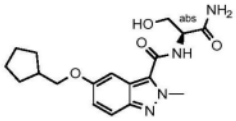
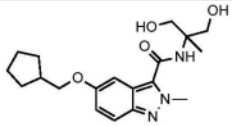
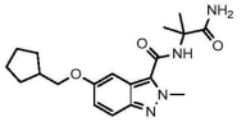
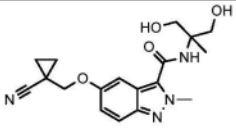
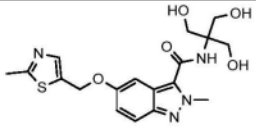
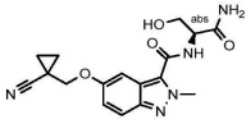
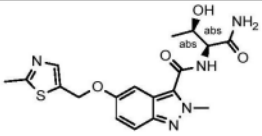
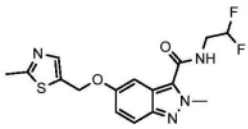
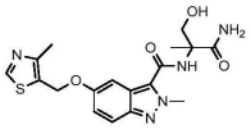
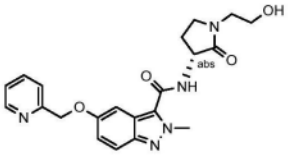
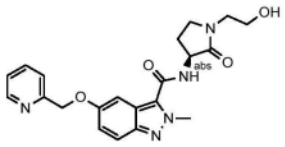
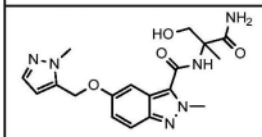
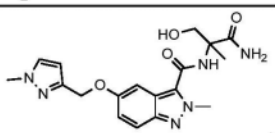
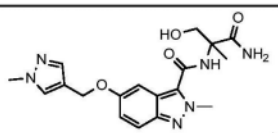
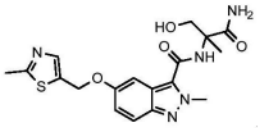
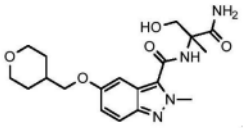
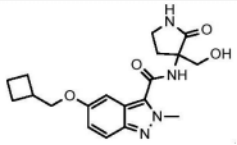
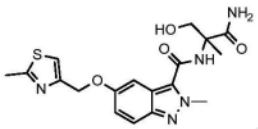
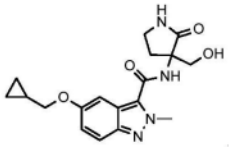
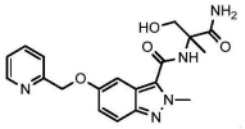
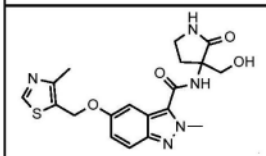
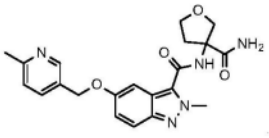
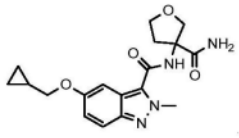
 Cpd 019	 Cpd 020	 Cpd 021
 Cpd 022	 Cpd 023	 Cpd 024
 Cpd 025	 Cpd 026	 Cpd 027
 Cpd 028	 Cpd 029	 Cpd 030
 Cpd 031	 Cpd 032	 Cpd 033
 Cpd 034	 Cpd 035	 Cpd 036
 Cpd 037	 Cpd 038	 Cpd 039
 Cpd 040	 Cpd 041	 Cpd 042

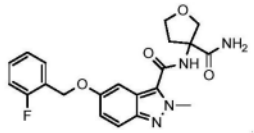
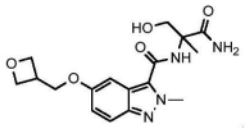
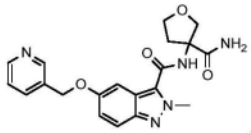
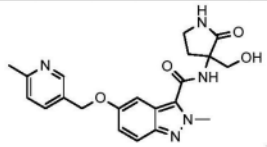
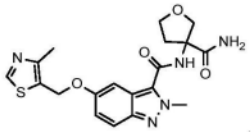
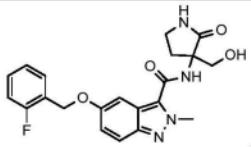
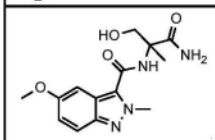
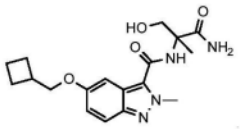
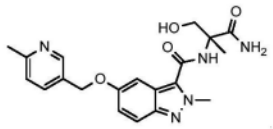
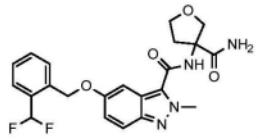
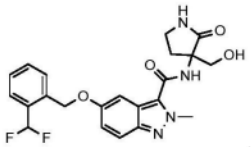
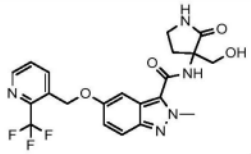
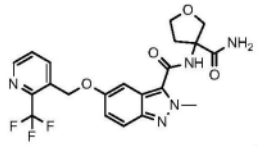
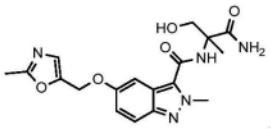
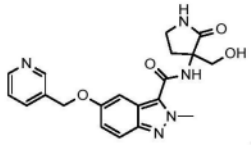
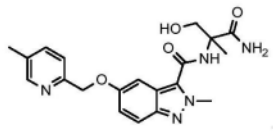
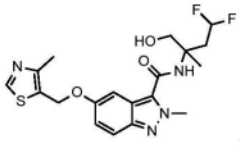
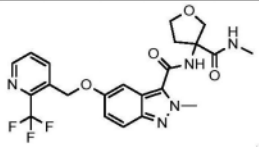
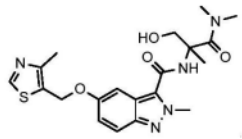
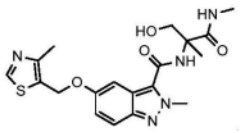
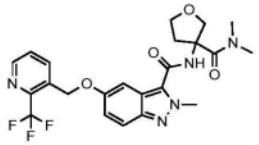
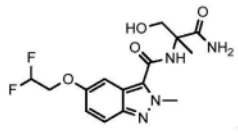
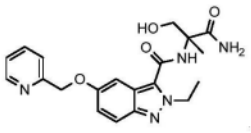
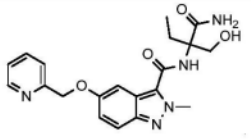
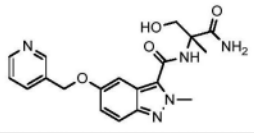
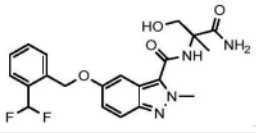
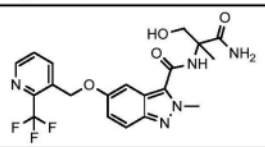
 Cpd 043	 Cpd 044	 Cpd 045
 Cpd 046	 Cpd 047	 Cpd 048
 Cpd 049	 Cpd 050	 Cpd 051
 Cpd 052	 Cpd 053	 Cpd 054
 Cpd 055	 Cpd 056	 Cpd 057
 Cpd 058	 Cpd 059	 Cpd 060
 Cpd 061	 Cpd 062	 Cpd 063
 Cpd 064	 Cpd 065	 Cpd 066

 Cpd 067	 Cpd 068	 Cpd 069
 Cpd 070	 Cpd 071	 Cpd 072
 Cpd 073	 Cpd 074	 Cpd 075
 Cpd 076	 Cpd 077	 Cpd 078
 Cpd 079	 Cpd 080	 Cpd 081
 Cpd 082	 Cpd 083	 Cpd 084
 Cpd 085	 Cpd 086	 Cpd 087
 Cpd 088	 Cpd 089	 Cpd 090

 Cpd 091	 Cpd 092	 Cpd 093
 Cpd 094	 Cpd 095	 Cpd 096
 Cpd 097	 Cpd 098	 Cpd 099
 Cpd 100	 Cpd 101	 Cpd 102
 Cpd 103	 Cpd 104	 Cpd 105
 Cpd 106	 Cpd 107	 Cpd 108
 Cpd 109	 Cpd 110	 Cpd 111
 Cpd 112	 Cpd 113	 Cpd 114

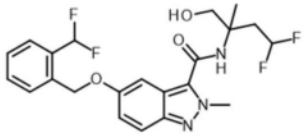
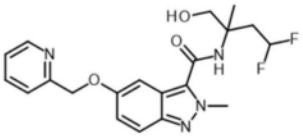
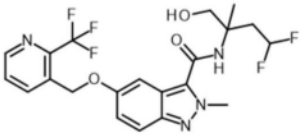
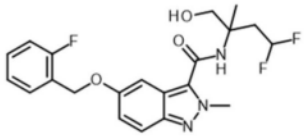
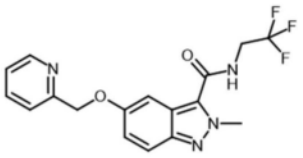
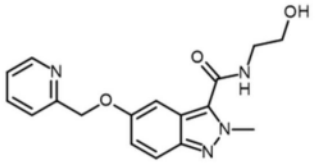
 Cpd 115	 Cpd 116	 Cpd 117
 Cpd 118	 Cpd 119	 Cpd 120
 Cpd 121	 Cpd 122	 Cpd 123
 Cpd 124	 Cpd 125	 Cpd 126
 Cpd 127	 Cpd 128	 Cpd 129
 Cpd 130	 Cpd 131	 Cpd 132
 Cpd 133	 Cpd 134	 Cpd 135
 Cpd 136	 Cpd 137	 Cpd 138
		

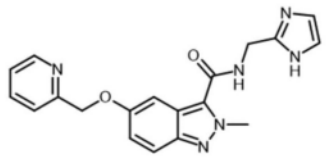
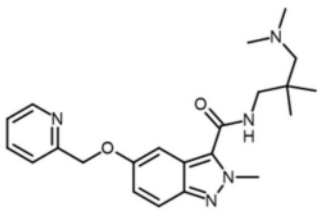
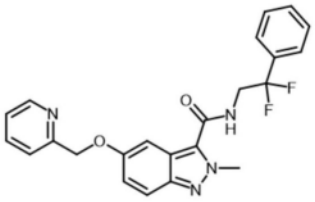
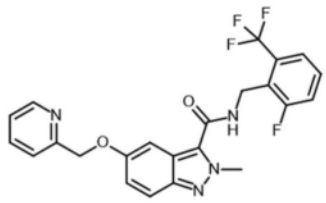
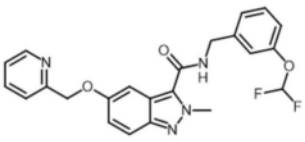
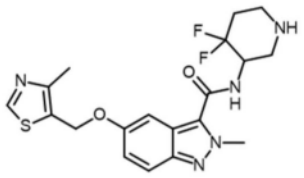
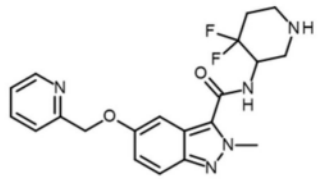
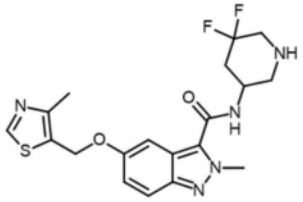
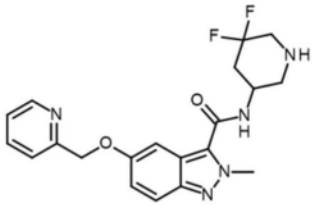
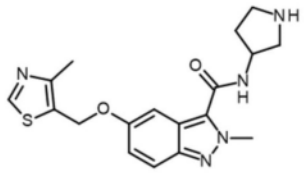
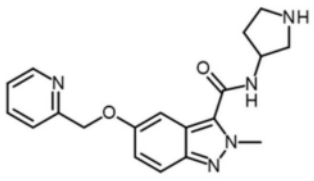
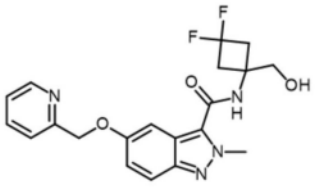
Cpd 139	Cpd 140	Cpd 141
 Cpd 142	 Cpd 143	 Cpd 144
 Cpd 145	 Cpd 146	 Cpd 147
 Cpd 148	 Cpd 149	 Cpd 150
 Cpd 151	 Cpd 152	 Cpd 153
 Cpd 154	 Cpd 155	 Cpd 156
 Cpd 157	 Cpd 158	 Cpd 159
 Cpd 160	 Cpd 161	 Cpd 162
 Cpd 163	 Cpd 164	 Cpd 165

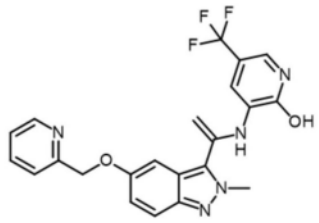
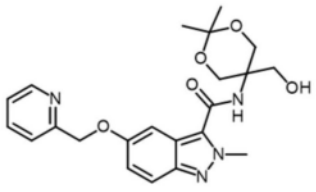
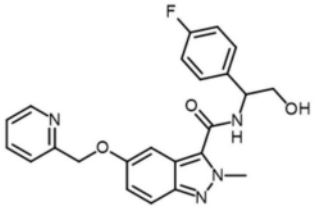
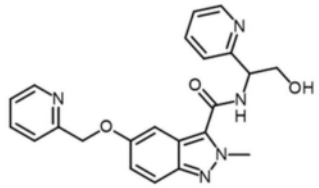
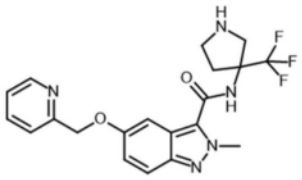
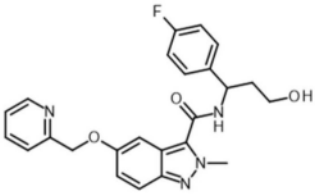
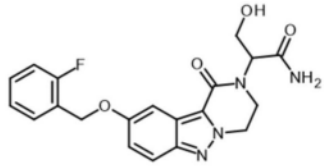
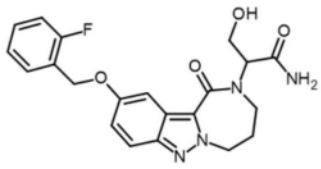
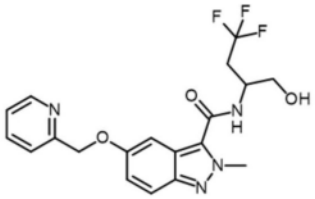
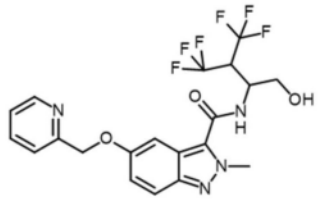
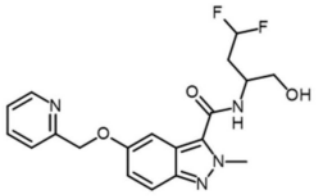
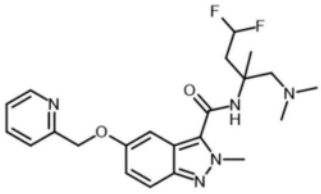
 Cpd 166	 Cpd 167	 Cpd 168
 Cpd 169	 Cpd 170	 Cpd 171
 Cpd 172	 Cpd 173	 Cpd 174
 Cpd 175	 Cpd 176	 Cpd 177
 Cpd 178	 Cpd 179	 Cpd 180
 Cpd 181	 Cpd 182	 Cpd 183
 Cpd 184	 Cpd 185	 Cpd 186
 Cpd 187	 Cpd 188	 Cpd 189
		

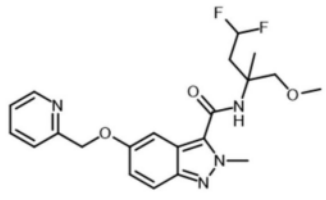
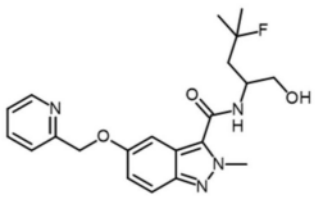
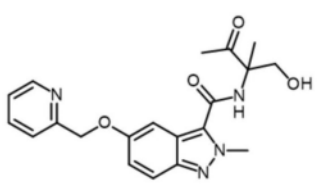
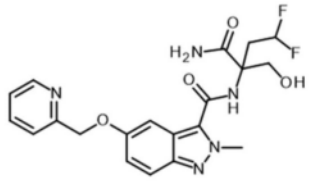
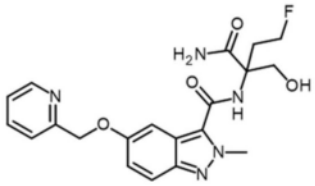
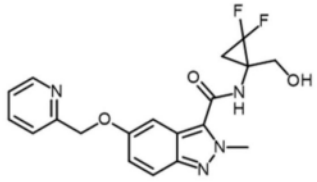
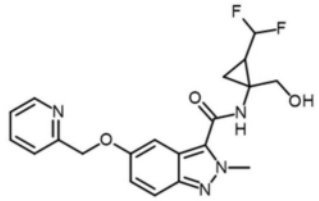
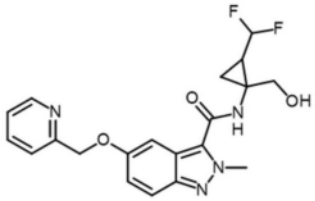
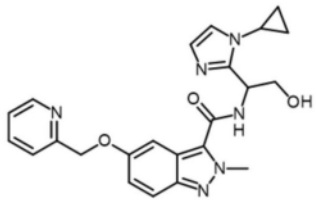
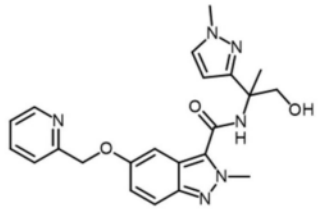
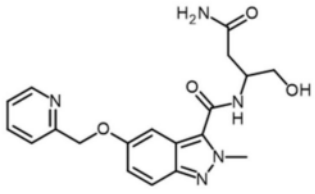
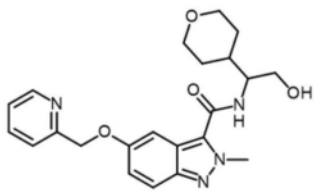
Cpd 190	Cpd 191	Cpd 192
Cpd 193	Cpd 194	Cpd 195
Cpd 196	Cpd 197	Cpd 198
Cpd 199		

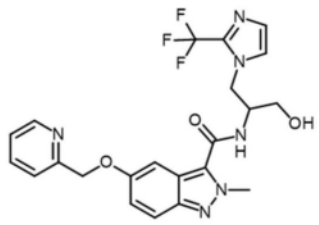
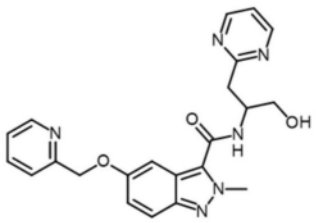
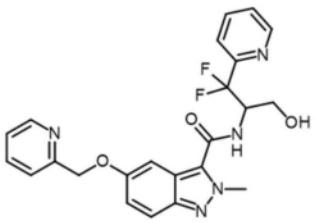
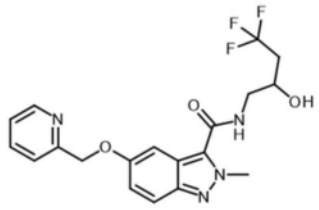
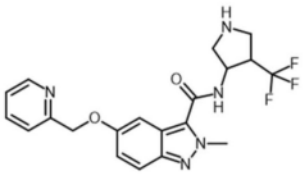
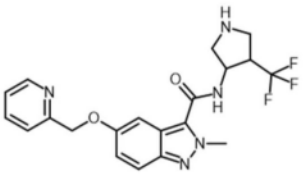
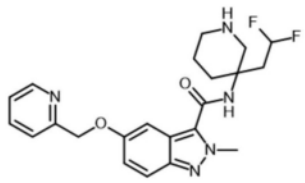
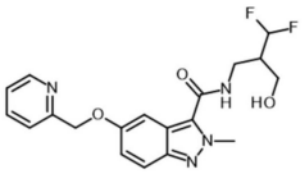
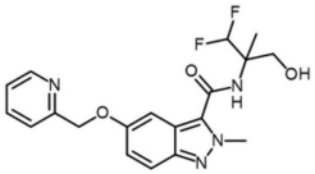
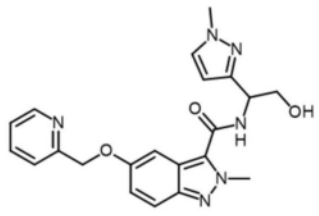
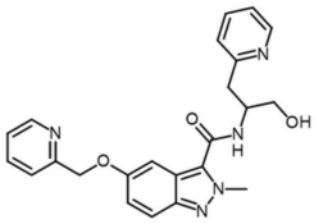
22.如权利要求1所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物200-262组成的组:

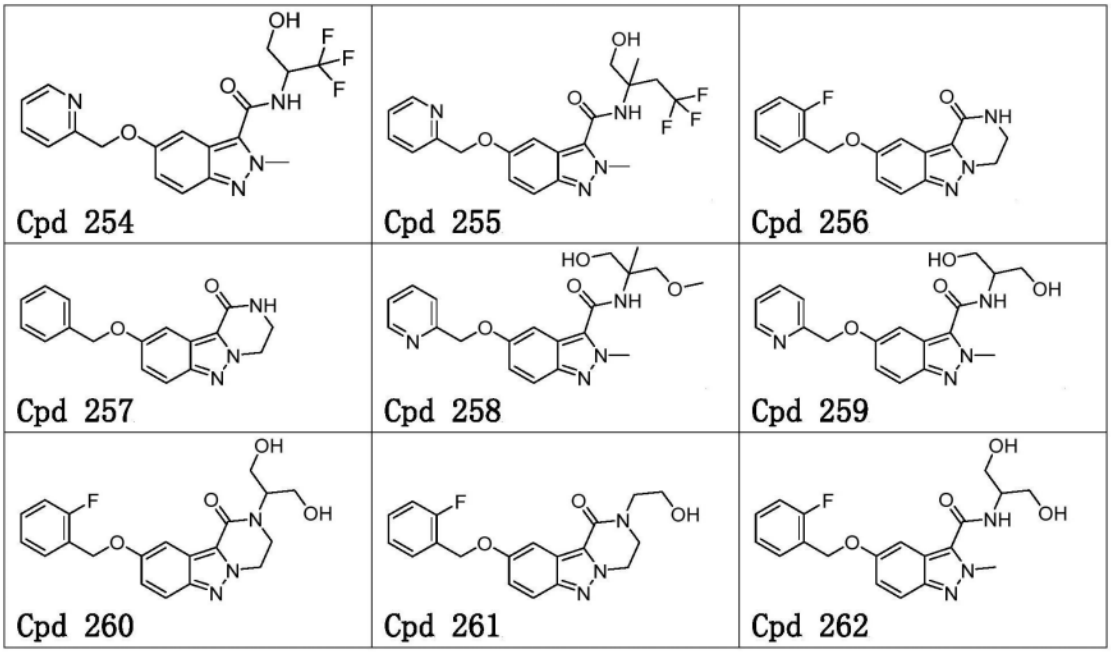
结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 Cmd 200	 Cpd 201	 Cpd 202
 Cpd 203	 Cpd 204	 Cpd 205

 Cpd 206	 Cpd 207	 Cpd 208
 Cpd 209	 Cpd 210	 Cpd 211
 Cpd 212	 Cpd 213	 Cpd 214
 Cpd 215	 Cpd 216	 Cpd 217

 Cpd 218	 Cpd 219	 Cpd 220
 Cpd 221	 Cpd 222	 Cpd 223
 Cpd 224	 Cpd 225	 Cpd 226
 Cpd 227	 Cpd 228	 Cpd 229

 Cpd 230	 Cpd 231	 Cpd 232
 Cpd 233	 Cpd 234	 Cpd 235
 Cpd 236（反式异构体）	 Cpd 237（顺式异构体）	 Cpd 238
 Cpd 239	 Cpd 240	 Cpd 241

 Cpd 242	 Cpd 243	 Cpd 244
 Cpd 245	 Cpd 246（反式异构体）	 Cpd 247（顺式异构体）
 Cpd 248	 Cpd 249	 Cpd 250
 Cpd 251	 Cpd 252	Cpd 253



23.一种药物组合物,其包含如权利要求1至22中任一项所述的化合物。

24.如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物,其在治疗疼痛中使用。

25.如权利要求24所述的在治疗疼痛中使用的化合物或药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

26.一种治疗疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23至25中任一项所述的药物组合物。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

28.如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物,其在治疗癫痫中使用。

29.一种治疗癫痫的方法,其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至22中任一项所述的化合物或如权利要求23所述的药物组合物。

用于治疗TRPM3介导的病症的吲唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是选自疼痛、炎性超敏反应和癫痫的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

背景技术

[0002] TRP超家族由具有六个跨膜结构域(6TM)的蛋白质组成,这些蛋白质组装成同源或异源四聚体以形成阳离子可渗透的离子通道。命名TRP来源于果蝇trp(瞬时受体电位)突变体,其特征在于果蝇光感受器在对持续光的反应中具有瞬时受体电位。在过去的15年中,已经在酵母、蠕虫、昆虫、鱼类和哺乳动物中鉴定出trp相关的通道,包括人类中的27个TRP。基于序列同源性,TRP通道可以分为七个亚家族:TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML和TRPN。

[0003] TRP超家族的成员可能在所有哺乳动物器官和细胞类型中表达,近年来对其生理作用的理解取得了很大进展。某些TRP通道的特定选择性使它们能够在Ca^{2+}、Mg^{2+}和痕量金属离子的细胞摄取和/或跨上皮转运中发挥关键作用。此外,TRP通道对各种化学和物理刺激的敏感性使它们能够作为专用的生物传感器参与从视觉到味觉和触觉的过程。特别地,TRP超家族的几个成员对温度表现出非常高的敏感性。这些所谓的热TRP在感觉神经元和/或皮肤角质细胞中高度表达,在那里它们充当用于检测无害和有害(疼痛)温度的主要热传感器。

[0004] 越来越清楚的是,TRP通道功能障碍直接参与各种遗传性和获得性疾病的病因。事实上,TRP通道基因中的功能缺失和功能获得突变已被确定为遗传性疾病的直接原因,这些遗传性疾病包括短脊柱畸形(brachyolmia)、伴有继发性低钙血症的低镁血症、多囊肾病、IV型粘脂贮积病和家族性局灶节段性肾小球硬化症。此外,TRP通道功能/功能障碍与多种病理状况直接相关,这些病理状况包括慢性疼痛、高血压、癌症和神经退行性病症。

[0005] TRPM3(瞬时受体电位美司他汀3)代表了有希望的药理学靶点。TRPM3在来自背根和三叉神经节的小直径感觉神经元的大亚群中表达,并参与热感应。神经甾体孕烯醇酮硫酸盐是已知有效的TRPM3激活剂(Wagner等人,2008)。神经甾体孕烯醇酮硫酸盐在野生型小鼠中诱发疼痛,但在敲除TRPM3小鼠中不诱发疼痛。最近还显示,CFA诱导的炎症和炎性疼痛在TRPM3敲除小鼠中消除。因此,TRPM3拮抗剂可以用作镇痛药来对抗疼痛,诸如炎性疼痛(Vriens J.等人,Neuron,2011年5月)。TRPM3与癫痫之间的关系也得到了证实(参见例如Eur J Hum Genet.2019年10月;27(10):1611-1618;Elife 2020年5月19日;9:e57190.doi:10.7554/eLife.57190.DOI:10.7554/eLife.57190;Channels(Austin).2021;15(1):386-397。因此,TRPM3也是用于治疗癫痫的潜在靶点。

[0006] 一些TRPM3拮抗剂是已知的,但是它们中没有一个指向本发明的化合物(Straub I等人,Mol Pharmacol,2013年11月)。例如,甘草素(一种假定的TRPM3阻断剂)已被描述为在大鼠疼痛模型中减少机械性和冷痛觉过敏(Chen L等人,Scientific reports,2014年7月)。对于用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更特别是疼痛诸如炎性疼痛和癫痫的新型、另

选的和/或更好的治疗剂,仍然存在巨大的医学需求。非常需要对某种类型的疼痛具有良好效力、低水平或无副作用(诸如不可能像阿片类药物一样成瘾、无毒性)和/或良好或更好的药代动力学或药效动力学性质的治疗剂。

[0007] 本发明提供了一类新型化合物,这些化合物是TRPM3的拮抗剂并且可以用作TRPM3介导的病症的调节剂。

发明内容

[0008] 本发明提供了吲唑衍生物和包含此类吲唑衍生物的药物组合物。本发明还提供了用作药物的吲唑衍生物,更特别是用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症,尤其用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫。

[0009] 本发明还提供了吲唑衍生物在制造用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症,尤其是用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的药物组合物或药物中的用途。

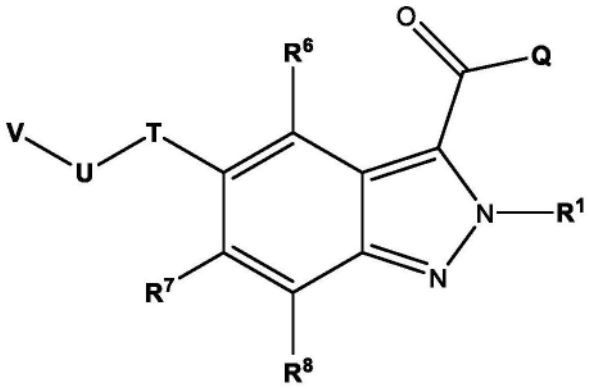
[0010] 本发明还提供了一种用于预防或治疗TRPM3介导的病症的方法,该方法通过向有需要的受试者施用根据本发明的吲唑衍生物来进行。更特别地,本发明涉及此类用于预防和/或治疗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的方法。

[0011] 本发明进一步提供了一种用于制备本发明的吲唑衍生物的方法。

具体实施方式

[0012] 本发明将被进一步描述,并且在一些情况下关于具体实施方案进行描述,但是本发明不限于此。

[0013] 本发明的第一方面是提供式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0014] 

(I)

[0015] 任选地在治疗疼痛或癫痫或治疗疼痛或癫痫的方法中使用;

[0016] 其中

[0017] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-$OC(=O)R^W$、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-$S(=O)R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-$C(=O)R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

[0018] Q表示-OR^2或-NR^3R^4;

[0019] R^2表示-R^Y;

[0020] R^3表示-OH或-R^Y;

[0021] R^4表示-R^Y或-$S(=O)_2R^Y$;

[0022] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0023] T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

[0024] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^Y;

[0025] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-$OC(=O)R^W$、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-$S(=O)R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-$C(=O)R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

[0026] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6杂烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-$OC(=O)R^Y$、-NR^YR^Z、-$NR^YC(=O)R^Z$、-SR^Y、-$S(=O)R^Y$、-$S(=O)_2R^Y$、-$C(=O)R^Y$、-$C(=O)OR^Y$或-$C(=O)NR^YR^Z$的取代基单取代或多取代;

[0027] 其中

[0028] R^W和R^X彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0029] -H;

[0030] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0031] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0032] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0033] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0034] R^Y和R^Z彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0035] -H;

[0036] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0037] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0038] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0039] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0040] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0041] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0042] 或者R^Y和R^Z一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0043] 并且其中“单取代或多取代”在每种情况下独立地意指被一个或多个,例如1、2、3、4或更多个彼此独立地选自以下项的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(3-14元环烷基)(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N

(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0044] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中

[0045] (a-1)Q表示-NR^3R^4;R^1表示R^W;并且R^W表示-C_1-C_6-烷基-,并且/或者

[0046] (a-2)Q表示-NR^3R^4;并且R^5和$R^{5'}$中的至少一者表示-H;并且/或者

[0047] (a-3)Q表示-NR^3R^4;并且R^6表示-H;并且/或者

[0048] (a-4)Q表示-NR^3R^4;并且R^8表示-H;

[0049] 或者

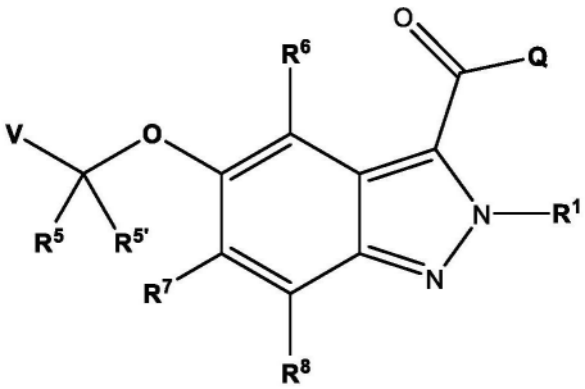
[0050] (b-1)

[0051] (b-1)Q表示-NR^3R^4;并且R^1表示-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-环丙基;并且/或者

[0052] (b-2)Q表示-NR^3R^4;并且R^5和$R^{5'}$中的至少一者不表示-H;并且/或者

[0053] (b-3)Q表示-NR^3R^4;并且R^3表示-H。

[0054] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。根据该实施方案,根据本发明的吲唑衍生物是式(II)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0055] 

(II)。

[0056] 在根据式I的吲唑衍生物的另一个实施方案中,T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-。

[0057] 在根据式I或II的吲唑衍生物的一个实施方案中,R^1是甲基、乙基或其他C_1-C_6烷基。在另一个优选的实施方案中,R^1是甲基。

[0058] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,Q表示-NR^3R^4。

[0059] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,Q表示-OR^2。

[0060] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,V表示饱和或不饱和的3-14元环烷基;3-14元杂环烷基、饱和或不饱和的5-14元芳基;C_1-C_6烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0062] 在一些实施方案中,V定义内的5-14元杂芳基选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0063] 优选地,V定义内的5-14元杂芳基选自由呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、三唑、吡啶、异喹啉、苯并噻唑、哒嗪、嘧啶、咪唑并吡啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0064] 优选地,V定义内的5-14元杂芳基选自由呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异喹啉-1-基、异喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-5-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0065] 在一些实施方案中,V定义内的5-14元杂芳基选自由吡唑-3-基、吡唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0066] 在一个实施方案中,V定义内的饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0067] 在一个实施方案中,V定义内的5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-

SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0068] 在根据本发明的吲唑衍生物的其他实施方案中,V表示3-14元杂环烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0069] 在一些实施方案中,V定义内的3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0070] 在一些实施方案中,V定义内的3-14元杂环烷基是噁烷、噁烷-4-基、氧杂环丁烷或氧杂环丁烷-3-基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0071] 在根据本发明的吲唑衍生物的另一个优选的实施方案中,V表示C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0072] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0073] -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(=O)OH、-NH_2、-NO_2、-OH、=O、-SF_5;

[0074] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;

[0075] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)O-C_{1-6}-烷基;

[0076] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-NHC_{1-6}-烷基;

[0077] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;

[0078] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基;

[0079] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-$S(=O)_2$-C_{1-6}-烷基;

[0080] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0081] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元

杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0082] 在一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0083] -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2或-$N(CH_3)_2$;

[0084] -C_{1-6}-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0085] -C_{1-6}-杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0086] -OC_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0087] -O(C=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0088] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0089] 3-14元环烷基,其选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0090] 3-14元杂环烷基,其选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环已烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环已烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代。

[0091] 在一些实施方案中,V是未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-

C_{1-6}-烷基、甲基、乙基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代。

[0092] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,V是

[0093] (i)未取代的;

[0094] (ii)单取代的;

[0095] (iii)二取代的;

[0096] (iv)三取代的;或

[0097] (v)四取代的。

[0098] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,V是

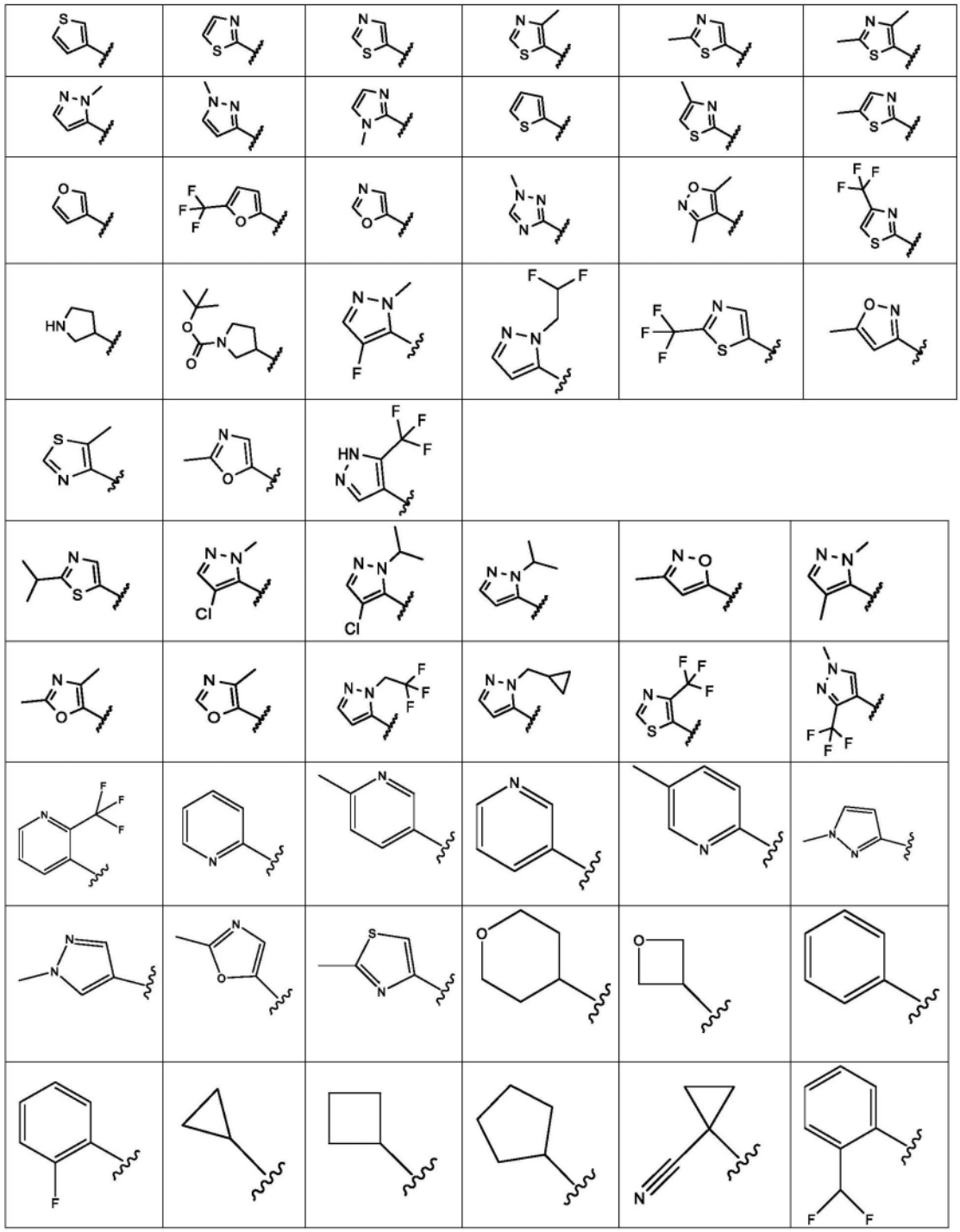
[0099] (i)未取代的;

[0100] (ii)单取代的;或

[0101] (iii)二取代的。

[0102] 在一些实施方案中,V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基(优选3-5元杂环烷基);5-14元杂芳基(优选5-6元杂芳基);饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;或C_1-C_6烷基;在每种情况下未取代的、单取代或多取代的;优选选自由以下项组成的组的残基:

[0103]



[0104]

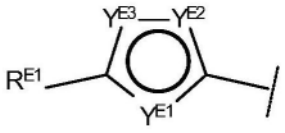


[0105] 在一个实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基;优选



。

[0106] 在一些实施方案中,V表示根据通式(E)的残基

[0107] 

(E)

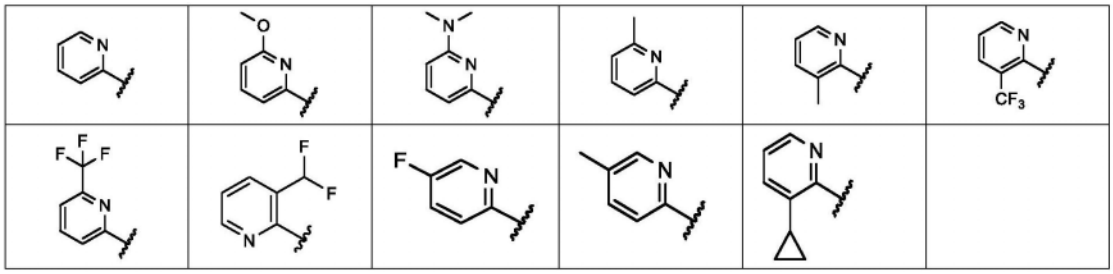
[0108] 其中

[0109] Y^{E1}表示-N=、-NR^{E2}-、S、O或-CR^{E3}=;Y^{E2}表示-N=、-NR^{E3}-、S、O或-CR^{E4}=;并且Y^{E3}表示-N=、-NR^{E4}-、S、O或-CR^{E5}=;条件是Y^{E1}、Y^{E2}和Y^{E3}中的至少一者分别不是-CR^{E3}=、-CR^{E4}=和-CR^{E5}=。在另一个优选的实施方案中,V表示根据通式(E)的残基

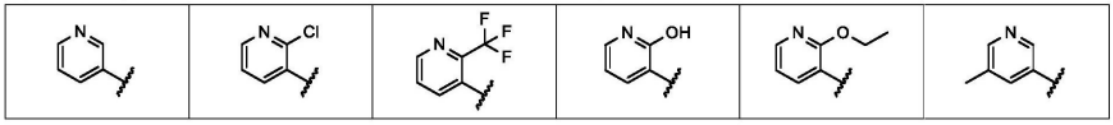
[0110] 其中YE1表示-N=、-NRE2-、S或-CRE3=;YE2表示-N=、-NRE3-、S或-CRE4=;并且YE3表示-N=、-NRE4-、S或-CRE5=;条件是YE1、YE2和YE3中的至少一者分别不是-CRE3=、-CRE4=和-CRE5=。

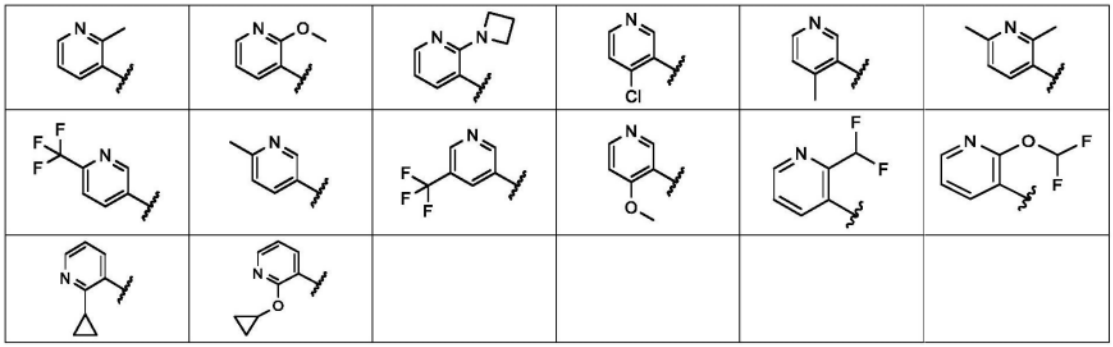
[0111] R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}和R^{E4}彼此独立地表示-H、-CH_3、-CH_2-环丙基、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2或-CF_3;更特别地R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}和R^{E4}彼此独立地表示-H、-CH_3或-CF_3;优选地条件是R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}和R^{E4}中仅一者表示不是-H的残基。

[0112] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的2-吡啶。在一些实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

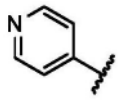
[0113] 

[0114] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的3-吡啶。在优选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

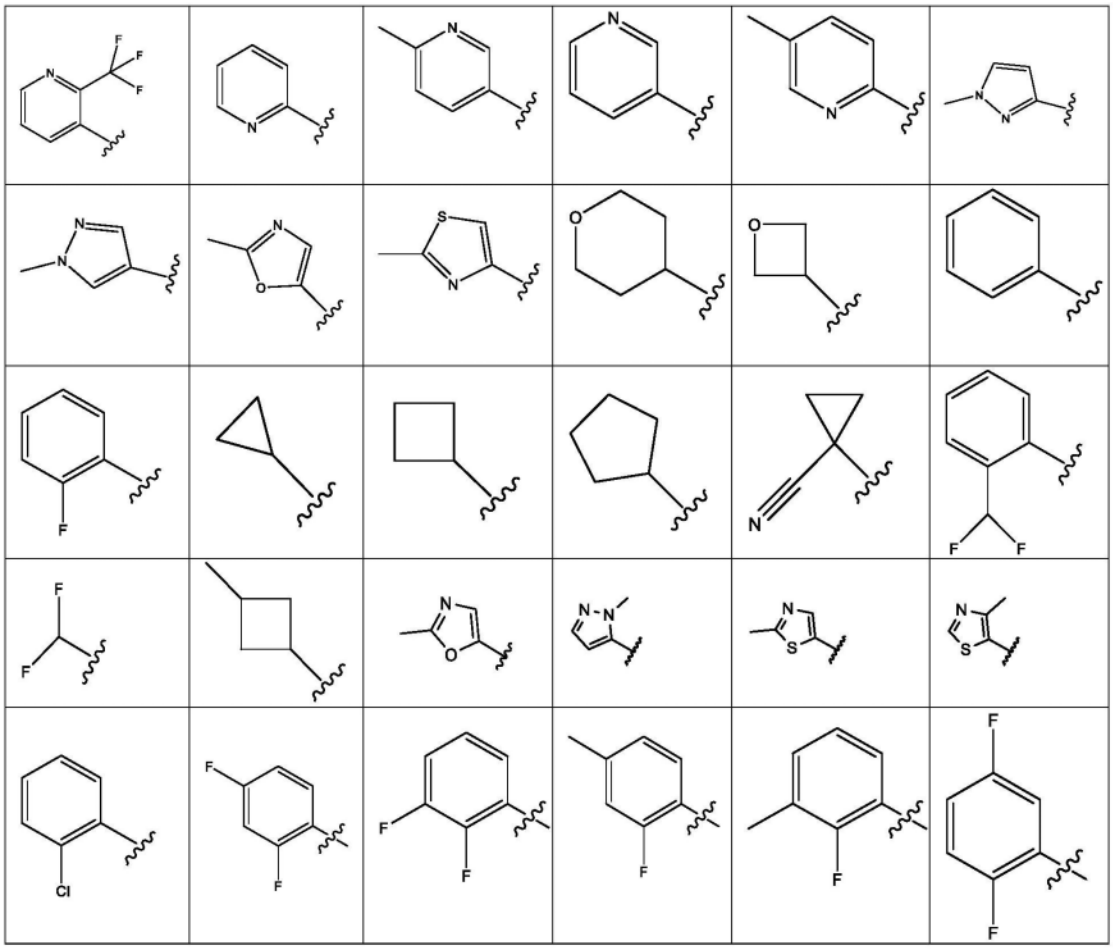
[0115] 

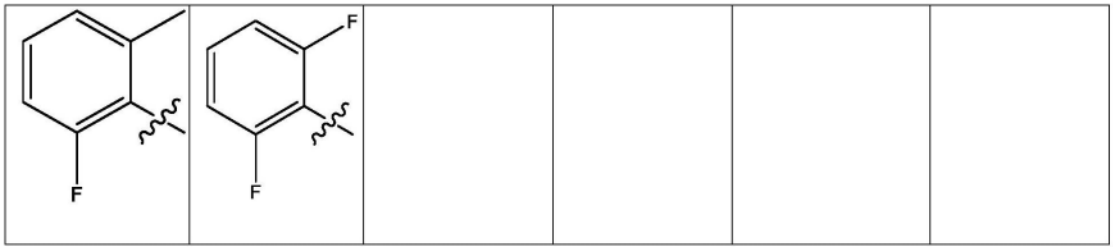
[0116] 

[0117] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的4-吡啶。在优选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

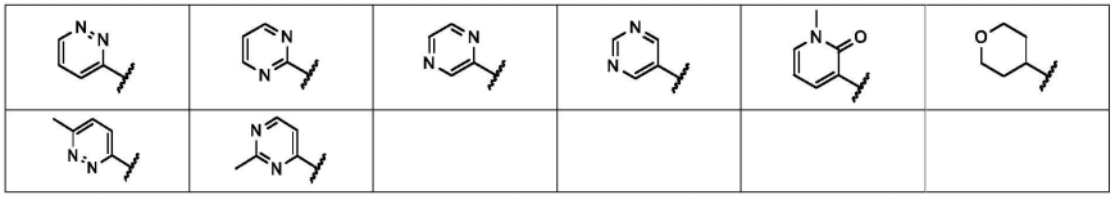
[0118] 

[0119] 在一些实施方案中,任选地其中U-CH_2,V表示选自由以下项组成的组的残基:

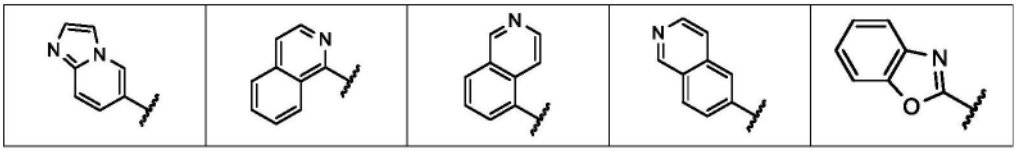
[0120] 

[0121] 

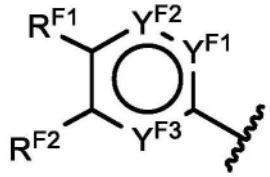
[0122] 在另选的实施方案中,V表示选自由以下项组成的组的残基:

[0123] 

[0124] 在一些实施方案中,V表示未取代的、单取代或多取代的双环杂芳基,优选选自由以下项组成的组:

[0125] 

[0126] 在一些实施方案中,V表示根据通式(F')的残基

[0127] 

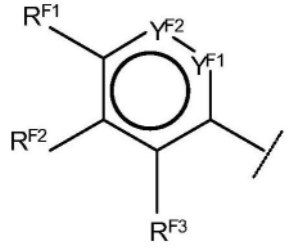
(F')

[0128] 其中

[0129] Y^{F1}表示-N=或-CR^{F4}=;并且Y^{F2}表示-N=或-CR^{F5}=;并且Y^{F3}表示-N=或-CR^{F3}=;条件是Y^{F1}和Y^{F2}中的至少一者分别不是-CR^{F4}=和-CR^{F5}=;

[0130] R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}和R^{F5}彼此独立地表示-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl或-氮杂环丁烷基;优选地条件是R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}和R^{F5}中仅一者表示不是-H的残基。

[0131] 在另一个实施方案中,V表示根据通式(F)的残基

[0132] 

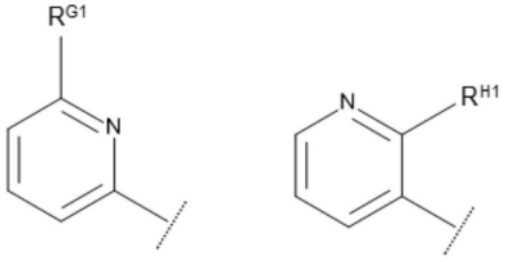
(F)

[0133] 其中

[0134] Y^{F1}表示-N=或-CR^{F4}=;并且Y^{F2}表示-N=或-CR^{F5}=;条件是Y^{F1}和Y^{F2}中的至少一者分别不是-CR^{F4}=和-CR^{F5}=;

[0135] R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}和R^{F5}彼此独立地表示-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl或-氮杂环丁烷基;优选地条件是R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}和R^{F5}中仅一者表示不是-H的残基。

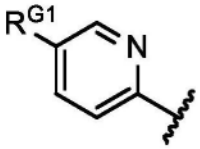
[0136] 在一些实施方案中,V表示根据通式(G)或(H)的残基

[0137] 

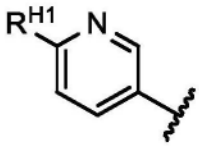
(G) (H)

[0138] 其中R^{G1}和R^{H1}选自由-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl、氮杂环丁烷基、-环丙基、-O-环丙基和-CHF_2组成的组;或者其中R^{G1}和R^{H1}选自由-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl和氮杂环丁烷基组成的组。

[0139] 在其他实施方案中,V表示根据通式(G')或(H')的残基

[0140] 

(G')



(H')

[0141] 其中R^{G1}和R^{H1}选自由-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl、氮杂环丁烷基、-环丙基、-O-环丙基和-CHF_2组成的组;或者其中R^{G1}和R^{H1}选自由-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl和氮杂环丁烷基组成的组;

[0142] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,R^1表示

[0143] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN;

[0144] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基;

[0145] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)C_{1-6}-烷基;

[0146] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)OC_{1-6}-烷基;

[0147] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)NHC_{1-6}-烷基;

[0148] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0149] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)C_{1-6}-烷基;

[0150] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基;

[0151] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;或

[0152] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0153] 在一些实施方案中,R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[0154] 在一些实施方案中,R^1表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、未取代的-环戊基或-环丙基。优选地,R^1表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-环戊基或未取代的。在一些实施方案中,R^1表示-CH_3。

[0155] 在一些实施方案中,R^1表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或-环丙基。优选地,R^1表示-CH_2F、-CHF_2或-CH_3。在一些实施方案中,R^1表示-C(=O)NH_2或-CHF_2。

[0156] 在一些实施方案中,R^1表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2或-环丙基;优选地,R^1表示-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H或-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2;例如-CH_3。

[0157] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^2表示

[0158] -H;

[0159] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0160] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0161] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0162] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0163] 在一些实施方案中,R^2表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[0164] 在一些实施方案中,R^2表示-H或-C_{1-6}-烷基。

[0165] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,R^3表示

[0166] -H;

[0167] -OH;

[0168] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;或

[0169] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基。

[0170] 在一些实施方案中,R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[0171] 在一些实施方案中,R^3表示-H、-OH或饱和的、未被取代的或被-OH单取代的-C_{1-6}-烷基。优选地,R^3表示-H。

[0172] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示除-H以外的残基。

[0173] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,R^4表示-H;

[0174] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)C_{1-6}-烷基;

[0175] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基;

[0176] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0177] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0178] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0179] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0180] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每

种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0181] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0182] 在一些实施方案中,R^4表示

[0183] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0184] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0185] -C_{1-6}-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0186] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-

烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0187] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0188] -苯基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0189] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷

基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代。

[0190] 在一些实施方案中,R^4表示

[0191] -H;

[0192] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

[0193] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[0194] -C_{1-6}-烷基,其饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-OH、=O、-NH_2、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、未取代的-苯基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0195] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自由-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0196] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫杂-环己烷,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3,-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0197] 未取代的-苯基;

[0198] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-C_{1-6}-烷基、-OH组成的组的取代基单取代或二取代。

[0199] 在根据本发明的吲唑衍生物的一个实施方案中,R^3和R^4一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的5或6元杂环。

[0200] 在一些实施方案中,R^3和R^4一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-

C_{1-6}-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。在一个实施方案中,R^3和R^4一起不形成未取代的、单取代或多取代的吗啉。

[0201] 在一些实施方案中,R^3和R^4一起形成

[0202] 未被取代的或被-$N(CH_3)_2$单取代的吡咯烷环;

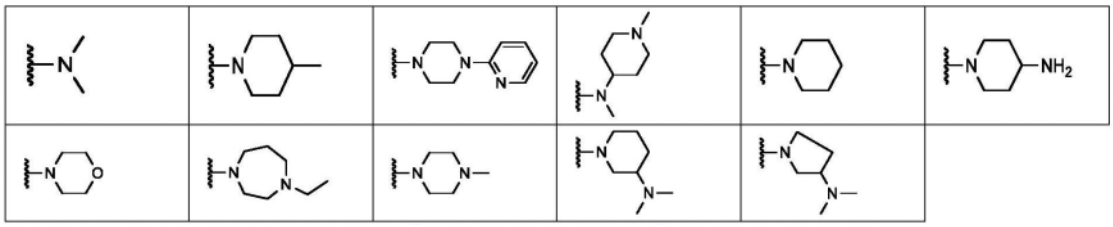
[0203] 未被取代的或被选自由-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基组成的组的取代基单取代的哌啶环,以及未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑;

[0204] 未取代的吗啉环;或者

[0205] 未被取代的或被选自由-C_{1-6}-烷基和未取代的-吡啶基组成的组的取代基N-取代的哌嗪环。

[0206] 在一些实施方案中,R^3和R^4两者不表示-H。在一些实施方案中,R^3和R^4与它们所附接的氮原子一起形成选自由以下项组成的组的残基:

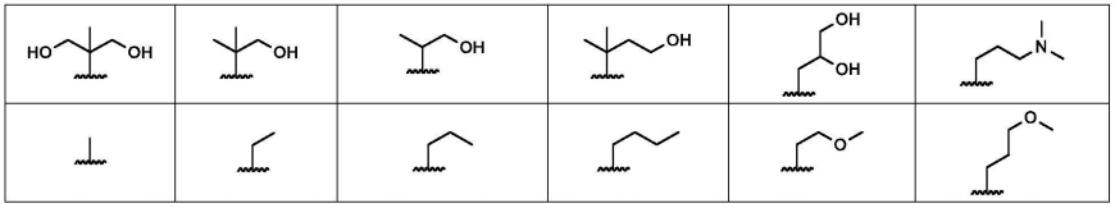
[0207]



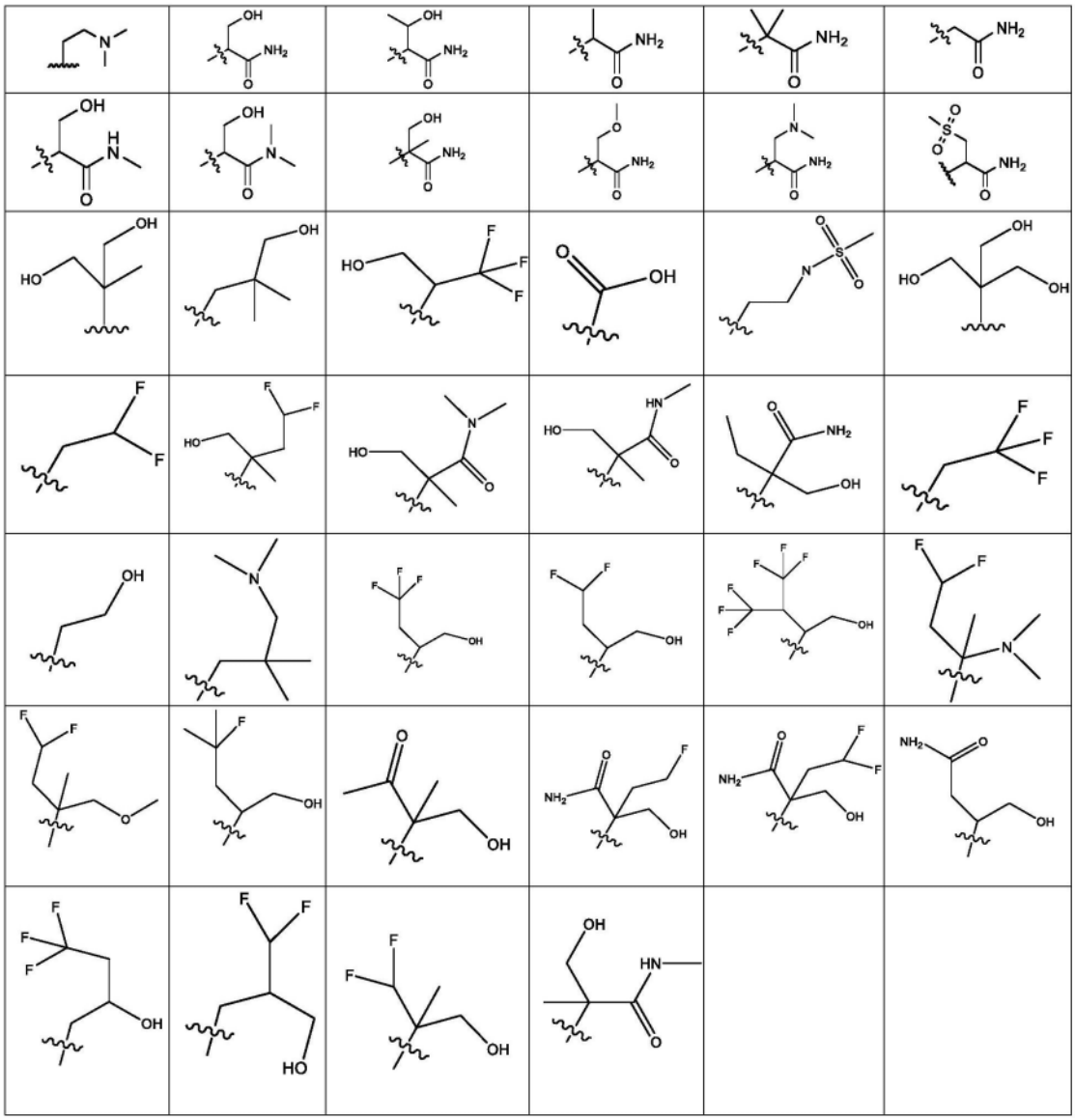
[0208] 在其他实施方案中,R^3表示-H,并且R^4不表示-H。

[0209] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基。在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0210]



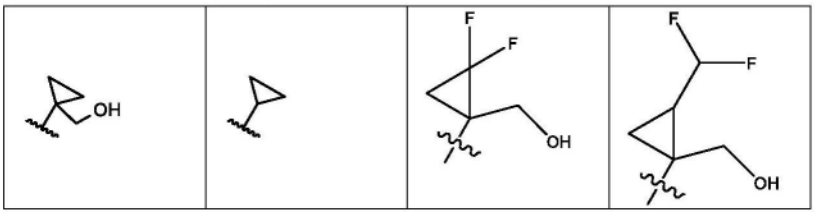
[0211]



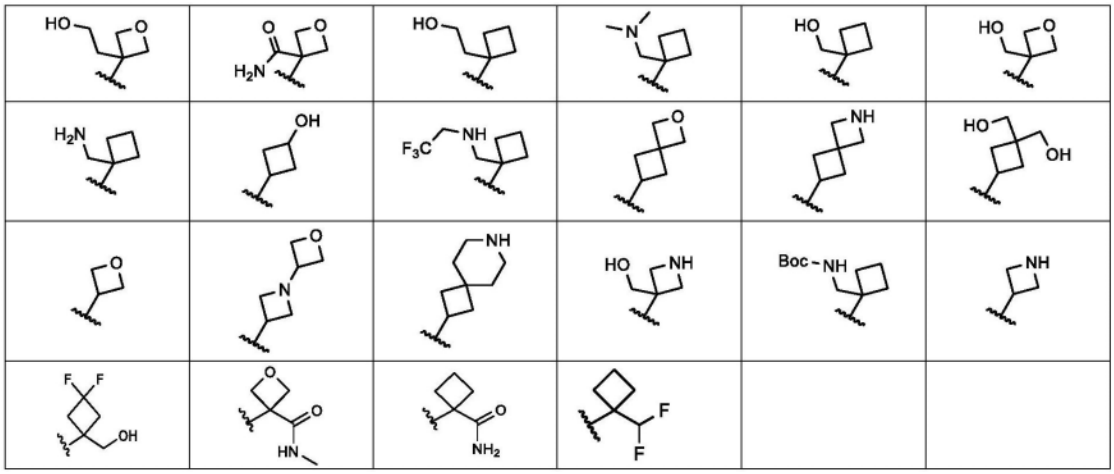
[0212] 在其他实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示残基-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH,其中m是1至6的整数,优选1至3;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2或C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基;优选-H、-CH_3、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2或C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基。在一个实施方案中,至少R'或R"不表示-H。在另选的实施方案中,R'或R"都不表示-H。

[0213] 在其他实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基。

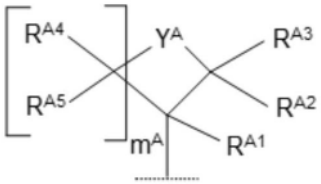
[0214] 在其他实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3元杂环烷基。在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0215] 

[0216] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的4元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4元杂环烷基)。在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0217] 

[0218] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据通式(A)的残基,

[0219] 

(A)

[0220] 其中

[0221] m^A是0或1;

[0222] Y^A选自-O-、-NR^{A6}-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0223] R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-烷基)、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-亚烷基-CF_3)、-C_{1-3}-亚烷基-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH-C(=O)OC_{1-4}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-3-氧杂环丁烷基或-CHF_2;优选地,R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-烷基)、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-亚烷基-CF_3)、-C_{1-3}-亚烷基-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH-C(=O)OC_{1-4}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-3-氧杂环丁烷基;或者R^{A7}和R^{A8}与它们所附接的碳原子一起形成环并且表示-CH_2OCH_2-、-$CH_2OCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-、-$CH_2NHCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

[0224] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据如上文所定义的通式(A)的残基,其

中

[0225] m^A是0或1;

[0226] Y^A选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0227] R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(=O)NH_2或-CHF_2;优选地R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中仅一者表示不是-H的残基。

[0228] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据如上文所定义的通式(A)的残基,其中

[0229] m^A是0或1;

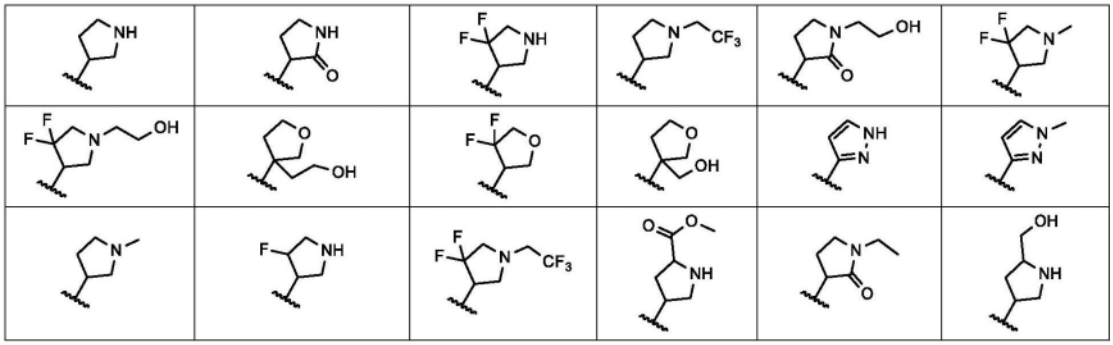
[0230] Y^A选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

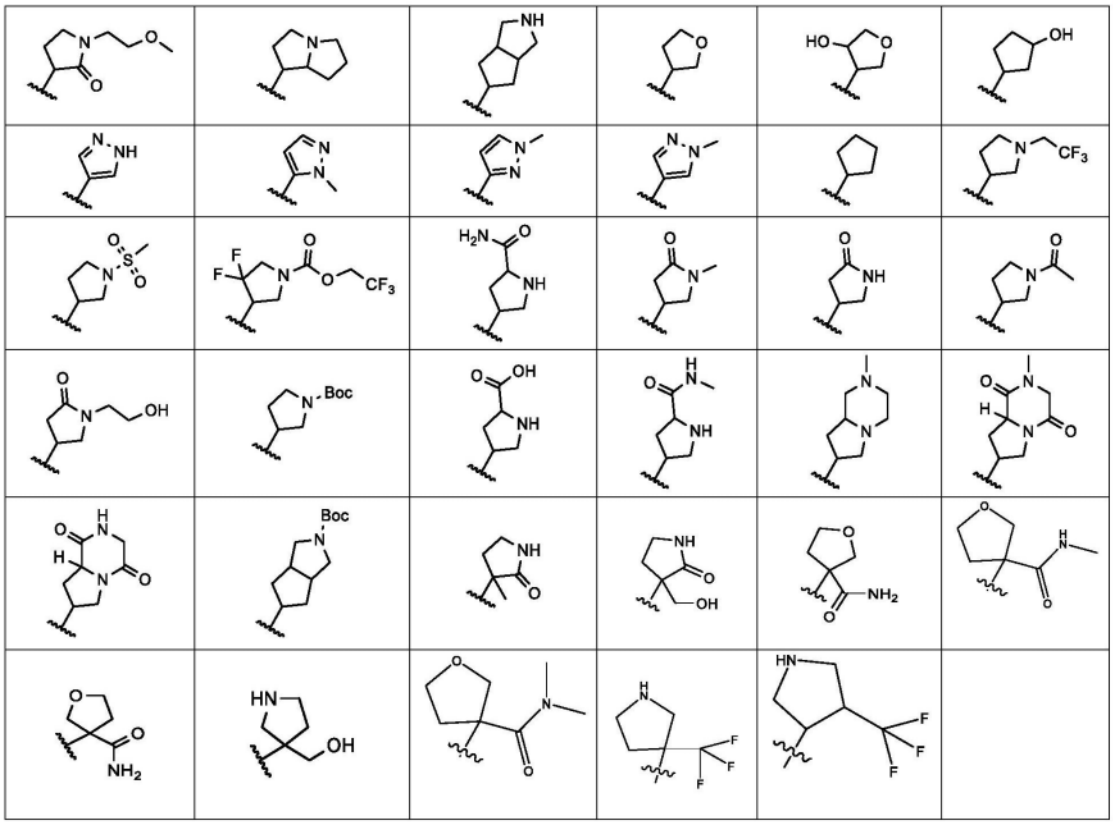
[0231] R^{A1}表示-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(=O)NH_2或-CHF_2;优选地R^{A1}表示-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2;并且

[0232] R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}表示-H。

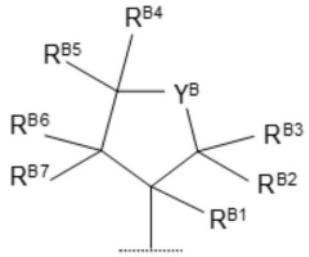
[0233] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选5元环烷基);或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选5元杂环烷基);或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5元杂芳基)。在优选的实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0234]



[0235] 

[0236] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据通式(B)的残基,

[0237] 

(B)

[0238] 其中

[0239] Y^B选自-O-、-NR^{B8}-和-$CR^{B9}R^{B10}$-;并且

[0240] R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}和R^{B10}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CO_2H、-C_{1-3}-亚烷基-C(=O)O-C_{1-3}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)N(C_{1-3}-烷基)$_2$;或者R^{B2}和R^{B3}一起表示=O;或者R^{B4}和R^{B5}一起表示=O。

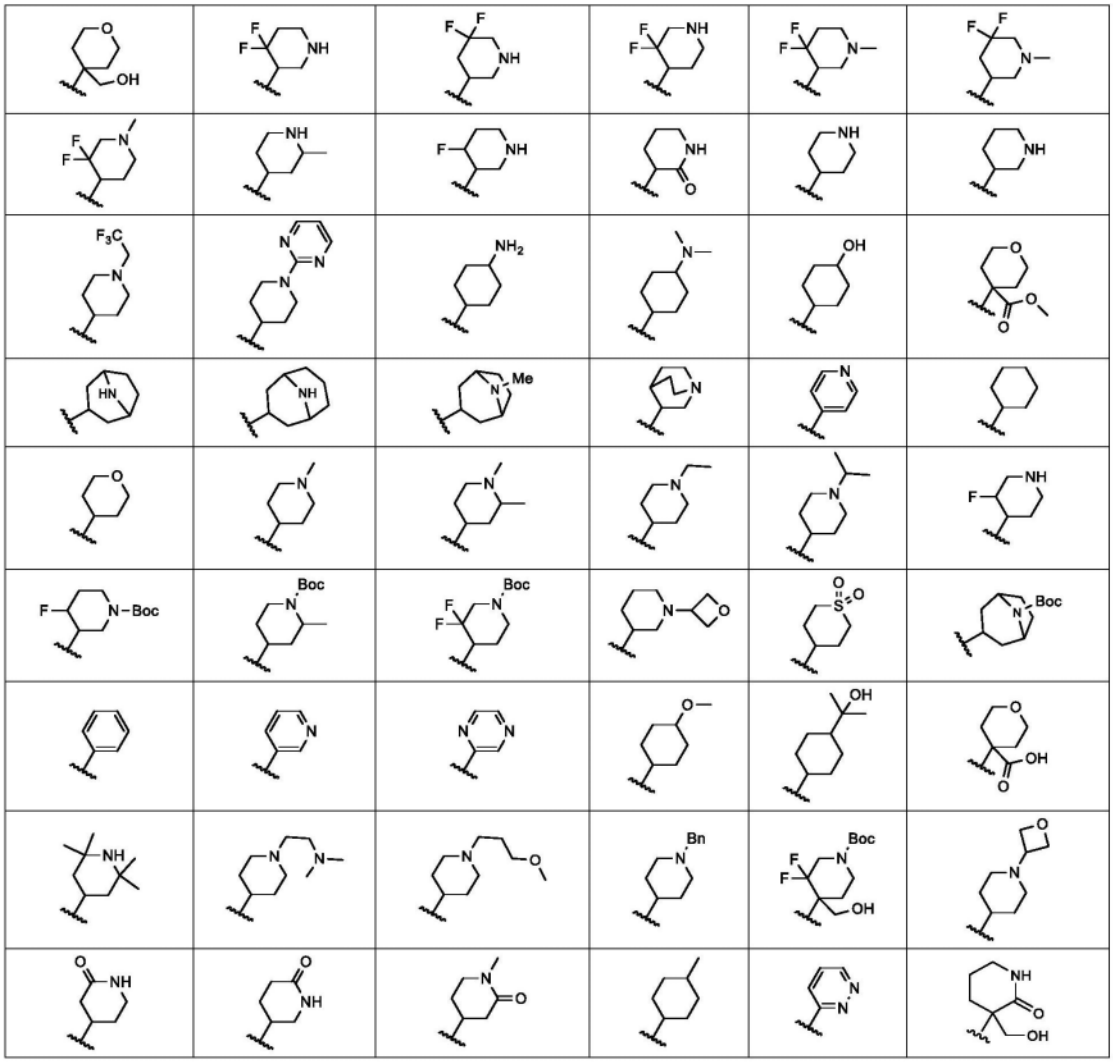
[0241] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据如上文所定义的通式(B)的残基,其中

[0242] Y^B选自-O-和-NR^{B8}-;并且

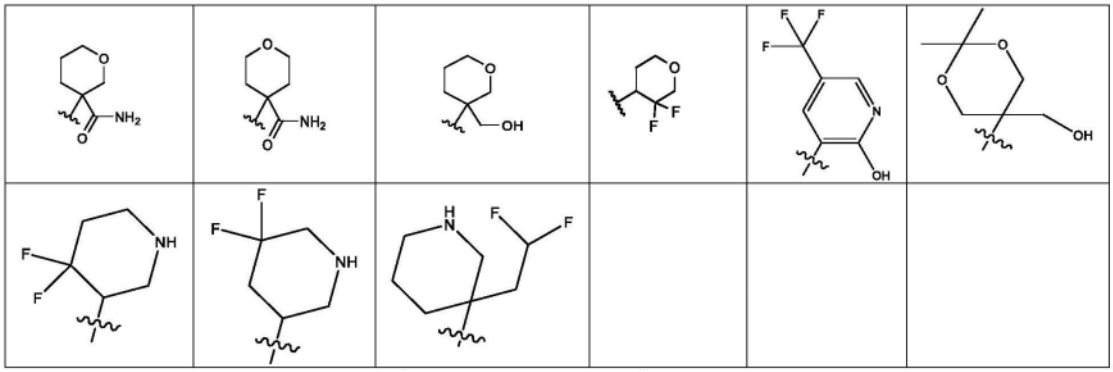
[0243] R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}彼此独立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3或-C(=O)NH_2;或者R^{B2}和R^{B3}一起表示=O;或者R^{B4}和R^{B5}一起表示=O;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中仅1、2或3者表示不是-H的残基;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0244] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选6元环烷基);或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选6元杂环烷基);或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选6元杂芳基)。在优选的实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

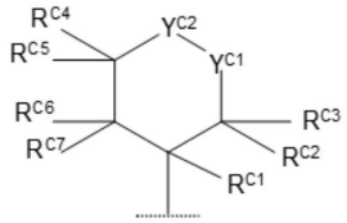
[0245]



[0246]



[0247] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据通式(C)的残基,

[0248] 

(C)

[0249] 其中

[0250] Y^{C1}选自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{C8}-和-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或者Y^{C1}表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}选自-O-、-S(=O)$_2$-和-NR^{C8}-;

[0251] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}彼此独立地表示

[0252] H、-F、-OH、-C(=O)OC_{1-3}-烷基、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)N(C_{1-3}-烷基)$_2$:或者R^{C2}和R^{C3}一起表示=O;或者R^{C4}和R^{C5}一起表示=O;或者R^{C9}和R^{C10}一起表示=O;或者R^{C11}和R^{C12}一起表示=O。

[0253] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示根据如上文所定义的通式(C)的残基,其中

[0254] Y^{C1}选自-O-或-NR^{C8}-,并且Y^{C2}表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或者Y^{C1}表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}选自-O-和-NR^{C8}-;

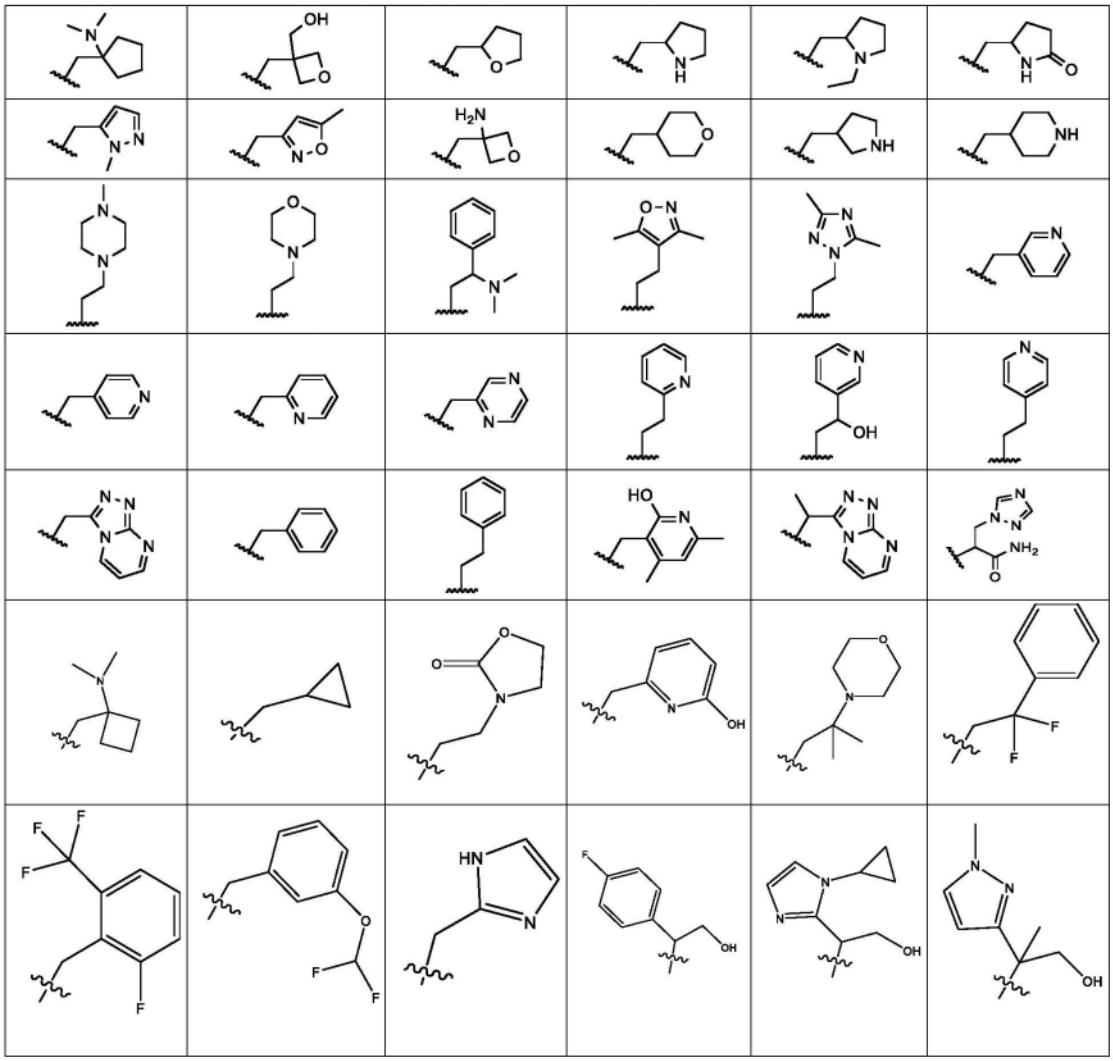
[0255] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}彼此独立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH或-C(=O)NH_2;优选地条件是R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}中仅1、2或3者表示不是-H的残基;优选地条件是R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0256] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的7元环烷基;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的7元杂环烷基。在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示残基:

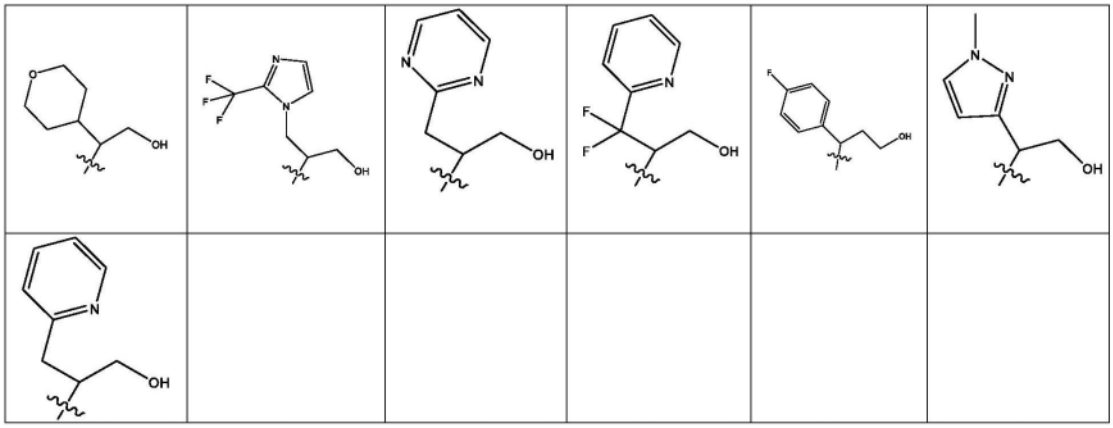
[0257] 

[0258] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基);其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基);其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基);其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接。在优选的实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0259]



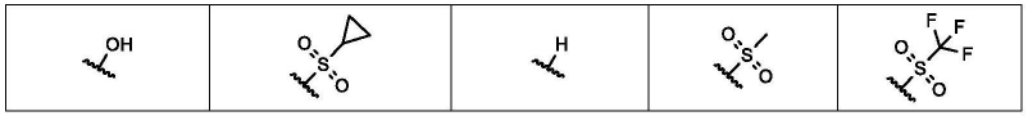
[0260]



[0261] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的5元杂环烷基;其中所述5元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5元杂芳基;其中所述5元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代-C_1-C_6-亚烷基-连接。

[0262] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0263]

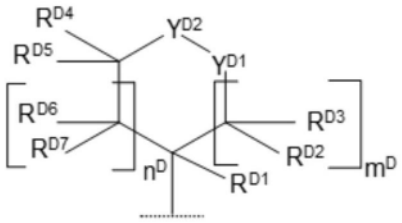


[0264] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示

[0265] (i)残基-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH,其中m是1至6的整数,优选1至3;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基或-C_{1-3}-亚烷基-OH;优选-H、-CH_3或-C_{1-3}-亚烷基-OH。在一个实施方案中,至少R'或R"不表示-H。在一个实施方案中,R'或R"都不表示-H;或

[0266] (ii)根据通式(D)的残基,

[0267]



(D)

[0268] 其中

[0269] m^D和n^D彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D\leqslant 3$;

[0270] Y^{D1}选自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{D8}-和-CR^{D9}R^{D10}-,并且Y^{D2}表示-CR^{D11}R^{D12}-;或者Y^{D1}选自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{D8}-和-CR^{D9}R^{D10}-,并且Y^{D2}表示-CR^{D11}R^{D12}-;或者Y^{D1}表示-CR^{D9}R^{D10}-,并且Y^{D2}选自-O-、-S(=O)$_2$-和-NR^{D8}-;

[0271] R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-C(O)NH_2、-C(=O)O-C_{1-3}-烷基、-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-NH(C_{1-3}-亚烷基-CF_3)、-C_{1-3}-亚烷基-OCH_3、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3;或者R^{D2}和R^{D3}一起表示=O;或者R^{D4}和R^{D5}一起表示=O;或者R^{D9}和R^{D10}一起表示=O;或者R^{D11}和R^{D12}一起表示=O;

[0272] 优选地其中

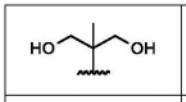
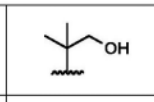
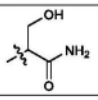
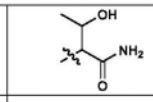
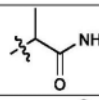
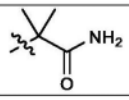
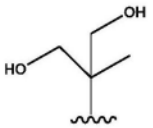
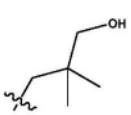
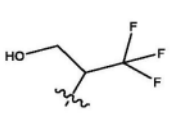
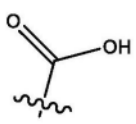
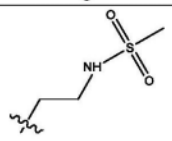
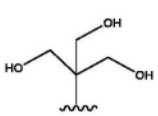
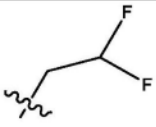
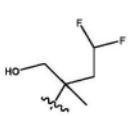
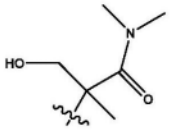
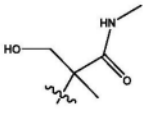
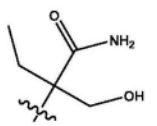
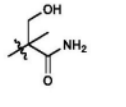
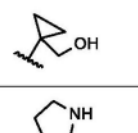
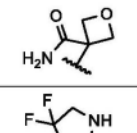
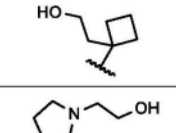
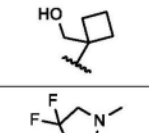
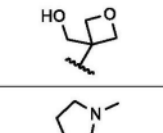
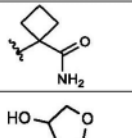
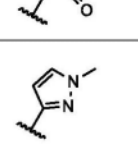
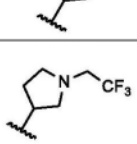
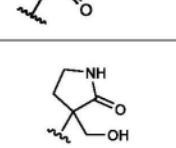
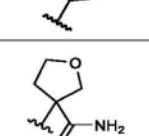
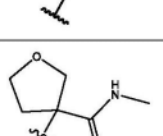
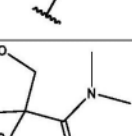
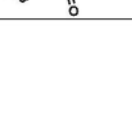
[0273] m^D和n^D彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D\leqslant 3$;

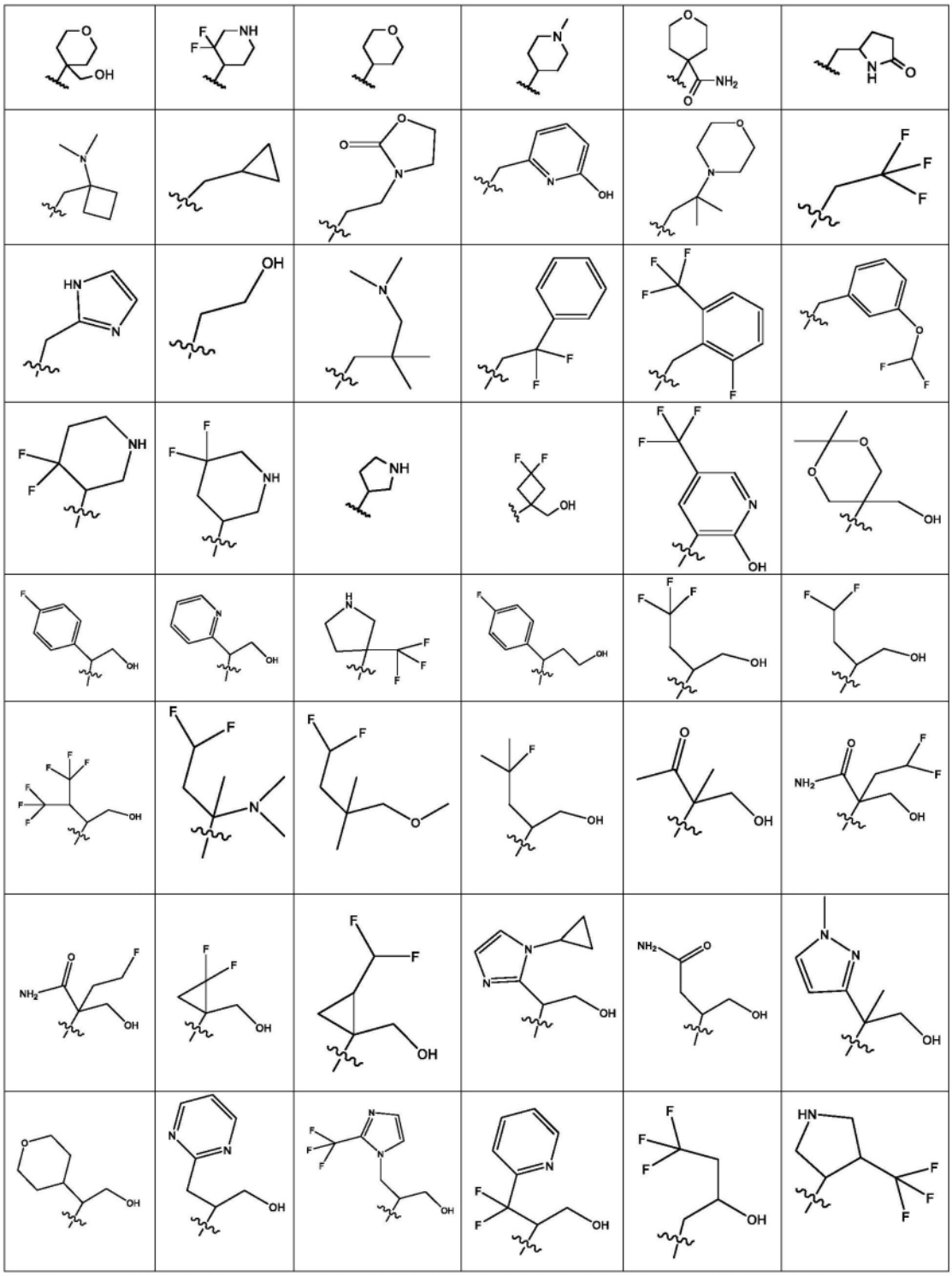
[0274] Y^{D1}选自-O-、-NR^{D8}-和-CR^{D9}R^{D10}-,并且Y^{D2}表示-CR^{D11}R^{D12}-;或者Y^{D1}表示-CR^{D9}R^{D10}-,并且Y^{D2}选自-O-和-NR^{D8}-;

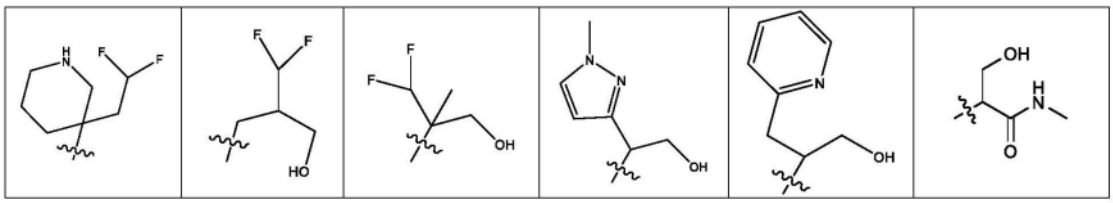
[0275] R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CF_3$、-CH_3或-CH_2CF_3;或者R^{D2}和R^{D3}一起表示=O;或者R^{D4}和R^{D5}一起表示=O;或者R^{D9}和R^{D10}一起表示=O;或者R^{D11}和R^{D12}一起表示=O;优选地条件是R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}中仅1、2或3者表示不是-H的残基;优选地条件是R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0276] 在一些实施方案中,R^3表示-H,并且R^4表示选自由以下项组成的组的残基:

[0277]

[0278] 

[0279] 

[0280] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0281] -H;

[0282] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0283] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基；

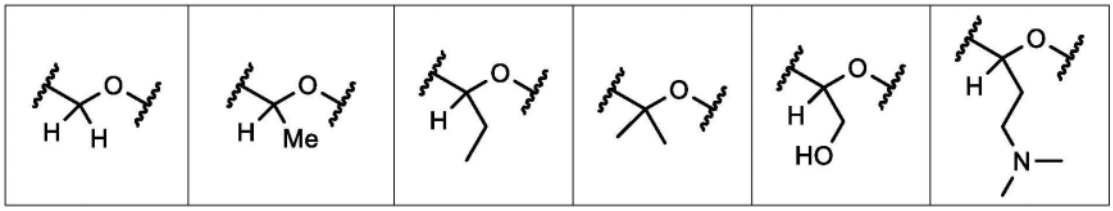
[0284] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基；其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0285] 在一些实施方案中，R^5和R^5'彼此独立地表示-H、-C_1-C_6-烷基或-C_1-C_6-亚烷基-N(C_1-C_6-烷基)$_2$。

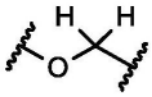
[0286] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中，R^5和R^5'中的至少一者不是-H。

[0287] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中，R^5和R^5'都是-H。

[0288] 在一些实施方案中，T表示-O-，并且U表示-CR^5R^5'-，并且所得部分-O-CR^5R^5'-表示选自由以下项组成的组的残基：

[0289] 

[0290] 在一些实施方案中，T表示-CR^5R^5'-，并且U表示-O-，并且所得部分-CR^5R^5'-O-表示残基：

[0291] 

[0292] 在一些实施方案中，R^5表示-H，并且R^5'表示选自由-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2和-C_{1-3}-亚烷基-OH组成的组的残基；优选-H或C_{1-3}-烷基。

[0293] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中，R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0294] -H；

[0295] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2；

[0296] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基；

[0297] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基；

[0298] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-NHC_{1-6}-烷基；

[0299] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-N(C_{1-6}-烷基)$_2$；

[0300] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)OC_{1-6}-烷基；

[0301] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-OC(=O)C_{1-6}-烷基；

[0302] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-杂烷基。

[0303] 在一些实施方案中，R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0304] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、

[0305] -C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

[0306] -O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

[0307] -NHC_{1-6}-烷基，其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代；

[0308] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[0309] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[0310] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;或

[0311] -C_{1-6}-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代。

[0312] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示选自由-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H和-CFH_2组成的组的残基;优选-H或-F。

[0313] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^6表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0314] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^6不表示-H。

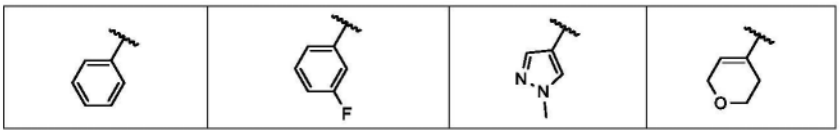
[0315] 在一些实施方案中,R^6表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或-CH_3组成的组的残基;优选-H、-F、-CN或-CH_3。

[0316] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^7表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0317] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^7不表示-H。

[0318] 在一些实施方案中,尤其是当Q表示-NR^3R^4时,R^7表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或CH_3组成的组的残基。

[0319] 在一些实施方案中,尤其是当Q表示-OR^2时,R^7表示选自由以下项组成的组的残基:-H或

[0320] 

[0321] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^8表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0322] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中,R^8不表示-H。

[0323] 在一些实施方案中,R^8表示选自由-H、-F、-Cl、-CN或CH_3组成的组的残基;优选-F。

[0324] 在根据本发明的吲唑衍生物的一些实施方案中

[0325] (i)R^6、R^7和R^8各自表示-H;或者

[0326] (ii)R^6、R^7和R^8中的两者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH_3;或者

[0327] (iii)R^6、R^7和R^8中的一者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

[0328] 在一些实施方案中,该化合物根据通式(I),其中

[0329] -R^1表示-CH_3;并且/或者

[0330] -R^6、R^7和R^8各自表示-H;并且/或者

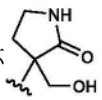
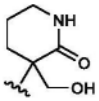
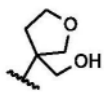
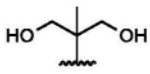
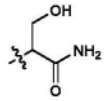
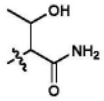
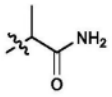
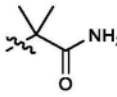
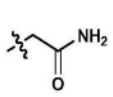
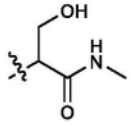
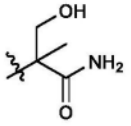
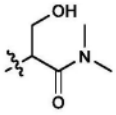
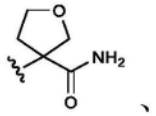
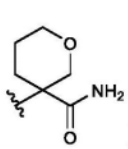
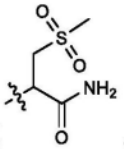
[0331] -T表示-O-;并且/或者

[0332] -U表示-CH_2-;并且/或者

[0333] -V表示噻唑基、吡啶基或吡唑基;其中所述噻唑基、吡啶基和吡唑基各自彼此独立地可以是未被取代的、被选自由-CH_3;-F;-CH_2CHF_2;和-CF_3组成的组的取代基单取代或二取代;并且/或者

[0334] -Q表示NR^3R^4;并且/或者

[0335] -R^3表示H;并且/或者

[0336] -R^4表示  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  、  或  。

[0337] 在本发明的示例性实施方案中,吲唑衍生物选自由以下项组成的组:

[0338] Cpd 001-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0339] Cpd 002-5-(苄氧基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0340] Cpd 003-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0341] Cpd 004-5-(苄氧基)-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0342] Cpd 005-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0343] Cpd 006-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0344] Cpd 007-2-甲基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0345] Cpd 008-5-(苄氧基)-2-甲基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0346] Cpd 009-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0347] Cpd 010-N-[4-羟基氧杂环戊烷-3-基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0348] Cpd 011-5-(苄氧基)-N-[4-羟基氧杂环戊烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0349] Cpd 012-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧

基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0350] Cpd 013-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0351] Cpd 014-5-(苄氧基)-2-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0352] Cpd 015-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0353] Cpd 016-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0354] Cpd 017-5-(苄氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0355] Cpd 018-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0356] Cpd 019-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0357] Cpd 020-5-(苄氧基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0358] Cpd 021-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0359] Cpd 022-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0360] Cpd 023-5-(苄氧基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0361] Cpd 024-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0362] Cpd 025-5-(苄氧基)-N-[(6-羟基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0363] Cpd 026-3-羟基-2-[(2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]丙酰胺；

[0364] Cpd 027-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺；

[0365] Cpd 028-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0366] Cpd 029-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0367] Cpd 030-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0368] Cpd 031-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0369] Cpd 032-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0370] Cpd 033-5-(苄氧基)-N-(1-氨基甲酰基环丁基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0371] Cpd 034-5-(苄氧基)-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲

酰胺；

[0372] Cpd 035-N-[(6-羟基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0373] Cpd 036-N-[(6-羟基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0374] Cpd 037-N-[1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0375] Cpd 038-5-(苄氧基)-N-[1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0376] Cpd 039-N-[1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0377] Cpd 040-2-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0378] Cpd 041-5-(苄氧基)-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0379] Cpd 042-N-{[1-(二甲基氨基)环丁基]甲基}-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0380] Cpd 043-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0381] Cpd 044-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0382] Cpd 045-5-(苄氧基)-2-甲基-N-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0383] Cpd 046-N-{[1-(二甲基氨基)环丁基]甲基}-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0384] Cpd 047-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0385] Cpd 048-N-[1-(2-羟乙基)环丁基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0386] Cpd 049-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-[2-甲基-2-(吗啉-4-基)丙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0387] Cpd 050-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0388] Cpd 051-5-(苄氧基)-N-[1-(2-羟乙基)环丁基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0389] Cpd 052-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-[2-甲基-2-(吗啉-4-基)丙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0390] Cpd 053-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0391] Cpd 054-2-甲基-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]

甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0392] Cpd 055-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0393] Cpd 056-N-[4-羟基氧杂环戊烷-3-基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0394] Cpd 057-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0395] Cpd 058-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0396] Cpd 059-5-(苄氧基)-2-甲基-N-[2-甲基-2-(吗啉-4-基)丙基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0397] Cpd 060-5-(苄氧基)-2-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0398] Cpd 061-N-(1-氨基甲酰基环丁基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0399] Cpd 062-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0400] Cpd 063-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0401] Cpd 064-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0402] Cpd 065-N-[1-(2-羟乙基)环丁基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0403] Cpd 066-5-(苄氧基)-2-甲基-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0404] Cpd 067-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0405] Cpd 068-2-甲基-N-[2-甲基-2-(吗啉-4-基)丙基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0406] Cpd 069-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0407] Cpd 070-N-(1-氨基甲酰基环丁基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0408] Cpd 071-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0409] Cpd 072-N-{[1-(二甲基氨基)环丁基]甲基}-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0410] Cpd 073-2-甲基-N-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0411] Cpd 074-5-(苄氧基)-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0412] Cpd 075-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0413] Cpd 076-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0414] Cpd 077-2-甲基-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0415] Cpd 078-5-(苄氧基)-N-{[1-(二甲基氨基)环丁基]甲基}-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0416] Cpd 079-N-[1-(2-羟乙基)环丁基]-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0417] Cpd 080-N-[(3S,4S)-4-羟基氧杂环戊烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0418] Cpd 081-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0419] Cpd 082-(2S)-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0420] Cpd 083-(2R)-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0421] Cpd 084-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0422] Cpd 085-N-(4-氨基甲酰基氧杂环己烷-4-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0423] Cpd 086-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0424] Cpd 087-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0425] Cpd 088-N-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0426] Cpd 089-N-[(6-羟基吡啶-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0427] Cpd 090-N-[1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0428] Cpd 091-5-(苄氧基)-2-甲基-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0429] Cpd 092-5-(苄氧基)-2-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0430] Cpd 093-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0431] Cpd 094-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0432] Cpd 095-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0433] Cpd 096-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0434] Cpd 097-N-(4-氨基甲酰基氧杂环己烷-4-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0435] Cpd 098-(2R)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0436] Cpd 099-(2S)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0437] Cpd 100-N-[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0438] Cpd 101-(2S)-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0439] Cpd 102-2-甲基-N-(氧杂环己烷-4-基)-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0440] Cpd 103-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0441] Cpd 104-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0442] Cpd 105-N-[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0443] Cpd 106-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0444] Cpd 107-N-(4-氨基甲酰基氧杂环己烷-4-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0445] Cpd 108-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0446] Cpd 109-N-[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0447] Cpd 110-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0448] Cpd 111-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0449] Cpd 112-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0450] Cpd 113-(2R)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲

唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0451] Cpd 114-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0452] Cpd 115-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(氧杂环己烷-4-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0453] Cpd 116-(2S)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0454] Cpd 117-(2R)-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0455] Cpd 118-(2R)-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0456] Cpd 119-(2S)-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0457] Cpd 120-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(氧杂环己烷-4-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0458] Cpd 121-(2R)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}丙酰胺;

[0459] Cpd 122-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酸;

[0460] Cpd 123-2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酸;

[0461] Cpd 124-N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0462] Cpd 125-(2R)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0463] Cpd 126-(2S)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0464] Cpd 127-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0465] Cpd 128-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0466] Cpd 129-5-(环丁基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0467] Cpd 130-(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0468] Cpd 131-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0469] Cpd 132-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0470] Cpd 133-5-(环丙基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0471] Cpd 134-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰

胺；

[0472] Cpd 135-5-(环丙基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0473] Cpd 136-(2R)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

[0474] Cpd 137-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

[0475] Cpd 138-(2S,3R)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺；

[0476] Cpd 139-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}丙酰胺；

[0477] Cpd 140-5-(环丙基甲氧基)-N-(2-甲磺酰胺基乙基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0478] Cpd 141-(2S)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺；

[0479] Cpd 142-(2S,3R)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺；

[0480] Cpd 143-(2S)-2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

[0481] Cpd 144-5-(环戊基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0482] Cpd 145-2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰胺；

[0483] Cpd 146-5-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0484] Cpd 147-N-[1,3-二羟基-2-(羟甲基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0485] Cpd 148-(2S)-2-({5-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺；

[0486] Cpd 149-(2S,3R)-3-羟基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺；

[0487] Cpd 150-N-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0488] Cpd 151-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺；

[0489] Cpd 152-N-[(3R)-1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0490] Cpd 153-N-[(3S)-1-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0491] Cpd 154-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0492] Cpd 155-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0493] Cpd 156-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0494] Cpd 157-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0495] Cpd 158-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(氧杂环己烷-4-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0496] Cpd 159-5-(环丁基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0497] Cpd 160-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0498] Cpd 161-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0499] Cpd 162-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0500] Cpd 163-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0501] Cpd 164-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0502] Cpd 165-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0503] Cpd 166-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0504] Cpd 167-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0505] Cpd 168-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0506] Cpd 169-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0507] Cpd 170-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0508] Cpd 171-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0509] Cpd 172-3-羟基-2-[(5-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]-2-甲基丙酰胺;

[0510] Cpd 173-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-

甲基丙酰胺;

[0511] Cpd 174-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0512] Cpd 175-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0513] Cpd 176-5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0514] Cpd 177-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0515] Cpd 178-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0516] Cpd 179-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0517] Cpd 180-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0518] Cpd 181-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0519] Cpd 182-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0520] Cpd 183-2-甲基-N-[3-(甲基氨基甲酰基)氧杂环戊烷-3-基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0521] Cpd 184-3-羟基-N,N,2-三甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0522] Cpd 185-3-羟基-N,2-二甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0523] Cpd 186-N-[3-(二甲基氨基甲酰基)氧杂环戊烷-3-基]-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0524] Cpd 187-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0525] Cpd 188-2-({2-乙基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0526] Cpd 189-2-(羟甲基)-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺;

[0527] Cpd 190-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0528] Cpd 191-2-[(5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-2-甲基-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0529] Cpd 192-3-羟基-2-甲基-2-[(2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]丙酰胺;

[0530] Cpd 193-3-羟基-N,N,2-三甲基-2-[(2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]丙酰胺;

[0531] Cpd 194-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0532] Cpd 195-3-羟基-2-甲基-2-({5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2-(丙-2-基)-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺;

[0533] Cpd 196-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(3-甲基环丁基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙烯酰胺;

[0534] Cpd 197-5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸;

[0535] Cpd 198-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸;

[0536] Cpd 199-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酸;

[0537] Cpd 200-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0538] Cpd 201-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0539] Cpd 202-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0540] Cpd 203-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0541] Cpd 204-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0542] Cpd 205-N-(2-羟乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0543] Cpd 206-N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0544] Cpd 207-N-[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0545] Cpd 208-N-(2,2-二氟-2-苯乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0546] Cpd 209-N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0547] Cpd 210-N-{[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0548] Cpd 211-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0549] Cpd 212-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0550] Cpd 213-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0551] Cpd 214-N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-

甲酰胺，

[0552] Cpd 215-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0553] Cpd 216-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(吡咯烷-3-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0554] Cpd 217-N-[3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0555] Cpd 218-3-[(1-{2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}乙烯基)氨基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇，

[0556] Cpd 219-N-[5-(羟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0557] Cpd 220-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0558] Cpd 221-N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0559] Cpd 222-N-[3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0560] Cpd 223-N-[1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0561] Cpd 224-2-(9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,3H,4H,5H-[1,4]二氮杂卓并[1,2-b]吲唑-1-酮-2-基)-3-羟基丙酰胺；

[0562] Cpd 225-2-(9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮-2-基)-3-羟基丙酰胺；

[0563] Cpd 226-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0564] Cpd 227-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[4,4,4-三氟-1-羟基-3-(三氟甲基)丁-2-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0565] Cpd 228-N-(4,4-二氟-1-羟基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0566] Cpd 229-N-[1-(二甲基氨基)-4,4-二氟-2-甲基丁-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0567] Cpd 230-N-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0568] Cpd 231-N-(4-氟-1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺；

[0569] Cpd 232-N-(1-羟基-2-甲基-3-氧代丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺，

[0570] Cpd 233-4,4-二氟-2-(羟甲基)-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺；

[0571] Cpd 234-4-氟-2-(羟甲基)-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺,

[0572] Cpd 235-N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0573] Cpd 236-N-[反式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0574] Cpd 237-N-[顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0575] Cpd 238-N-[1-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)-2-羟乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0576] Cpd 239-N-[1-羟基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0577] Cpd 240-4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺,

[0578] Cpd 241-N-[2-羟基-1-(氧杂环己烷-4-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0579] Cpd 242-N-{1-羟基-3-[2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]丙-2-基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0580] Cpd 243-N-[1-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0581] Cpd 244-N-[3,3-二氟-1-羟基-3-((吡啶-2-基))丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0582] Cpd 245-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-2-羟丁基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0583] Cpd 246-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[反式-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0584] Cpd 247-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[顺式-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0585] Cpd 248-N-[3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0586] Cpd 249-N-(2-二氟甲基-1-羟基丙-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0587] Cpd 250-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(3,3-二氟-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺;

[0588] Cpd 251-N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0589] Cpd 252-N-[1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0590] Cpd 253-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧

基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0591] Cpd 254-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0592] Cpd 255-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0593] Cpd 256-9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮,

[0594] Cpd 257-9-(苄氧基)-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮,

[0595] Cpd 258-N-(1-羟基-3-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0596] Cpd 259-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0597] Cpd 260-2-(1,3-二羟基丙-2-基)-9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮,

[0598] Cpd 261-9-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-(2-羟乙基)-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮,

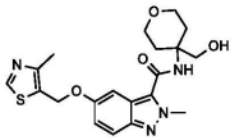
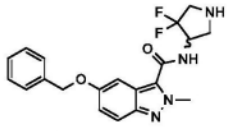
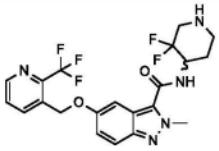
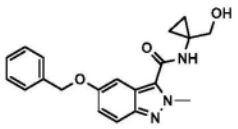
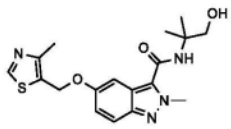
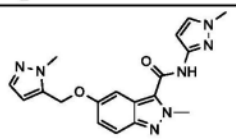
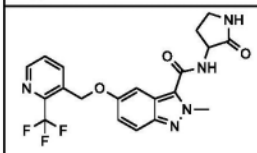
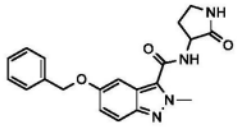
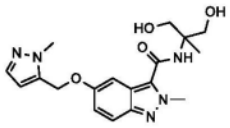
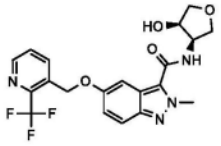
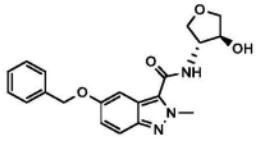
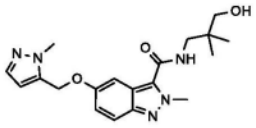
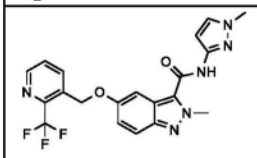
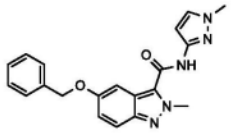
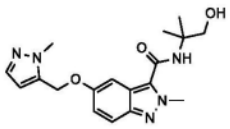
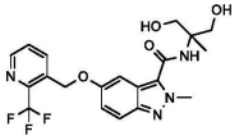
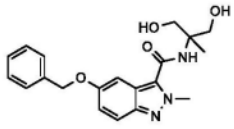
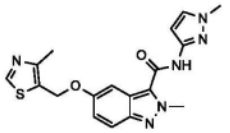
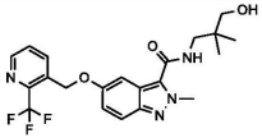
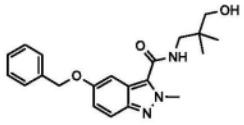
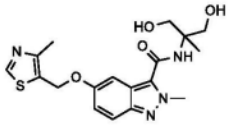
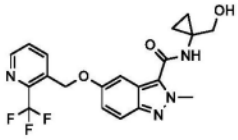
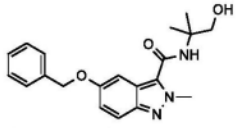
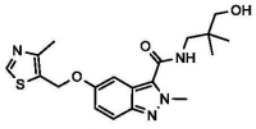
[0599] Cpd 262-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺,

[0600] 根据本发明的吲唑衍生物用于治疗疼痛,该疼痛优选选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。根据本发明的吲唑衍生物也用于治疗癫痫。

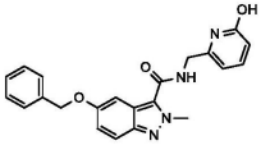
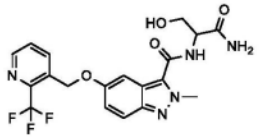
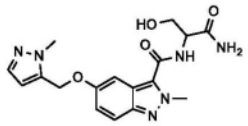
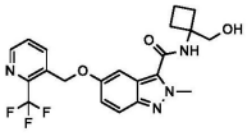
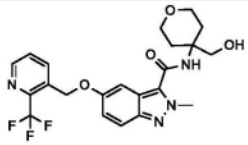
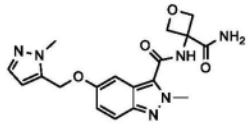
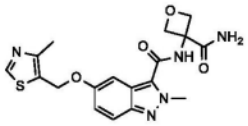
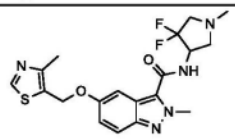
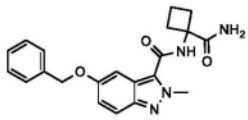
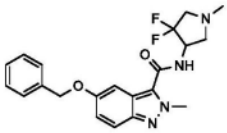
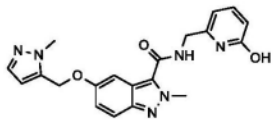
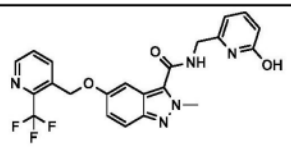
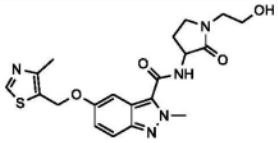
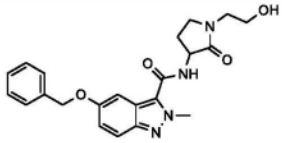
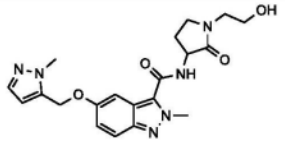
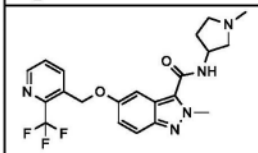
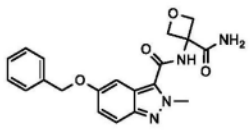
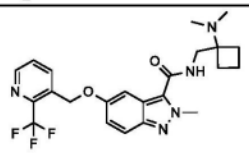
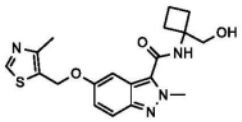
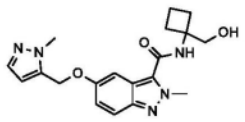
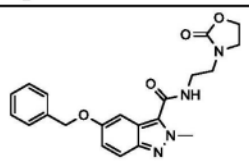
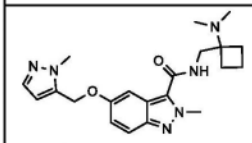
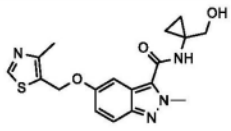
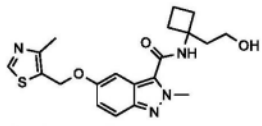
[0601] 在一些实施方案中,吲唑衍生物选自由下表1所示的化合物1-262组成的组,包括其立体异构体和药学上可接受的盐:

[0602] 表1:示例性吲唑衍生物

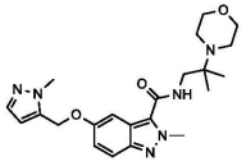
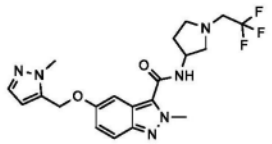
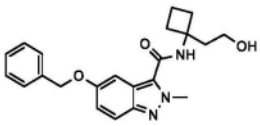
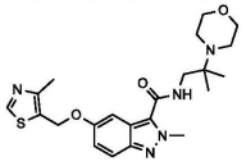
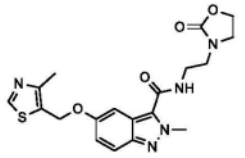
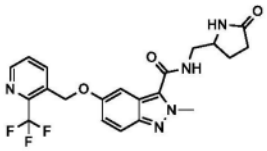
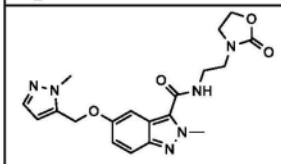
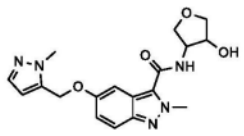
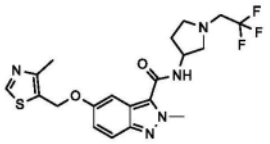
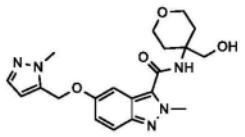
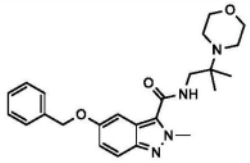
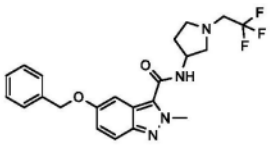
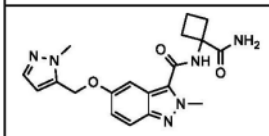
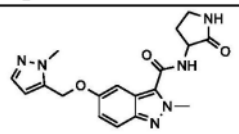
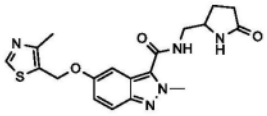
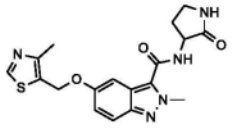
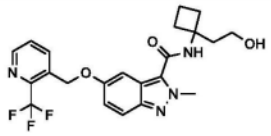
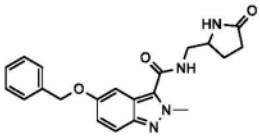
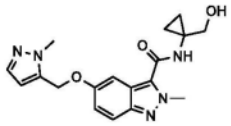
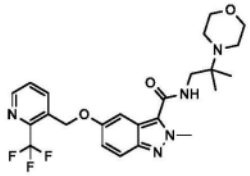
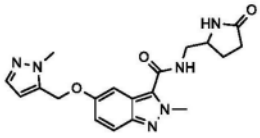
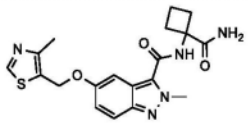
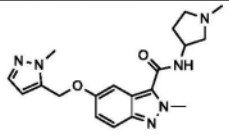
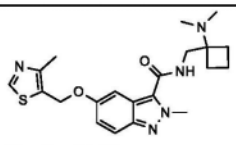
[0603]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**
 **Cpd 019**	 **Cpd 020**	 **Cpd 021**
 **Cpd 022**	 **Cpd 023**	 **Cpd 024**

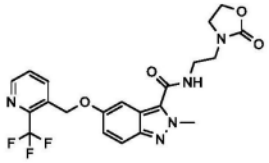
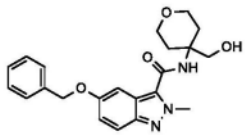
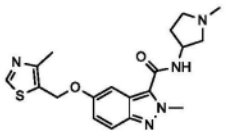
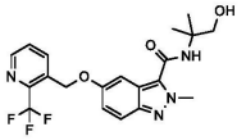
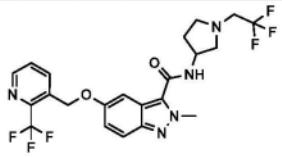
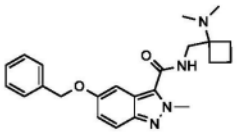
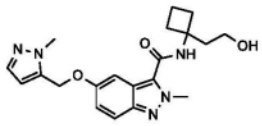
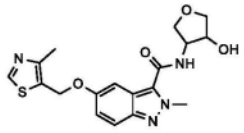
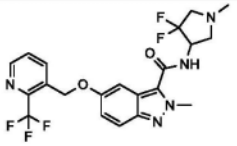
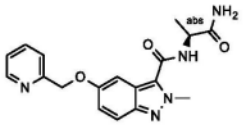
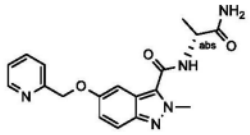
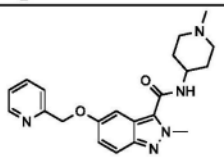
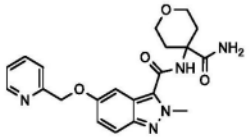
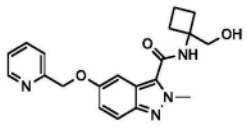
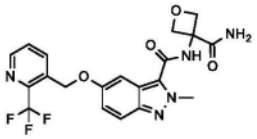
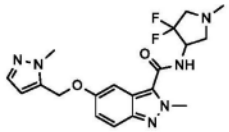
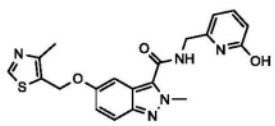
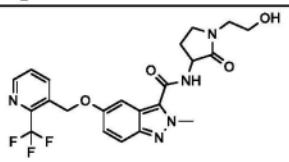
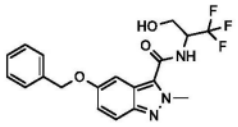
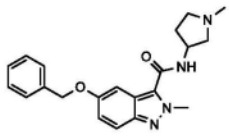
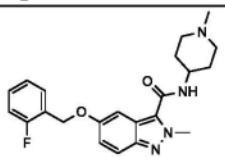
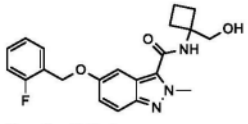
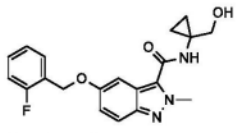
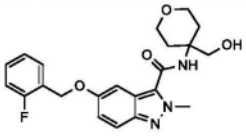
[0604]

 Cpd 025	 Cpd 026	 Cpd 027
 Cpd 028	 Cpd 029	 Cpd 030
 Cpd 031	 Cpd 032	 Cpd 033
 Cpd 034	 Cpd 035	 Cpd 036
 Cpd 037	 Cpd 038	 Cpd 039
 Cpd 040	 Cpd 041	 Cpd 042
 Cpd 043	 Cpd 044	 Cpd 045
 Cpd 046	 Cpd 047	 Cpd 048

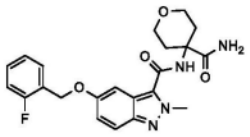
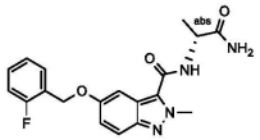
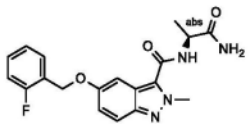
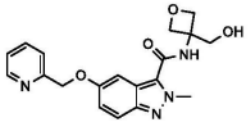
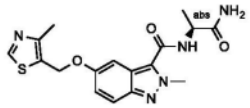
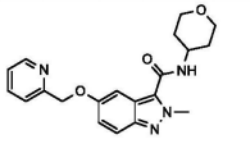
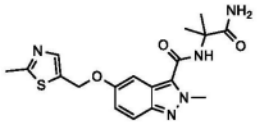
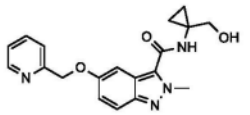
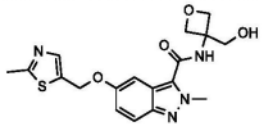
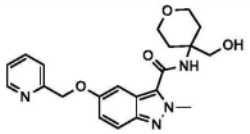
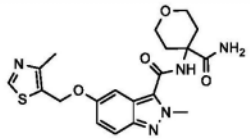
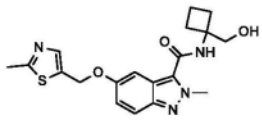
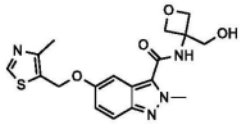
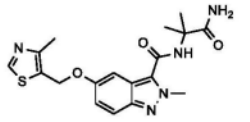
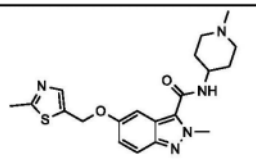
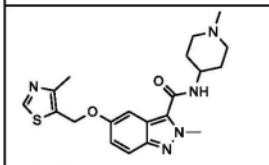
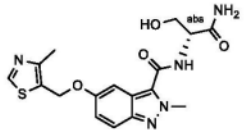
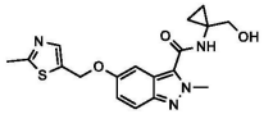
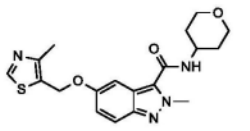
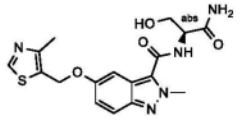
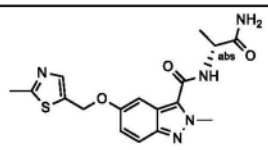
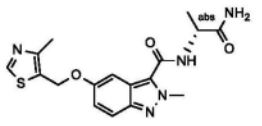
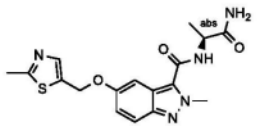
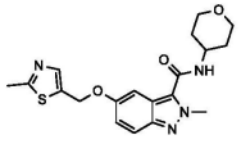
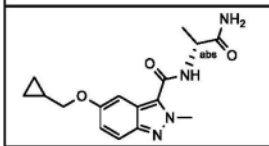
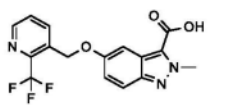
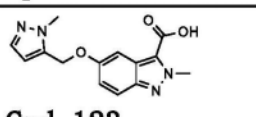
[0605]

 Cpd 049	 Cpd 050	 Cpd 051
 Cpd 052	 Cpd 053	 Cpd 054
 Cpd 055	 Cpd 056	 Cpd 057
 Cpd 058	 Cpd 059	 Cpd 060
 Cpd 061	 Cpd 062	 Cpd 063
 Cpd 064	 Cpd 065	 Cpd 066
 Cpd 067	 Cpd 068	 Cpd 069
 Cpd 070	 Cpd 071	 Cpd 072

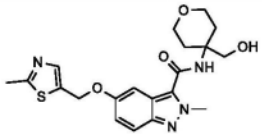
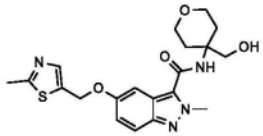
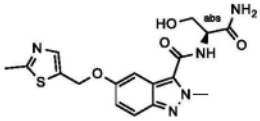
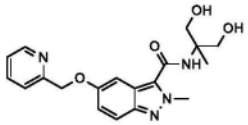
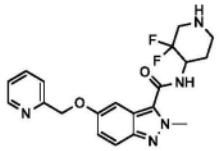
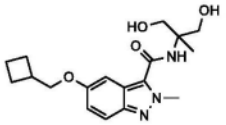
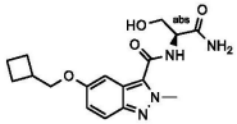
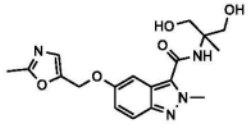
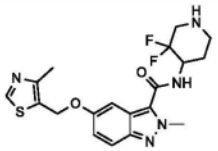
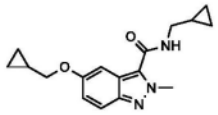
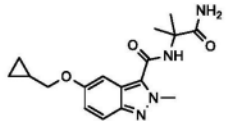
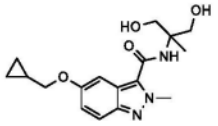
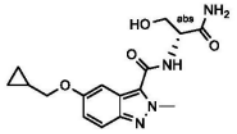
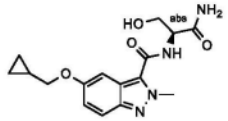
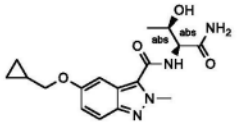
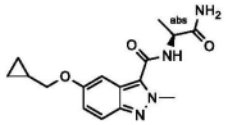
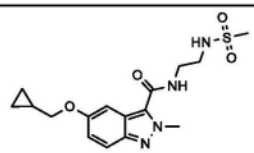
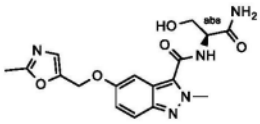
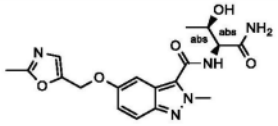
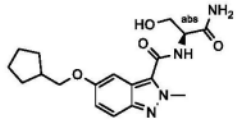
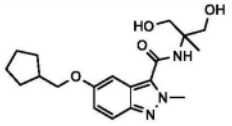
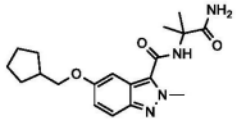
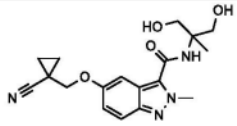
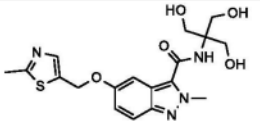
[0606]

 Cpd 073	 Cpd 074	 Cpd 075
 Cpd 076	 Cpd 077	 Cpd 078
 Cpd 079	 Cpd 080	 Cpd 081
 Cpd 082	 Cpd 083	 Cpd 084
 Cpd 085	 Cpd 086	 Cpd 087
 Cpd 088	 Cpd 089	 Cpd 090
 Cpd 091	 Cpd 092	 Cpd 093
 Cpd 094	 Cpd 095	 Cpd 096

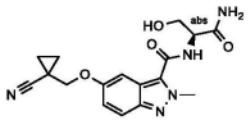
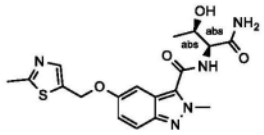
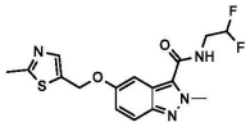
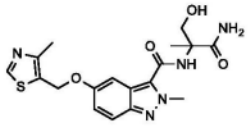
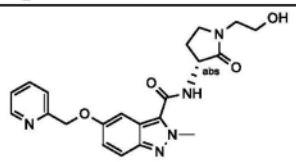
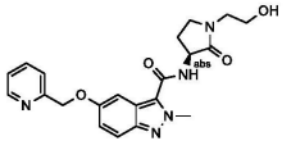
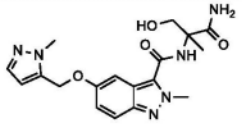
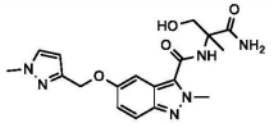
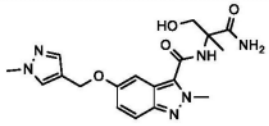
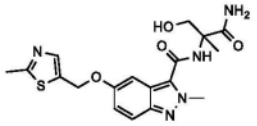
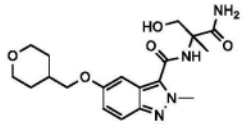
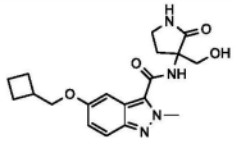
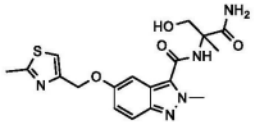
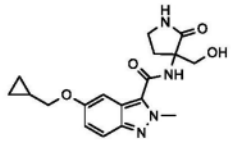
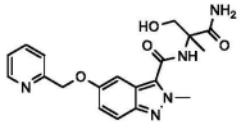
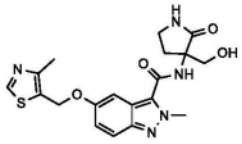
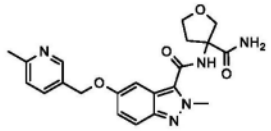
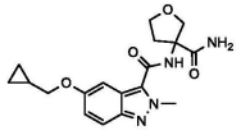
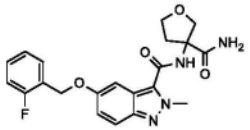
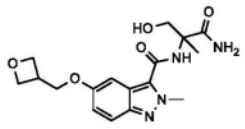
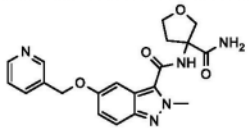
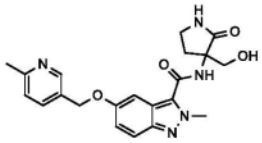
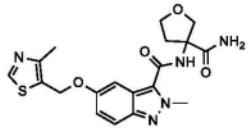
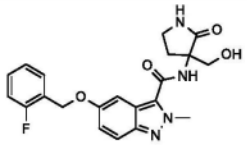
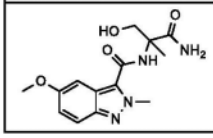
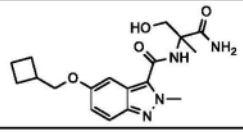
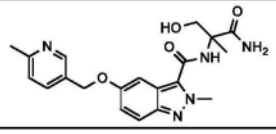
[0607]

 Cpd 097	 Cpd 098	 Cpd 099
 Cpd 100	 Cpd 101	 Cpd 102
 Cpd 103	 Cpd 104	 Cpd 105
 Cpd 106	 Cpd 107	 Cpd 108
 Cpd 109	 Cpd 110	 Cpd 111
 Cpd 112	 Cpd 113	 Cpd 114
 Cpd 115	 Cpd 116	 Cpd 117
 Cpd 118	 Cpd 119	 Cpd 120
		 Cpd 123

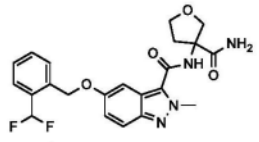
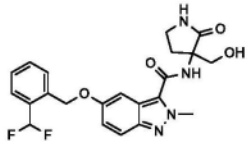
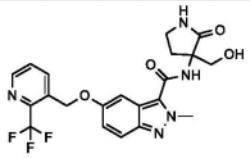
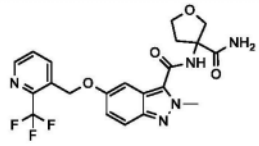
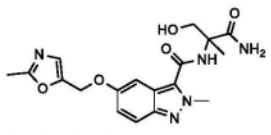
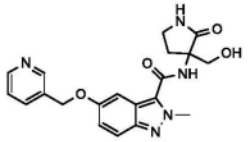
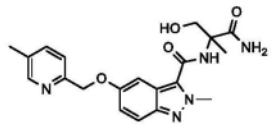
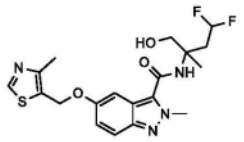
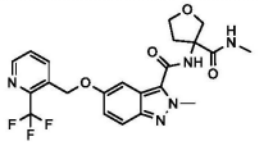
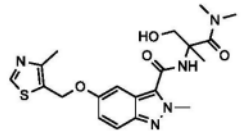
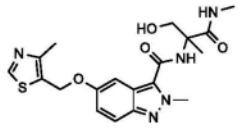
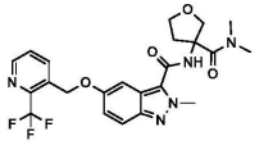
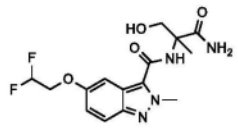
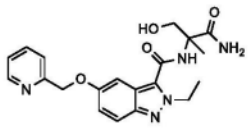
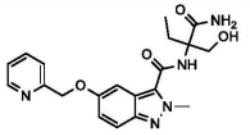
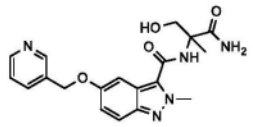
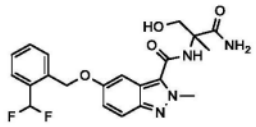
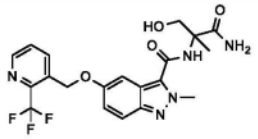
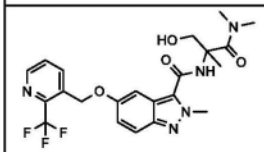
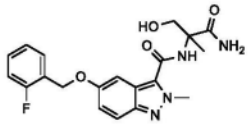
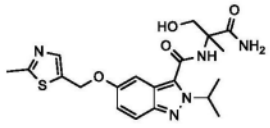
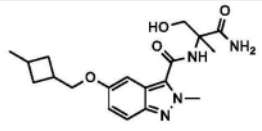
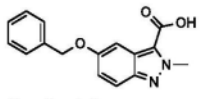
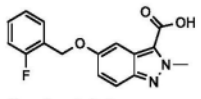
[0608]

Cpd 121	Cpd 122	
 Cpd 124	 Cpd 125	 Cpd 126
 Cpd 127	 Cpd 128	 Cpd 129
 Cpd 130	 Cpd 131	 Cpd 132
 Cpd 133	 Cpd 134	 Cpd 135
 Cpd 136	 Cpd 137	 Cpd 138
 Cpd 139	 Cpd 140	 Cpd 141
 Cpd 142	 Cpd 143	 Cpd 144
 Cpd 145	 Cpd 146	 Cpd 147

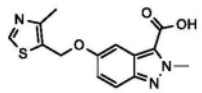
[0609]

 Cpd 148	 Cpd 149	 Cpd 150
 Cpd 151	 Cpd 152	 Cpd 153
 Cpd 154	 Cpd 155	 Cpd 156
 Cpd 157	 Cpd 158	 Cpd 159
 Cpd 160	 Cpd 161	 Cpd 162
 Cpd 163	 Cpd 164	 Cpd 165
 Cpd 166	 Cpd 167	 Cpd 168
 Cpd 169	 Cpd 170	 Cpd 171
		

[0610]

Cpd 172	Cpd 173	Cpd 174
 Cpd 175	 Cpd 176	 Cpd 177
 Cpd 178	 Cpd 179	 Cpd 180
 Cpd 181	 Cpd 182	 Cpd 183
 Cpd 184	 Cpd 185	 Cpd 186
 Cpd 187	 Cpd 188	 Cpd 189
 Cpd 190	 Cpd 191	 Cpd 192
 Cpd 193	 Cpd 194	 Cpd 195
 Cpd 196	 Cpd 197	 Cpd 198

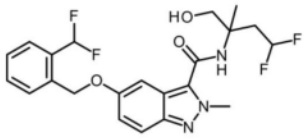
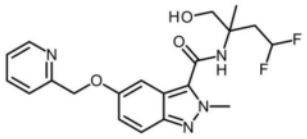
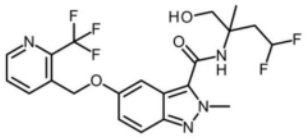
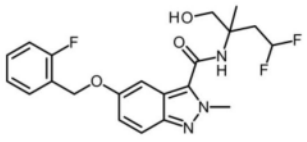
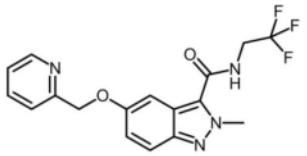
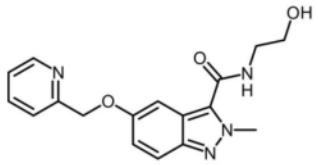
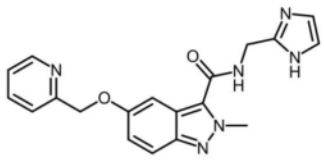
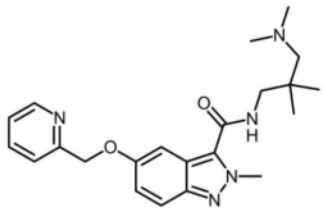
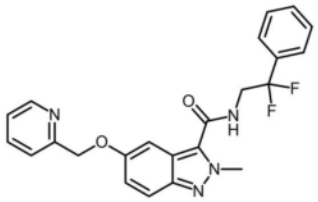
[0611]

 Cpd 199		

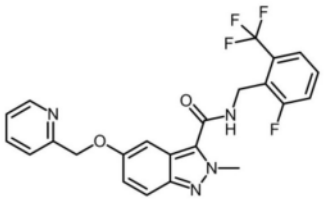
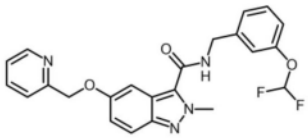
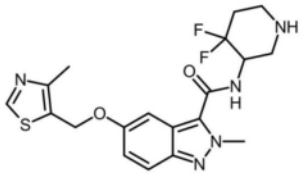
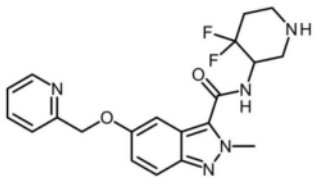
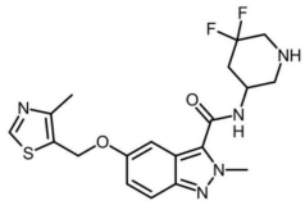
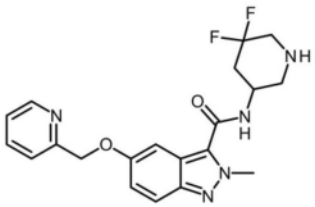
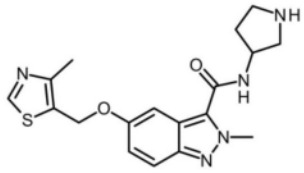
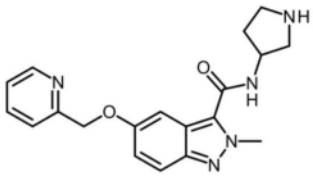
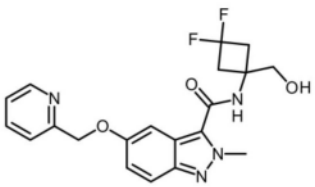
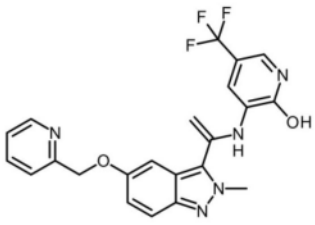
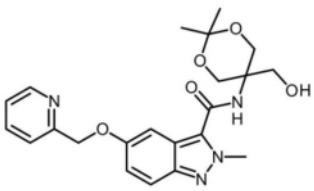
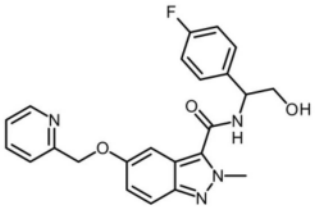
[0612] 在一些实施方案中,吲唑衍生物选自由下表2所示的化合物200-262组成的组,包括其立体异构体和药学上可接受的盐:

[0613] 表2:示例性吲唑衍生物

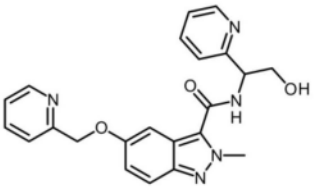
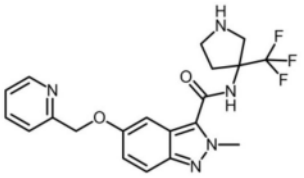
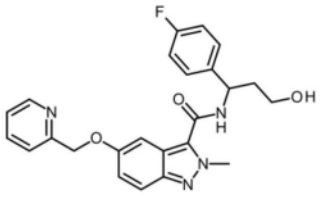
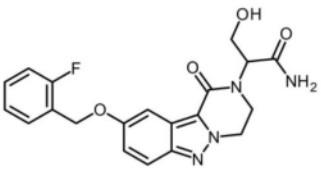
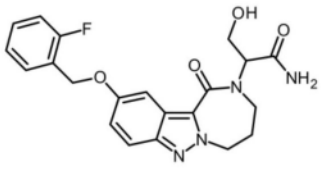
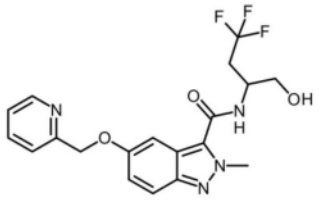
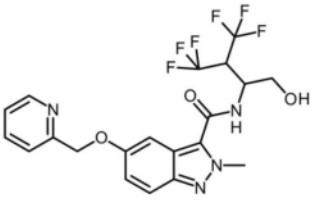
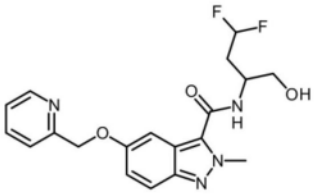
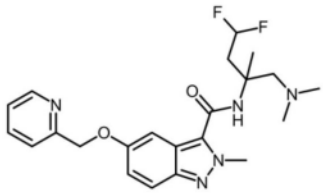
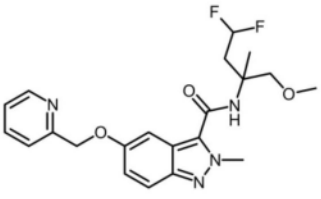
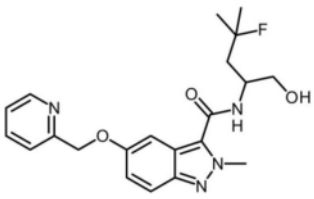
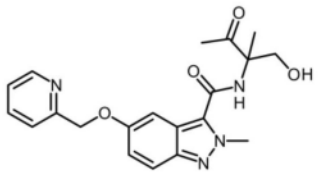
[0614]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 **Cmd 200**	 **Cpd 201**	 **Cpd 202**
 **Cpd 203**	 **Cpd 204**	 **Cpd 205**
 **Cpd 206**	 **Cpd 207**	 **Cpd 208**

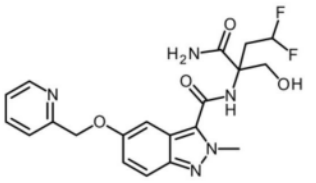
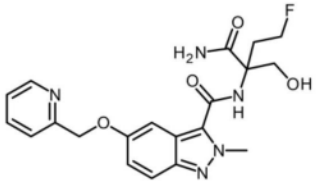
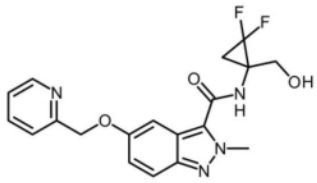
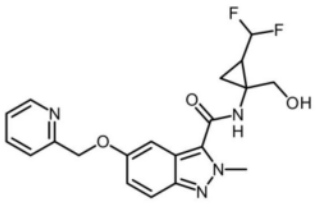
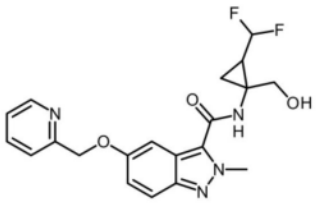
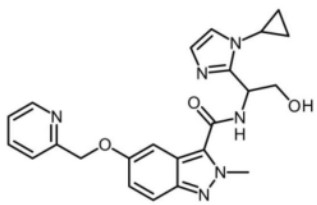
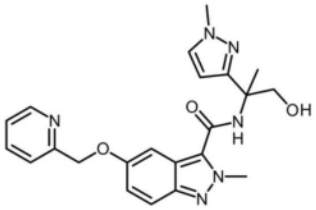
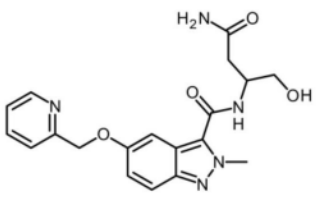
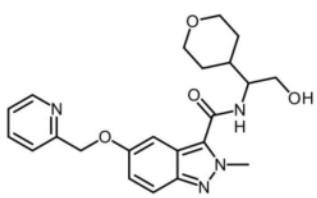
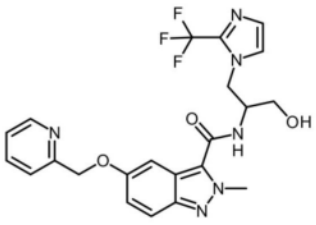
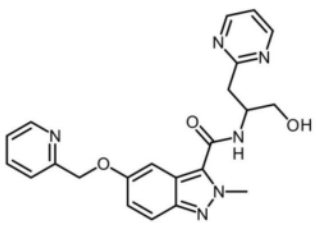
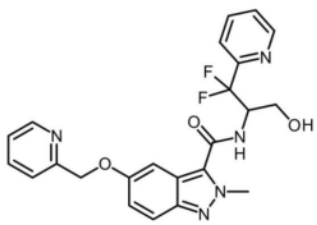
[0615]

 Cpd 209	 Cpd 210	 Cpd 211
 Cpd 212	 Cpd 213	 Cpd 214
 Cpd 215	 Cpd 216	 Cpd 217
 Cpd 218	 Cpd 219	 Cpd 220

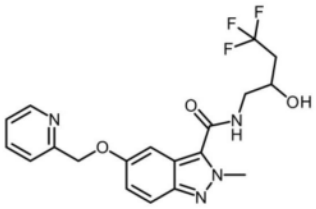
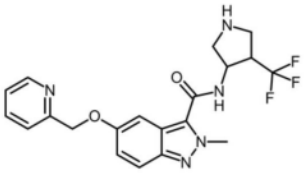
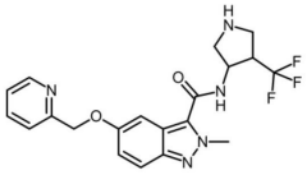
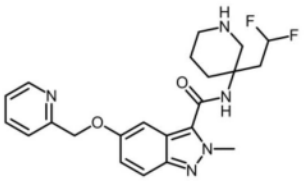
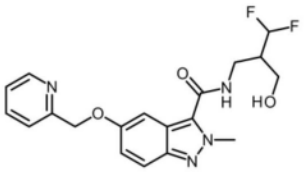
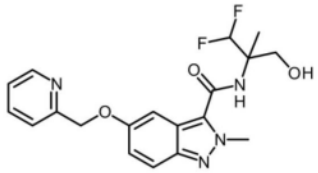
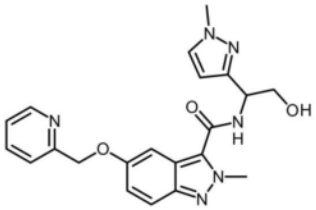
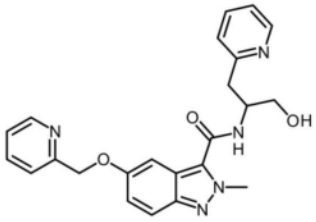
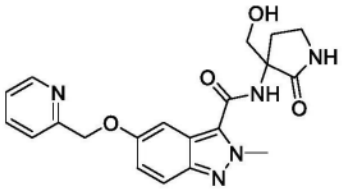
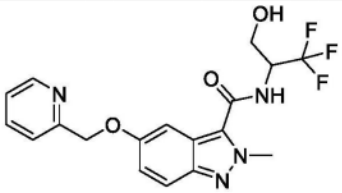
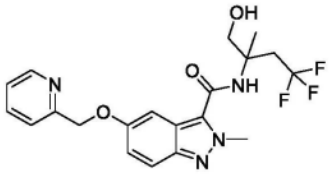
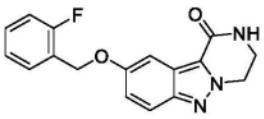
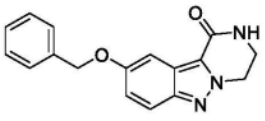
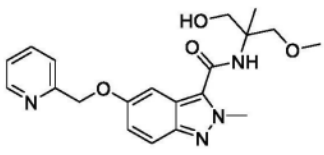
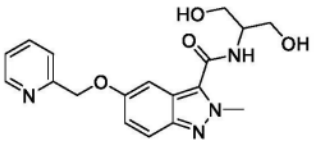
[0616]

 Cpd 221	 Cpd 222	 Cpd 223
 Cpd 224	 Cpd 225	 Cpd 226
 Cpd 227	 Cpd 228	 Cpd 229
 Cpd 230	 Cpd 231	 Cpd 232

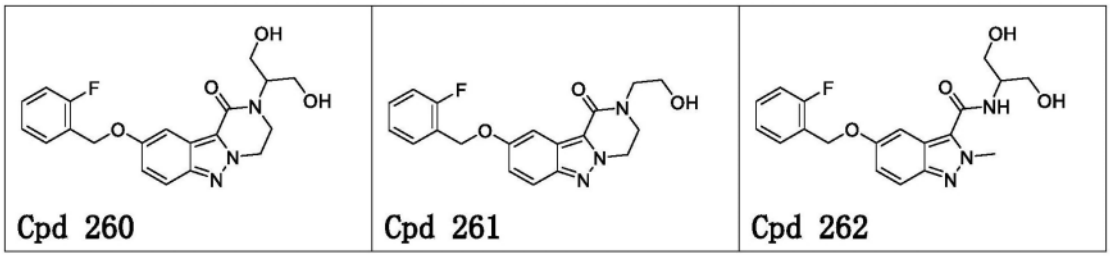
[0617]

 Cpd 233	 Cpd 234	 Cpd 235
 Cpd 236（反式异构体）	 Cpd 237（顺式异构体）	 Cpd 238
 Cpd 239	 Cpd 240	 Cpd 241
 Cpd 242	 Cpd 243	 Cpd 244

[0618]

 Cpd 245	 Cpd 246（反式异构体）	 Cpd 247（顺式异构体）
 Cpd 248	 Cpd 249	 Cpd 250
 Cpd 251	 Cpd 252	 Cpd 253
 Cpd 254	 Cpd 255	 Cpd 256
 Cpd 257	 Cpd 258	 Cpd 259

[0619]



[0620] 包括所公开的取代基的Q、T、U、V、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8的所有定义、实施方案和含义也类似地适用于根据本发明的吲唑衍生物,包括但不限于(a-1)、(a-2)、(a-3)、(b-1)、(b-2)和(b-3),它们不必限于用于治疗疼痛。因此,本发明的该方面涉及吲唑衍生物本身、包含吲唑衍生物的组合物、包含吲唑衍生物的药物以及用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症诸如疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫;和/或用于对抗疼痛和/或炎性超敏反应和/或癫痫的吲唑衍生物。优选地,疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。

[0621] 在本发明的一些实施方案中,吲唑衍生物选自由如上所述的cpd 001至cpd 199及其生理上可接受的盐组成的组。

[0622] 在本发明的一些实施方案中,吲唑衍生物选自由如上所述的cpd 200至cpd 262及其生理上可接受的盐组成的组。

[0623] 本发明的另一方面涉及包含如上所述的根据本发明的化合物的药物组合物或药物。

[0624] 在整个说明书中提及“一个实施方案(one embodiment)”或“一个实施方案(an embodiment)”意味着结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个实施方案中(in one embodiment)”或“在一个实施方案中(in an embodiment)”不一定都指同一实施方案,而是可以指同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合,这对于本领域普通技术人员从本公开中将是明显的。此外,针对本发明的一个方面描述的实施方案可以用于本发明的另一个方面,并且可以进行组合。当提到单数名词时使用不定冠词或定冠词,例如“一个(a/an)”、“该(the)”,除非另有特别说明,否则这包括该名词的复数形式。

[0625] 类似地,应当理解,在本发明的示例性实施方案的描述中,本发明的各种特征有时出于简化本公开并帮助理解各种本发明方面中的一者或多者的目的而组合在单个实施方案、附图或其描述中。

[0626] 在以下定义中的每一者中,碳原子数表示通常最佳存在于取代基或连接基中的最大碳原子数;应当理解,在本申请中另有说明的情况下,碳原子数表示该特定取代基或连接基的最佳最大碳原子数。

[0627] 如本文所用,术语“离去基团”或“LG”意指在碱性或酸性条件下易于被亲核试剂置换或裂解或水解的化学基团。在一个具体实施方案中,离去基团选自卤素原子(例如,Cl、Br、I)或磺酸根(例如,甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根)。

[0628] 术语“保护基”是指掩蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物的一部分。保护基的化学亚结构变化很大。保护基的一个功能是在母体药物物质的合成中充当

中间体。化学保护基和保护/脱保护策略在本领域中是熟知的。参见:"Protective Groups in Organic Chemistry",Theodora W.Greene(John Wiley&Sons,Inc.,New York,1991。保护基通常用于掩蔽某些官能团的反应性,以有助于所需化学反应的效率,例如以有序和有计划的方式形成和破坏化学键。对化合物的官能团的保护改变了除了受保护的官能团的反应性之外的其他物理性质,诸如极性、亲油性(疏水性)和其他可以通过普通分析工具测量的性质。化学保护的中间体本身可以是生物活性的或无活性的。

[0629] 受保护的化合物也可以在体外和体内表现出改变的,并且在一些情况下,表现出优化的性质,诸如通过细胞膜和对酶促降解或螯合的抗性。在该作用中,具有预期治疗效果的受保护的化合物可以称为前药。保护基的另一个功能是将母体药物转化成前药,由此在体内转化前药时释放母体药物。因为活性前药可能比母体药物更有效地被吸收,所以前药在体内可能比母体药物具有更大的效力。在化学中间体的情况下,保护基在体外被除去,或者在前药的情况下,保护基在体内被除去。对于化学中间体,脱保护后得到的产物(例如醇)是生理上可接受的并不特别重要,尽管通常更希望产物是药理学上无害的。

[0630] 如本文所用,术语"杂原子"意指选自氮的原子,其可以是季铵化的或以氧化物形式存在;氧;和硫,包括氧化的硫,包括亚砜和砜,在一些情况下为磺酸根。在某些情况下,化合物和/或合成中间体可包括杂原子,诸如硼、磷和硅。

[0631] 如本文所用,术语"饱和或不饱和的烷基"包括饱和的烷基以及不饱和的烷基,诸如烯基、炔基等。如本文所用,术语"烷基"意指没有不饱和位点的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例是甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。如本文所用,术语"烯基"意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例包括但不限于:乙烯或乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)和5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2)。双键可以是顺式或反式构型。如本文所用,术语"炔基"意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)的正构、仲构或叔构直链或支链烃。实例包括但不限于:乙炔基(-C≡CH)和1-丙炔基(炔丙基,-CH_2C≡CH)。

[0632] 如本文所用,术语"饱和或不饱和的亚烷基"包括饱和亚烷基以及不饱和亚烷基,诸如亚烯基、亚炔基、亚烯炔基等。如本文所用,术语"亚烷基"意指通过从母体烷烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有两个一价基团中心的饱和、直链或支链烃基。典型的亚烷基基团包括但不限于:亚甲基(-CH_2-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。如本文所用,术语"亚烯基"意指通过从母体烯烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)并具有两个一价基团中心的直链或支链烃基。如本文所用,术语"亚炔基"意指通过从母体炔烃的相同或两个不同的碳原子上除去两个氢原子而衍生的具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)并具有两个一价基团中心的直链或支链烃基。

[0633] 如本文所用,术语"饱和或不饱和的杂烷基"包括饱和的杂烷基以及不饱和的杂烷

基,诸如杂烯基、杂炔基、杂烯炔基等。如本文所用,术语“杂烷基”意指直链或支链烷基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被杂原子(即氧、氮或硫原子)替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。这意味着所述烷基的一个或多个-CH_3可以被-NH_2替代并且/或者所述烷基的一个或多个-CH_2-可以被-NH-、-O-或-S-替代。所述链中的S原子可以任选地被一个或两个氧原子氧化,分别得到亚砜和砜。此外,本发明的吲唑衍生物中的杂烷基可以在任何碳或杂原子上含有氧代基或硫代基,这将产生稳定的化合物。示例性杂烷基包括但不限于醇、烷基醚(例如-甲氧基、-乙氧基、-丁氧基…)、伯烷基胺、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、酮、酯、烷基硫化物和烷基砜。术语“杂烯基”意指直链或支链烯基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。因此,术语杂烯基包括亚胺、-O-烯基、-NH-烯基、-N(烯基)$_2$、-N(烷基)(烯基)和-S-烯基。如本文所用,术语“杂炔基”意指直链或支链炔基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。因此,术语杂炔基包括-氰基、-O-炔基、-NH-炔基、-N(炔基)$_2$、-N(烷基)(炔基)、-N(烯基)(炔基)和-S-炔基。

[0634] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的亚杂烷基”包括饱和的亚杂烷基以及不饱和的亚杂烷基,诸如亚杂烯基、亚杂炔基、亚杂烯炔基等。如本文所用,术语“亚杂烷基”意指直链或支链亚烷基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被杂原子(即氧、氮或硫原子)替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用,术语“亚杂烯基”意指直链或支链亚烯基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用,术语“亚杂炔基”意指直链或支链亚炔基,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。

[0635] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的环烷基”包括饱和的环烷基以及不饱和的环烷基,诸如环烯基、环炔基等。如本文所用并且除非另有说明,术语“环烷基”意指饱和的环状烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、萘基、萘烷基(decalinyl)、金刚烷基等。如本文所用,术语“环烯基”意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp2双键)的非芳族环状烃基。实例包括但不限于环戊烯基和环己烯基。双键可以是顺式或反式构型。如本文所用,术语“环炔基”意指具有至少一个(通常1至3个,优选1个)不饱和位点(即碳-碳sp三键)的非芳族环状烃基。一个实例是环庚-1-炔。环烷基环与杂环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。环烷基环与芳基环的稠合体系被认为是芳基,而与结合到核心结构的环无关。环烷基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0636] 如本文所用,术语“饱和或不饱和的杂环烷基”包括饱和的杂环烷基以及包含至少一个杂原子(即N、O或S)作为环成员的不饱和非芳族杂环烷基。如本文所用并且除非另有说明,术语“杂环烷基”意指“环烷基”,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用并且除非另有说明,术语“杂环烯基”意指“环烯基”,其中一个或多个碳原子(通常1、2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。如本文所用并且除非另有说明,术语“杂环炔基”意指“环炔基”,其中一个或多个碳原子(通常1、

2或3个)被氧、氮或硫原子替代,条件是所述链可以不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。饱和和不饱和的杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。本发明意义上的其他杂环烷基描述于Paquette,Leo A."Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"(W.A.Benjamin,New York,1968年),特别是第1、3、4、6、7和9章;"The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs"(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.and Scriven,E."Comprehensive Heterocyclic Chemistry"(Pergamon Press,1996年);和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。当杂环烷基不含氮作为环成员时,它通常通过碳键合。当杂环烷基含有氮作为环成员时,它可以通过氮或碳键合。杂环烷基环与环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。杂环烷基环与芳基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。杂环烷基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0637] 如本文所用,术语"芳基"意指芳族烃。典型的芳基包括但不限于1个环,或稠合在一起的2或3个环,衍生自苯、萘、蒽、联苯等的基团。芳基环与环烷基环的稠合体系被认为是芳基,而与结合到核心结构的环无关。芳基环与杂环烷基环的稠合体系被认为是杂环烷基,而与结合到核心结构的环无关。因此,吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩等被认为是根据本发明的杂环烷基。芳基环与杂芳基环的稠合体系被认为是杂芳基,而与结合到核心结构的环无关。

[0638] 如本文所用,术语"杂芳基"意指包含至少一个杂原子(即N、O或S)作为芳族环系的环成员的芳族环系。杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

[0639] 作为进一步的实例,碳键合的杂环键合在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。

[0640] 碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。举例来说,氮键合的杂环键合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪

唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位,异吲哚或异吲哚啉的2位,吗啉的4位和咔唑或β-咔啉的9位。氮键合的杂环包括1-氮杂环丙烷基、1-氮杂环丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。本发明意义上的其他杂芳基描述于Paquette,Leo A."Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"(W.A.Benjamin,New York,1968年),特别是第1、3、4、6、7和9章;"The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs"(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.and Scriven,E."Comprehensive Heterocyclic Chemistry"(Pergamon Press,1996年);和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。

[0641] 如本文关于取代基所用并且除非另有说明,术语"单取代"、"二取代"、"三取代"、"多取代"等意指本文所定义的化学结构,其中相应部分被一个或多个取代基取代,这意味着所述部分的一个或多个氢原子各自独立地被取代基替代。例如,可以被-F多取代的-C_{1-6}-烷基包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3等。同样,可以被彼此独立地选自-F和-Cl的取代基多取代的-C_{1-6}-烷基包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2CCl_3、CCl_2CCl_3、-CHClF、-$CClF_2$、-CCl_2CF_3、-CF_2CCl_3、-$CClFCCl_2F$等。在本发明化合物的多于一个位点中发现的任何取代基名称应独立地选择。

[0642] 如本文所用并且除非另有说明,术语"溶剂化物"包括可以由本发明的衍生物与合适的无机溶剂(例如,水合物)或有机溶剂形成的任何组合,该有机溶剂诸如但不限于醇、酮、酯、醚、腈等。

[0643] 如本文所用,术语"受试者"是指作为治疗、观察或实验的对象的动物,包括人类,优选哺乳动物,最优选人类。

[0644] 如本文所用,术语"治疗有效量"意指由研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的在组织系统、动物或人类中引起生物或药物反应的活性化合物或药剂的量,该生物或药物反应包括减轻或部分减轻所治疗的疾病或病症的症状。

[0645] 如本文所用,术语"组合物"旨在包括包含治疗有效量的特定成分的产品,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0646] 如本文所用,术语"拮抗剂"或"抑制剂"是指能够根据情况产生TRPM3离子通道的功能性拮抗作用的化合物,包括竞争性拮抗剂、非竞争性拮抗剂、脱敏激动剂和部分激动剂。通常,"拮抗剂"和"抑制剂"可以理解为调节TRPM3。

[0647] 出于本发明的目的,术语"TRPM3调节的"用于指受TRPM3离子通道的调节影响的状况,包括受TRPM3离子通道调节的状态。

[0648] 如本文所用,术语"TRPM3介导的病症"是指使用TRPM3的拮抗剂或调节剂将预防、治疗、(部分)减轻或改善症状的病症或疾病并且由疼痛和炎性超敏反应病状和癫痫组成。根据国际疼痛研究协会和出于本发明的目的,疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪体验,或者用此类损伤来描述。优选地,TRPM3介导的病症是疼痛,其优选选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是手术后疼痛。出于本发明的目的,术语"炎性超敏反应"用于指特征为一种或多种炎症标志(包括水肿、红斑、高热和疼痛)和/或对一种或多于一种类型的刺激(包括热、机械和/或化学刺激)的过度生理或病理生理反应的病状。

[0649] 本发明的吲唑衍生物已经显示为或被理解为TRPM3的拮抗剂或调节剂,因此本发明提供了这样的化合物,该化合物用作药物,更具体地用作用治疗有效量的本发明的吲唑衍生物预防或治疗受试者的TRPM3介导的病症的药物。

[0650] 在本发明的一个实施方案中,本发明的吲唑衍生物是用于治疗施用的唯一药理学活性化合物。在本发明的另一个实施方案中,本发明的吲唑衍生物可以与其他治疗剂联合使用以用于治疗或预防TRPM3介导的病症。因此,本发明还涉及组合物的用途,该组合物包含:

[0651] -一种或多种本文的化学式和实施方案的化合物,以及

[0652] -用于预防或治疗TRPM3介导的病症的一种或多种其他治疗剂或预防剂,其作为生物活性剂以联合制剂的形式同时、分别或依次使用。

[0653] 根据制剂的预期用途和预期效果,根据本发明的药物组合物或联合制剂可含有宽含量范围的本发明的吲唑衍生物。通常,联合制剂中本发明的吲唑衍生物的含量在0.1至99.9重量%的范围内,优选1至99重量%,更优选5至95重量%。

[0654] 根据这样的事实,当几种活性成分联合使用时,它们不一定同时在待治疗的哺乳动物中直接发挥它们的联合治疗作用,对应的组合物也可以是在单独但相邻的容器或隔室中含有两种成分的医用试剂盒或包装的形式。在后一种情况下,每种活性成分因此可以以适用于不同于其他成分的施用途径的方式配制,例如,它们中的一种可以是口服或肠胃外制剂的形式,而另一种是用于静脉内注射的安瓿或气雾剂的形式。

[0655] 本领域技术人员还将认识到,本发明的吲唑衍生物可以以许多不同的质子化状态存在,这取决于它们环境的pH等。虽然本文提供的结构式仅描述了处于几种可能的质子化状态之一的化合物,但应当理解,这些结构仅是说明性的,并且本发明不限于任何特定的质子化状态——化合物的任何和所有质子化形式旨在落入本发明的范围内。

[0656] 如本文所用,术语"药学上可接受的盐"或"生理上可接受的盐"意指本文式的化合物能够形成的治疗活性无毒盐形式。因此,本发明的化合物任选地包含本文化合物的盐,尤其是含有例如Na^+、Li^+、K^+、Ca^{2+}和Mg^{2+}的药学上可接受的无毒盐。此类盐可包括通过适当的阳离子(诸如碱金属和碱土金属离子或铵和季铵离子)与酸阴离子部分(通常是羧酸)结合而衍生的那些盐。本发明的吲唑衍生物可以带有多个正电荷或负电荷。本发明的吲唑衍生物的净电荷可以是正的或负的。任何相关的抗衡离子通常由获得化合物的合成和/或分离方法决定。典型的抗衡离子包括但不限于铵、钠、钾、锂、卤根、乙酸根、三氟乙酸根等及其混合物。应当理解,任何缔合的抗衡离子的身份不是本发明的关键特征,并且本发明包括与任何类型的抗衡离子缔合的化合物。此外,由于化合物可以以各种不同的形式存在,本发明旨在不仅包括与抗衡离子缔合的化合物形式(例如,干盐),还包括不与抗衡离子缔合的形式(例如,水溶液或有机溶液)。金属盐通常通过使金属氢氧化物与本发明的化合物反应来制备。以这种方式制备的金属盐的实例是含有Li^+、Na^+和K^+的盐。通过添加合适的金属化合物,较难溶的金属盐可以从较易溶的盐的溶液中沉淀出来。此外,盐可以由某些有机酸和无机酸与碱性中心(通常是胺)或酸性基团的酸加成来形成。此类适当的酸的实例包括例如无机酸诸如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二醇)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷磺

酸、水杨酸(即2-羟基苯甲酸)、对氨基水杨酸等。此外,该术语还包括本文式的化合物以及其盐能够形成的溶剂化物,例如水合物、醇化物等。最后,应当理解,本文的组合物包含未离子化的以及两性离子形式的本发明的吲唑衍生物,以及以水合物形式与化学计量量的水的组合。

[0657] 本发明的范围内还包括母体化合物与一种或多种氨基酸,尤其是作为蛋白质组分发现的天然存在的氨基酸的盐。氨基酸通常是带有具有碱性或酸性基团的侧链的氨基酸,例如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸,或中性基团,诸如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

[0658] 本发明的吲唑衍生物还包括其生理上可接受的盐。本发明的吲唑衍生物的生理上可接受的盐的实例包括衍生自适当碱的盐,诸如碱金属(例如,钠)、碱土金属(例如,镁)、铵和$NX4^+$(其中X是-C_{1-6}-烷基)。氢原子或氨基的生理上可接受的盐包括有机羧酸诸如乙酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙基磺酸、乳糖酸和琥珀酸;有机磺酸诸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸;和无机酸诸如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。含有羟基的化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子诸如Na^+和$NX4^+$(其中X通常独立地选自-H或-C_{1-4}-烷基)的组合。然而,生理上不可接受的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化生理上可接受的化合物。所有的盐,无论是否衍生自生理上可接受的酸或碱,都在本发明的范围内。

[0659] 如本文所用并且除非另有说明,术语“对映体”意指本发明的吲唑衍生物的每种单独的光学活性形式,其光学纯度或对映体过量(如通过本领域标准方法所确定)为至少80%(即,至少90%的一种对映体和至多10%的另一种对映体),优选至少90%,以及更优选至少98%。

[0660] 如本文所用,术语“异构体”意指所有可能的异构体形式,包括互变异构形式和立体化学形式,本文式的化合物可能具有这些异构体,但不包括位置异构体。通常,本文所示的结构仅举例说明了化合物的一种互变异构形式或共振形式,但也考虑了对应的替代构型。除非另有说明,否则化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构形式的混合物,所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体和对映体(因为本文式的化合物可以具有至少一个手性中心),以及立体化学纯或富集的化合物。更特别地,立体中心可以具有R-或S-构型,并且多个键可以具有顺式或反式构型。

[0661] 所述化合物的纯异构形式定义为基本上不含相同基本分子结构的其他对映体或非对映体形式的异构体。特别地,术语“立体异构纯”或“手性纯”涉及立体异构过量为至少约80%(即,至少90%的一种异构体和至多10%的其他可能的异构体),优选至少90%,更优选至少94%,以及最优选至少97%的化合物。术语“对映体纯”和“非对映体纯”应以类似的方式理解,分别考虑所讨论的混合物的对映体过量和非对映体过量。

[0662] 立体异构体的分离通过本领域技术人员已知的标准方法来完成。本发明的吲唑衍生物的一种对映体可以通过诸如使用光学活性拆分剂形成非对映体的方法来分离,而基本上不含其相反的对映体(E.L.Eliel的"Stereochemistry of Carbon Compounds,"(1962),McGraw Hill;Lochmuller,C.H.,(1975)J.Chromatogr.,113:(3)283-302)。混合物中异构体的分离可以通过任何合适的方法来完成,该方法包括:(1)与手性化合物形成离子型非对映体盐,以及通过分步结晶或其他方法分离,(2)与手性衍生试剂形成非对映体化合物,分

离非对映体,以及转化为纯对映体,或(3)对映体可以在手性条件下直接分离。在方法(1)中,非对映体盐可以通过对映体纯的手性碱诸如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、士的宁、a-甲基-b-苯乙胺(安非他明)等与带有酸性官能团的不对称化合物诸如羧酸和磺酸反应来形成。非对映体盐可以通过分步结晶或离子色谱法诱导分离。为了分离氨基化合物的光学异构体,添加手性羧酸或磺酸诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可以导致形成非对映体盐。另选地,通过方法(2),待拆分的底物可以与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映体对(Eliel,E.和Wilen,S.(1994)Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley& Sons,Inc.,第322页)。非对映体化合物可以通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生试剂诸如薄荷基衍生物反应,随后分离非对映体并水解以产生游离的、对映体富集的化合物来形成。一种确定光学纯度的方法涉及制备手性酯(诸如薄荷酯)或外消旋混合物的莫谢尔酯,乙酸a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯酯(Jacob III.(1982)J.Org.Chem.47:4165),并分析NMR光谱以确定两种阻转异构非对映体的存在。稳定的非对映体可以通过正相和反相色谱法按照用于分离阻转异构萘基-异喹啉的方法(Hoye,T.,WO 96/15111)来分离和隔离。在方法(3)中,两种不对称对映体的外消旋混合物通过使用手性固定相的色谱法来分离。合适的手性固定相是例如多糖,特别是纤维素或直链淀粉衍生物。市售的基于多糖的手性固定相是ChiralCel®CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ和OK,以及Chiralpak®AD、AS、OP(+)和OT(+)。与所述多糖手性固定相组合使用的适当的洗脱剂或流动相是用醇诸如乙醇、异丙醇等改性的己烷等。("Chiral Liquid Chromatography"(1989)W.J.Lough编Chapman and Hall,New York;Okamoto,(1990)"Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase",J.of Chromatogr.513:375-378)。

[0663] 术语顺式和反式在本文中根据《化学文摘(Chemical Abstract)》命名法使用,并且包括提及环部分上取代基的位置。本领域技术人员可以使用熟知的方法(例如X射线衍射)容易地确定本文所述式的化合物的绝对立体化学构型。

[0664] 当化合物从溶液或浆液中结晶时,它可以在不同的空间排列晶格中结晶(这种性质称为“多晶型”)以形成具有不同结晶形式的晶体,每种晶体称为“多晶型物”。因此,如本文所用,术语“多晶型物”是指式(I)的化合物的晶体形式,其中分子位于三维晶格位置。式(I)的化合物的不同多晶型物可以在一种或多种物理性质上彼此不同,该物理性质诸如溶解度和溶解速率、真实比重、晶体形式、积聚模式、流动性和/或固态稳定性等。

[0665] 本发明的吲唑衍生物及其生理上可接受的盐(下文统称为活性成分)可以通过任何适于待治疗病状的途径施用,合适的途径包括口服、直肠、经鼻、局部(包括眼、颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、鼻内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。优选的施用途径可以随例如接受者的病状而变化。

[0666] 化合物制剂的治疗有效量,尤其是用于治疗人和其他哺乳动物或动物的TRPM3介导的病症的治疗有效量,优选是如本文所定义的化合物的TRPM3离子通道抑制量,并且对应于确保血浆水平在1μg/ml至100mg/ml之间的量。

[0667] 本发明的化合物或组合物的合适剂量应用于治疗或预防受试者的TRPM3介导的病症。根据待治疗的病理状况和患者的病状,所述有效量可以每天分成几个亚单位,或者可以

以多于一天的间隔施用。

[0668] 本发明进一步提供了(药物)组合物,其包含本发明,更特别是所有式(I)和本文所述的其他式和实施方案及其更具体的方面或实施方案的一种或多种吲唑衍生物。此外,本发明提供了本发明,更特别是所有式(I)和本文所述的其他式和实施方案及其更具体的方面或实施方案的化合物或(药物)组合物,其用作药物,更特别是用于治疗疼痛。TRPM3介导的病症选自疼痛和炎性超敏反应病状和癫痫。

[0669] 本发明的吲唑衍生物可以与常规载体和赋形剂一起配制,这些载体和赋形剂将根据常规实践进行选择。片剂将含有赋形剂、助流剂、填充剂、粘结剂等。水性制剂以无菌形式制备,并且当打算通过除口服施用以外的方式递送时,通常是等渗的。制剂任选地含有赋形剂,诸如"Handbook of Pharmaceutical Excipients"(1986)中阐述的那些。

[0670] 随后,如本文所用,术语"药学上可接受的载体"意指与活性成分一起配制的任何材料或物质,以便促进其应用或散布到待治疗的部位,例如通过溶解、分散或扩散所述组合物,和/或在不损害其有效性的情况下促进其储存、运输或处理。药学上可接受的载体可以是固体或液体或被压缩形成液体的气体,即本发明的组合物可以适当地用作浓缩物、乳剂、溶液剂、颗粒剂、粉剂、喷雾剂、气雾剂、混悬剂、软膏剂、霜剂、片剂、丸剂或散剂。

[0671] 用于所述药物组合物及其制剂的合适的药物载体是本领域技术人员熟知的,并且在本发明中对它们的选择没有特别的限制。它们还可包括添加剂,诸如湿润剂、分散剂、粘着剂、粘合剂、乳化剂、表面活性剂、溶剂、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂等,条件是它们与药物实践一致,即载体和添加剂不会对哺乳动物造成永久性损伤。本发明的药物组合物可以以任何已知的方式制备,例如通过在一步或多步程序中将活性成分与所选择的载体材料和适当的其他添加剂(诸如表面活性剂)均匀混合、包衣和/或研磨。也可以通过微粉化来制备,例如为了获得通常直径为约1至10克的微球形式的微球,即用于制造用于控制或持续释放活性成分的微胶囊。

[0672] 虽然吲唑衍生物可以单独施用,但优选将其作为药物制剂提供。本发明的兽用和人用制剂包含至少一种如上所述的活性成分,以及一种或多种药学上可接受的载体和任选的其他治疗成分。在与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上,载体最好是"可接受的"。制剂包括适用于口服、直肠、经鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)施用的制剂。制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后在必要时使产品成型来制备制剂。

[0673] 适用于口服施用的本发明制剂可以作为离散单元,诸如胶囊剂、扁囊剂或片剂,它们各自含有预定量的活性成分;作为散剂或颗粒剂;作为在水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂存在。活性成分也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂存在。

[0674] 片剂可以通过压制或模制,任选地与一种或多种辅助成分一起来制成。压制片剂可以通过在合适的机器中对自由流动形式(诸如散剂或颗粒剂)的活性成分进行压制来制备,该活性成分任选地与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进

行模制来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制成提供其中活性成分的缓慢或控制释放。对于眼睛或其他外部组织(例如,口腔和皮肤)的感染,制剂任选地以含有例如0.075至20%w/w(包括以0.1%w/w的增量在0.1%至20%范围内的活性成分,诸如0.6%w/w、0.7%w/w等),优选0.2至15%w/w,以及最优选0.5至10%w/w的量的活性成分的局部软膏剂或霜剂的形式施加。当配制成软膏剂时,活性成分可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。另选地,活性成分可以配制成具有水包油霜剂基质的霜剂。如果需要,霜剂基质的水相可包括例如至少30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。局部制剂可以理想地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类透皮增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0675] 本发明的乳剂的油相可以由已知成分以已知方式构成。虽然该相可仅包含乳化剂(emulsifier)(另外称为乳化剂(emulgent)),但它理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。任选地,亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪。乳化剂与稳定剂或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,该基质形成霜剂制剂的油性分散相。

[0676] 为制剂选择合适的油或脂肪是基于获得所需的化妆品性质,因为活性化合物在可能用于药物乳剂制剂的大多数油中的溶解度非常低。因此,霜剂应任选地是具有合适稠度的非油腻的、非染色的和可洗涤的产品,以避免从管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链的一元或二元烷基酯,诸如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的共混物,后三种是优选的酯。根据所需的性质,这些可以单独使用或组合使用。另选地,可以使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0677] 适用于眼睛局部施用的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分任选地以0.5%至20%,有利地0.5%至10%,特别是约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。适用于口腔局部施用的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基质(诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的软锭剂;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0678] 用于直肠施用的制剂可以作为具有合适基质的栓剂存在,该基质包括例如可可脂或水杨酸盐。其中载体是固体的适用于经鼻施用的制剂包括粒度例如在20至500微米范围内(包括以5微米的增量在20至500微米范围内的粒度,诸如30微米、35微米等)的粗粉末,其以吸入鼻烟的方式施用,即通过从靠近鼻子的粉末容器通过鼻道快速吸入。其中载体是液体的用于作为例如鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适用于气雾剂施用的制剂可以根据常规方法制备并且可以与其他治疗剂一起递送。

[0679] 适用于阴道施用的制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂存在,除活性成分外,还含有本领域已知的适当载体。

[0680] 适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和

小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前立即添加无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和混悬剂可以由前述种类的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0681] 优选的单位剂量制剂是含有活性成分的如上所述的日剂量或单位日子剂量或其适当部分的那些制剂。

[0682] 应当理解,除上文特别提到的成分外,本发明的制剂可包括考虑所讨论的制剂类型的本领域常规的其他药剂,例如适用于口服施用的那些药剂可包括调味剂。

[0683] 本发明的吲唑衍生物可以用于提供含有一种或多种本发明的吲唑衍生物作为活性成分的控制释放药物制剂(“控制释放制剂”),其中活性成分的释放可以被控制和调节以允许较低的给药频率或改善给定本发明化合物的药代动力学或毒性特征。适于口服施用的控制释放制剂,其中包含一种或多种本发明的吲唑衍生物的离散单元可以根据常规方法制备。

[0684] 本发明的另一个实施方案涉及本发明的吲唑衍生物的各种前体或“前药”形式。可能希望将本发明的吲唑衍生物配制成化学物质的形式,该化学物质本身没有显著的生物活性,但当将其递送到动物、哺乳动物或人时,将经历由身体的正常功能,尤其是胃或血清中存在的酶催化的化学反应,所述化学反应具有释放如本文所定义的化合物的作用。因此,术语“前药”涉及在体内转化成活性药物成分的这些物质。

[0685] 本发明的吲唑衍生物的前药可以具有任何适合配方设计师的形式,例如,酯是非限制性的常见前药形式。然而,在目前的情况下,前药可能必须以其中共价键通过靶位点处存在的酶的作用而断裂的形式存在。例如,C-C共价键可以通过所述靶位点处的一种或多种酶而选择性断裂,因此,可以使用除易水解前体形式以外的前药,尤其是酯、酰胺等。前药中活性药物成分的对应物可以具有不同的结构,诸如氨基酸或肽结构、烷基链、糖部分和本领域已知的其他结构。

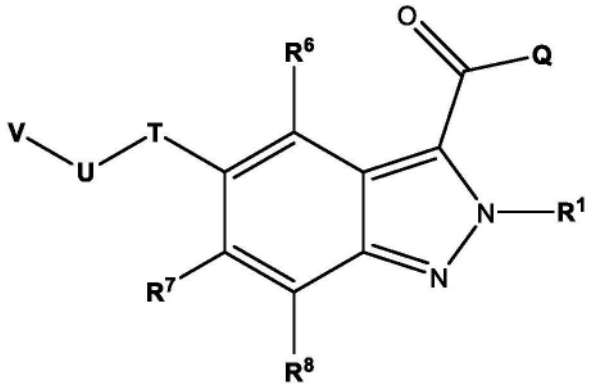
[0686] 出于本发明的目的,术语“治疗上合适的前药”在本文中定义为“以这样一种方式改性的化合物,即当与已经施用前药的动物、哺乳动物或人的组织接触时,该化合物通过单一或多重生物转化在体内转化为治疗活性形式,并且没有过度的毒性、刺激或过敏反应,并达到预期的治疗结果”。

[0687] 更具体地,如本文所用,术语“前药”涉及诸如本文所述结构式所表示的化合物的无活性或活性明显较低的衍生物,其在体内经历自发或酶促转化以便释放该化合物的药理学活性形式。关于全面综述,参考Rautio J.等人(“Prodrugs:design and clinical applications”Nature Reviews Drug Discovery,2008,doi:10.1038/nrd2468)。

[0688] 本发明的代表性吲唑衍生物可以根据下文所述并在以下方案中说明的一般合成方法来合成。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实施例中描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是市售的,或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。变量如本文所定义并且在本领域技术人员的技术范围内。

[0689] 本发明的示例性实施方案在下文中总结为条款1至51:

[0690] 1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0691] 

(I)

[0692] 优选地,式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物,任选地在治疗疼痛或癫痫中或在治疗疼痛或癫痫的方法中使用;

[0693] 其中

[0694] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0695] Q表示-OR^2或-NR^3R^4;

[0696] R^2表示-R^Y;

[0697] R^3表示-OH或-R^Y;

[0698] R^4表示-R^Y或-$S(=O)_2R^Y$;

[0699] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0700] T表示-O-并且U表示-$CR^5R^{5'}$-;或者T表示-$CR^5R^{5'}$-并且U表示-O-;

[0701] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^Y;

[0702] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0703] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基、C_1-C_6烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-$NR^YC(=O)R^Z$、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-$S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代;

[0704] 其中

[0705] R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0706] -H;

[0707] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0708] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0709] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0710] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-

亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0711] R^Y和R^Z彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0712] -H;

[0713] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0714] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0715] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0716] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0717] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0718] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0719] 或者R^Y和R^Z一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0720] 并且其中“单取代或多取代”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下项的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(3-14元环烷基)(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-

C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0721] 2.根据条款1所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-$CR^5R^{5'}$-。

[0722] 3.根据条款1所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中T表示-$CR^5R^{5'}$-,并且U表示-O-。

[0723] 4.根据条款1至3中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中Q表示-NR^3R^4。

[0724] 5.根据条款1至3中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中Q表示-OR^2。

[0725] 6.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;C_1-C_6烷基;或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-$NR^YC(=O)R^Z$、-SR^Y、-S

(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0726] 7.根据条款6所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基是单取代或多取代的。

[0727] 8.根据条款6或7所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0728] 9.根据条款6至8中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自由呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、三唑、吡啶、异喹啉、苯并噻唑、哒嗪、嘧啶、咪唑并吡啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0729] 10.根据条款6至9中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元杂芳基选自由呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异喹啉-1-基、异喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-5-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0730] 11.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V表示3-14元杂环烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0731] 12.根据条款11所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪;在

每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0732] 13.根据条款11或12所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基是噁烷或氧杂环丁烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0733] 14.根据条款11至13中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述3-14元杂环烷基是氧杂环已烷-4-基或氧杂环丁烷-3-基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0734] 15.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0735] 16.根据条款1至5中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0736] 17.根据条款1至6中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中表示V的C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基是饱和或不饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、=O、=S、$-SF_5$、$-R^Y$、$-OR^Y$、-OC(=O)R^Y、$-NR^YR^Z$、$-NR^YC(=O)R^Z$、$-SR^Y$、-S(=O)R^Y、$-S(=O)_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[0737] 18.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0738] -F、-Cl、-Br、-I、CF_3、$-CF_2H$、-CN、-C(=O)OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-OH、=O、$-SF_5$;

[0739] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-C_{1-6}$-烷基;

[0740] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)O-C_{1-6}-烷基;

[0741] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-NHC_{1-6}$-烷基;

[0742] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;

[0743] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基;

[0744] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的$-S(=O)_2-C_{1-6}$-烷基;

[0745] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环

烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0746] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0747] 19.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自以下项的取代基单取代或多取代:

[0748] -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-环丙基或-O-环丙基;优选选自-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2或-$N(CH_3)_2$;

[0749] -C_{1-6}-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2、-C(=O)NH_2和-环丙基组成的组的取代基单取代或多取代;优选选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组;

[0750] -C_{1-6}-杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0751] -OC_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0752] -O(C=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0753] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0754] 3-14元环烷基,其选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代;

[0755] 3-14元杂环烷基,其选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮

杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢环戊二烯并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2和-C(=O)NH_2组成的组的取代基单取代或多取代。

[0756] 20.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是未被取代的、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示未取代的、单取代或多取代的氧杂环丁烷基。

[0757] 21.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中V是

[0758] (i)未取代的;

[0759] (ii)单取代的;

[0760] (iii)二取代的;

[0761] (iv)三取代的;或

[0762] (v)四取代的。

[0763] 22.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^1表示

[0764] -H、-F、-Cl、-Br、-I;

[0765] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基;

[0766] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)C_{1-6}-烷基;

[0767] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)OC_{1-6}-烷基;

[0768] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)NHC_{1-6}-烷基;

[0769] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0770] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)C_{1-6}-烷基;

[0771] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基;

[0772] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;或

[0773] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0774] 23.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未取代的-环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[0775] 24.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^1表示-

H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、未取代的-环戊基或-未取代的环丙基;优选地其中R^1表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3或未取代的-环戊基。

[0776] 25.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^1表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或未取代的-环丙基;优选地其中R^1表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或-CH_2CH_3。

[0777] 26.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^2表示

[0778] -H;

[0779] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0780] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0781] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0782] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0783] 27.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^2表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[0784] 28.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^2表示-H或-C_{1-6}-烷基。

[0785] 29.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3表示

[0786] -H;

[0787] -OH;

[0788] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;或

[0789] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基。

[0790] 30.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[0791] 31.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3表示-H、-OH或饱和的、未被取代的或被-OH单取代的-C_{1-6}-烷基。

[0792] 32.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^4表示

[0793] -H;

[0794] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)C_{1-6}-烷基;

[0795] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基;

[0796] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0797] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0798] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0799] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0800] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0801] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0802] 33.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^4表示

[0803] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0804] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0805] -C_{1-6}-烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C

(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0806] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成的组,在每种情况下饱和或不饱和,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0807] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0808] -苯基,其未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0809] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的

或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未取代的3-14元杂环烷基;和未取代的5-14元杂芳基组成的组的取代基单取代或多取代。

[0810] 34.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^4表示

[0811] -H;

[0812] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基;

[0813] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[0814] -C_{1-6}-烷基,其饱和、未被取代、被彼此独立地选自由-OH、-OC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、未取代的-苯基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0815] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未被取代的、被彼此独立地选自由-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基组成的组的取代基单取代或二取代;

[0816] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫杂-环己烷,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3,-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基组成的组的取代基单取代或多取代;

[0817] 未取代的-苯基;

[0818] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未被取代的或被-OH单取代,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁

唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶组成的组,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-C_{1-6}-烷基、-OH组成的组的取代基单取代或二取代。

[0819] 35.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3和R^4一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的5或6元杂环。

[0820] 36.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3和R^4一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

[0821] 37.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^3和R^4一起形成

[0822] 未被取代的或被-$N(CH_3)_2$单取代的吡咯烷环;

[0823] 未被取代的或被选自由-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基组成的组的取代基单取代的哌啶环,以及未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑;

[0824] 未取代的吗啉环;或者

[0825] 未被取代的或被选自由-C_{1-6}-烷基和未取代的-吡啶基组成的组的取代基N-取代的哌嗪环。

[0826] 38.根据前述条款中一项任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0827] -H;

[0828] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0829] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0830] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[0831] 39.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-C_1-C_6-烷基或-C_1-C_6-亚烷基-N(C_1-C_6-烷基)$_2$。

[0832] 40.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^5和$R^{5'}$中的至少一者不表示-H。

[0833] 41.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0834] -H;

[0835] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2;

[0836] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;

[0837] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-O-C_{1-6}-烷基;

[0838] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-NHC_{1-6}-烷基;

[0839] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0840] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C(=O)OC_{1-6}-烷基;

[0841] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-OC(=O)C_{1-6}-烷基;

[0842] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-杂烷基。

[0843] 42.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0844] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、

[0845] -C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

[0846] -O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

[0847] -NHC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[0848] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[0849] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[0850] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;或

[0851] -C_{1-6}-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代。

[0852] 43.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^6表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0853] 44.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^6不表示-H。

[0854] 45.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^7表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0855] 46.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^7不表示-H。

[0856] 47.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^8表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0857] 48.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中R^8不表示-H。

[0858] 49.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中

[0859] (i)R^6、R^7和R^8各自表示-H;或者

[0860] (ii)R^6、R^7和R^8中的两者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH_3;或者

[0861] (iii)R^6、R^7和R^8中的一者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

[0862] 50.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其选自由如上所述的cpd 001至cpd 199或cpd 200至262及其生理上可接受的盐组成的组。

[0863] 51.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。

[0864] 52.根据前述条款中任一项所述的化合物本身或所述使用的化合物,其中所述疼痛是手术后疼痛。

[0865] 53.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物,其如前述条款中任一项所定义,其中

[0866] (a-1)Q表示-NR^3R^4;R^1表示R^W;并且R^W表示-C_1-C_6-烷基-,并且/或者

[0867] (a-2)Q表示-NR^3R^4;并且R^5和R^5'中的至少一者表示-H;并且/或者

[0868] (a-3)Q表示-NR^3R^4;并且R^6表示-H;并且/或者

[0869] (a-4)Q表示-NR^3R^4;并且R^8表示-H;

[0870] 或者

[0871] (b-1)

[0872] (b-1)Q表示-NR^3R^4;并且R^1表示-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-环丙基;并且/或者

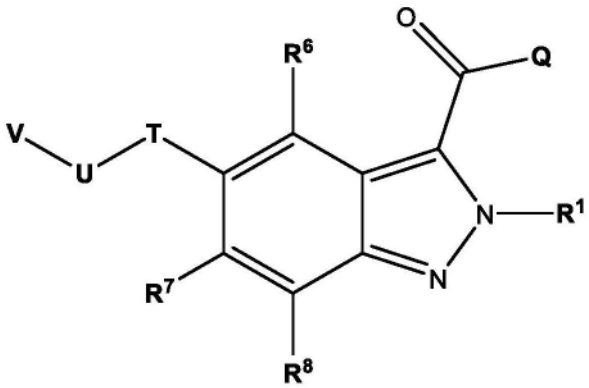
[0873] (b-2)Q表示-NR^3R^4;并且R^5和R^5'中的至少一者不表示-H;并且/或者

[0874] (b-3)Q表示-NR^3R^4;并且R^3表示-H。

[0875] 54.一种药物组合物或药物,其包含根据前述条款中任一项所述的化合物。

[0876] 本发明的其他示例性实施方案在下文中总结为条目1至70:

[0877] 1.一种式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0878] 

(I)

[0879] 其中

[0880] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0881] Q表示-OR^2或-NR^3R^4;

[0882] R^2表示-R^Y;

[0883] R^3表示-OH或-R^Y;

[0884] R^4表示-R^Y或-S(=O)$_2R^Y$;

[0885] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环;

[0886] T表示-O-并且U表示-CR^5R^5'-;或者T表示-CR^5R^5'-并且U表示-O-;

[0887] R^5和R^5'彼此独立地表示-R^Y;

[0888] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0889] V表示饱和或不饱和的3-14元杂环烷基;饱和或不饱和的3-14元环烷基;5-14元芳基;C_1-C_6烷基或5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代;

[0890] 其中

[0891] R^W和R^X彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0892] -H;

[0893] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0894] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0895] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

[0896] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0897] R^Y和R^Z彼此独立地并且在每种情况下独立地表示

[0898] -H;

[0899] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[0900] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[0901] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0902] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0903] 未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基;其中所述6-14元芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;或

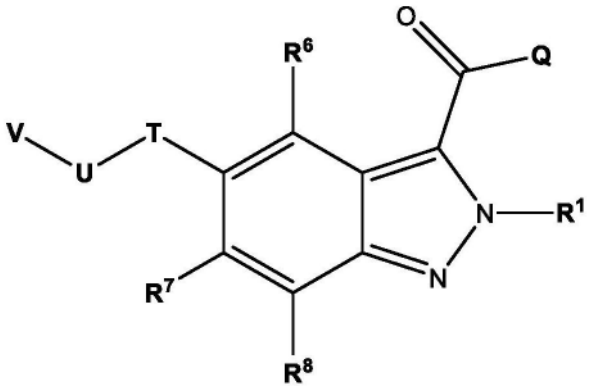
[0904] 未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基;其中所述5-14元杂芳基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接;

[0905] 或者R^Y和R^Z一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的饱和或不饱和的、未取代的或单取代或多取代的4、5、6、7或8元杂环；

[0906] 并且其中“单取代或多取代”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下项的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(3-14元环烷基)(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S

(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0907] 2.优选根据条目1所述的式(I)的化合物、其立体异构形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物,

[0908] 

[0909] 其中

[0910] Q表示-OR^2或-NR^3R^4;

[0911] T表示-O-;

[0912] U表示-$CR^5R^{5'}$-;

[0913] V表示H或R^4

[0914] R^1表示-H、R^9、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、未取代的环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基;

[0915] R^2表示氢或R^9;

[0916] R^3表示-H、R^9、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3;

[0917] R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-$R^{4'}$,其中

[0918] $R^{4'}$表示-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[0919] R^{cycl}表示

[0920] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0921] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[0922] 6-14元芳基,或

[0923] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;或者

[0924] R^1和R^3能够一起形成基团-R^{10}-;或者

[0925] R^3和R^4能够一起形成基团-R^{10}-;并且

[0926] R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或R^9;并且

[0927] R^{cycl}能够被R^9取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0928] R^9表示-C_{1-6}-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-杂烷基;并且

[0929] R^{10}表示-C_{1-6}-亚烷基-或在所述链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-亚杂烷基-;并且其中

[0930] R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0931] R^9、R^{10}和R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[0932] R^{11}选自由-OR、-NR_2、卤素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$组成的列表,其中所述残基R能够彼此独立地是H或-$C_{1-6}$-烷基,并且其中

[0933] 所有基团R^9至R^{11}和R^{cycl}能够彼此独立地选择,并且能够在每种情况下独立地选择。

[0934] 3.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其能够被卤素、-OR、-$CONR_2$或-NR_2取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或C_{1-6}-烷基。

[0935] 4.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^3表示氢或R^9。

[0936] 5.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0937] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[0938] T表示-O-;

[0939] U表示-$CR^5R^{5'}$-;

[0940] V表示H或R^4

[0941] R^1表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其能够被卤素、-OR、-$CONR_2$或-NR_2取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或C_{1-6}-烷基;

[0942] R^2和R^3表示氢或R^9;

[0943] R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-$R^{4'}$,其中

[0944] $R^{4'}$表示-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[0945] R^{cycl}表示

[0946] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0947] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基,

[0948] 6-14元芳基,或

[0949] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;或者

[0950] R^1和R^3能够一起形成基团-R^{10}-;并且

[0951] R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或R^9;并且

[0952] R^{cycl}能够被R^9取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0953] R^9表示-C_{1-6}-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-杂烷基;并且

[0954] R^{10}表示-C_{1-6}-亚烷基-或在所述链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-亚杂烷基-;并且其中

[0955] R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0956] R^9、R^{10}和R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[0957] R^{11}选自由-OR、-NR_2、卤素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$组成的列表,其中所述残基R能够彼此独立地是H或-$C_{1-6}$-烷基,并且其中

[0958] 所有基团R^9至R^{11}和R^{cycl}能够彼此独立地选择,并且能够在每种情况下独立地选择。

[0959] 6.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示H、-R^9或

[0960] -R^{cycl}。

[0961] 7.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或C_{1-3}-烷基。

[0962] 8.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或甲基。

[0963] 9.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0964] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[0965] T表示-O-;

[0966] U表示-$CR^5R^{5'}$-;

[0967] V表示H、-R^9或-R^{cycl};

[0968] R^1表示-C_{1-6}-烷基,其能够被卤素、-OH、OR、-$CONR_2$或

[0969] -NR_2取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或-C_{1-6}-烷基;

[0970] R^2和R^3表示氢或甲基;

[0971] R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-$R^{4'}$,其中

[0972] $R^{4'}$表示-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[0973] R^{cycl}表示

[0974] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[0975] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[0976] 6-14元芳基,或

[0977] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;或者

[0978] R^1和R^3能够一起形成基团-R^{10}-;并且

[0979] R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或甲基;并且

[0980] R^{cycl}能够被R^9取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[0981] R^9表示-C_{1-6}-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-杂烷基;并且

[0982] R^{10}表示-C_{1-6}-亚烷基-或在所述链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-亚杂烷基-;并且其中

[0983] R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[0984] R^9、R^{10}和R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[0985] R^{11}选自由-OR、-NR_2、卤素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$组成的列表,其中所述残基R能够彼此独立地是H或-$C_{1-6}$-烷基,并且其中

[0986] 所有基团R^9至R^{11}和R^{cycl}能够彼此独立地选择,并且能够在每种情况下独立地选择。

[0987] 10.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^5和$R^{5'}$表示氢。

[0988] 11.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^3一起形成基团-R^{10}-。

[0989] 12.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-C_{1-6}-烷基。

[0990] 13.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示H、C_{1-6}-烷基或-R^{cycl}。

[0991] 14.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[0992] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[0993] T表示-O-;

[0994] U表示-CH_2-;

[0995] V表示H、C_{1-6}-烷基或-R^{cycl};其中基团V的R^{cycl}能够被至少一个选自由-COO-C_{1-6}-烷基、-CO-NR_2、-CN、卤素或C_{1-6}-烷基组成的列表的基团取代,其中R彼此独立地表示H或-C_{1-6}-烷基,并且所述基团V中的所述烷基能够被一个或多个卤素原子取代;

[0996] R^1表示-C_{1-6}-烷基,其能够被卤素、-OH、-$CONR_2$或-NR_2取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或-C_{1-6}-烷基;

[0997] R^2和R^3表示氢或甲基;

[0998] R^4表示-SO_2-C_{1-6}-烷基、-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[0999] R^{cycl}表示

[1000] 饱和或不饱和的3-14元环烷基

[1001] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-14元杂环烷基

[1002] 6-14元芳基,或

[1003] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-14元杂芳基;并且R^1和R^3能够一起形成基团-R^{10}-,其能够被R^{11}取代;并且

[1004] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示氢或甲基;并且

[1005] R^{cycl}能够被R^9取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[1006] R^9表示-C_{1-6}-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-杂烷基;并且

[1007] R^{10}表示-C_{1-6}-亚烷基-或在所述链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-亚杂烷基-;并且其中

[1008] R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[1009] R^9、R^{10}和R^4的R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[1010] R^{11}选自由-OR、-NR_2、卤素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N

(R)-S(=O)$_2$NR$_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-NR$_2$、-NO、-NO$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OR、-C$_{1-6}$-亚烷基-NR$_2$组成的列表,其中所述残基R能够彼此独立地是H或-C$_{1-6}$-烷基,并且其中

[1011] 所有基团R^{9}至R^{11}和R^{cycl}能够彼此独立地选择,并且能够在每种情况下独立地选择。

[1012] 15.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^6、R^{7}和R^{8}彼此独立地表示氢。

[1013] 16.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{2}表示氢。

[1014] 17.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{3}表示氢。

[1015] 18.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{2}和R^{3}表示氢。

[1016] 19.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^2、R^3、R^5、R$^{5'}$、R^6、R^{7}和R^{8}彼此独立地表示氢。

[1017] 20.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{1}表示-C$_{1-6}$-烷基。

[1018] 21.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{1}和R^{3}一起形成表示直链或支链-C$_{1-4}$-亚烷基-或在链中具有一个或多个N、O或S的-C$_{1-4}$-亚杂烷基-的基团,其能够是不饱和的并且能够被R^{11}取代。

[1019] 22.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{1}和R^{3}一起形成表示直链或支链-C$_{1-3}$-亚烷基-或在链中具有一个或多个N、O或S的-C$_{1-3}$-亚杂烷基-的基团,其能够是不饱和的并且能够被R^{11}取代。

[1020] 23.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1021] Q表示OR^{2}或-NR^{3}R^4;

[1022] T表示-O-;

[1023] U表示-CH$_2$-;

[1024] V表示H、C$_{1-6}$-烷基或-R^{cycl};其中基团V的R^{cycl}能够被至少一个选自由-COO-C$_{1-6}$-烷基、-CO-NR$_2$、-CN、卤素或C$_{1-6}$-烷基组成的列表的基团取代,其中R彼此独立地表示H或-C$_{1-6}$-烷基,并且所述基团V中的所述烷基能够被一个或多个卤素原子取代;

[1025] R^{1}表示-C$_{1-6}$-烷基;

[1026] R^{2}表示氢;

[1027] R^{3}表示氢;

[1028] R^{4}表示-SO$_2$-C$_{1-6}$-烷基、-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[1029] R^{cycl}表示

[1030] 饱和或不饱和的3-6元环烷基

[1031] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-7元杂环烷基

[1032] 6元芳基,或

[1033] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的6元杂芳基;并且

[1034] R^{1}和R^{3}能够一起形成表示-C$_{1-3}$-亚烷基-或在链中具有一个或多个N、O或S的-C$_{1-3}$-亚杂烷基-的基团,其能够是不饱和的并且能够被R^{11}取代;并且

[1035] R^6、R^{7}和R^{8}彼此独立地表示氢或甲基;并且

[1036] R^{cycl}能够被R^{9}取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[1037] R^{9}表示-C$_{1-6}$-烷基或在链中具有一个或多个N、O或S的-C$_{1-6}$-杂烷基;并且

[1038] R^{10}表示-C_{1-6}-亚烷基-或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-6}-亚杂烷基-;并且其中

[1039] R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[1040] R^9、R^{10}和R^4的R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[1041] 基团R^{11}彼此独立地选自由-OR、-NR_2、卤素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}-烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$-亚烷基-OR、-$C_{1-6}$-亚烷基-$NR_2$组成的列表,其中所述残基R能够彼此独立地是H或-$C_{1-6}$-烷基。

[1042] 24.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^9表示直链或支链的-C_{1-6}-烷基。

[1043] 25.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^9表示直链或支链的-C_{1-6}-烷基,并且R^{10}表示直链或支链的-C_{1-6}-亚烷基-。

[1044] 26.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^9表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷基。

[1045] 27.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{10}表示具有1至6个碳原子的直链或支链烷二基。

[1046] 28.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{10}表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基。

[1047] 29.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1048] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[1049] T表示-O-;

[1050] U表示-CH_2-;

[1051] V表示H、C_{1-6}-烷基或-R^{cycl};其中基团V的R^{cycl}能够被至少一个选自由-CN、卤素或C_{1-3}-烷基组成的列表的基团取代,并且所述基团V中的所有烷基能够被一个或多个卤素原子取代;

[1052] R^1表示-C_{1-3}-烷基;

[1053] R^2表示氢;

[1054] R^3表示氢;

[1055] R^4表示-SO_2-C_{1-6}-烷基、-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl};并且

[1056] R^{cycl}表示

[1057] 饱和或不饱和的3-6元环烷基

[1058] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O或S原子的饱和或不饱和的4-7元杂环烷基

[1059] 6元芳基,或

[1060] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的6元杂芳基;并且

[1061] R^1和R^3能够一起形成表示-C_{1-3}-亚烷基-或在链中具有一个或多个N、O或S的-C_{1-3}-亚杂烷基-的基团,其能够是不饱和的并且能够被R^{11}取代;并且

[1062] R^6、R^7和R^8表示氢;并且

[1063] R^{cycl}能够被R^9取代,并且R^{cycl}的所述环烷基环和所述杂环烷基环彼此独立地能够被=O或=S取代;并且

[1064] R^9表示C_{1-6}烷基;并且

[1065] R^{10}表示-C_{1-3}-亚烷基;并且

[1066] 其中R^9和R^{10}能够是直链或支链的、饱和或不饱和的;并且

[1067] R^9、R^{10}和R^4的R^{cycl}能够被R^{11}取代;并且

[1068] 基团R^{11}彼此独立地选自由OH、卤素、C_{1-3}-烷基或-$CONR_2$基团组成的列表,其中R能够彼此独立地是H或C_{1-3}-烷基。

[1069] 30.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{cycl}包含1、2或3个杂原子。

[1070] 31.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{cycl}包含1或2个杂原子。

[1071] 32.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^3一起形成表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基或烯二基的基团,其能够不被取代或能够被卤素、C_{1-6}-烷基或$CONR_2$取代,其中所述残基R能够彼此独立地是H或C_{1-3}-烷基。

[1072] 33.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^3一起形成表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基或烯二基的基团。

[1073] 34.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^9表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷基。

[1074] 35.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1075] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[1076] T表示-O-;

[1077] U表示-CH_2-;

[1078] V表示

[1079] H;

[1080] C_{1-3}-烷基,其能够被至少一个卤素取代;

[1081] 3-6元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[1082] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[1083] 6元芳基,其能够被至少一个卤素或被

[1084] C_{1-3}-烷基取代,其中所述C_{1-3}-烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[1085] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被C_{1-3}-烷基取代,所述烷基能够被至少一个卤素原子取代;

[1086] R^1表示-C_{1-3}-烷基;

[1087] R^2表示氢;

[1088] R^3表示氢;

[1089] R^4表示

[1090] -SO_2-C_{1-3}-烷基;

[1091] C_{1-6}烷基,其能够被OH、F或-$CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或C_{1-3}烷基;

[1092] 3-6元环烷基,其能够被C_{1-3}-亚烷基-OH或-$CONH_2$取代;

[1093] C_{1-3}-亚烷基-3-6元环烷基,其能够被C_{1-3}-烷基或-N(C_{1-6}烷基)$_2$基团取代;

[1094] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被=O、卤素或-$CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或C_{1-3}-烷基,或者所述环烷基环能够被C_{1-3}烷基取代,所述烷基能够被OH或卤素中的至少一者取代;

[1095] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O的C_{1-4}-亚烷基-4-7元杂环烷基,其中所述杂环烷基能够被C_{1-3}烷基或=O取代;

[1096] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的5-7元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被C_{1-6}烷基或OH取代;或

[1097] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的C_{1-3}-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被OH取代;或者其中

[1098] R^1和R^3一起形成表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基或烯二基的基团;并且其中

[1099] R^6、R^7和R^8表示氢。

[1100] 36.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1101] Q表示OR^2或$-NR^3R^4$;

[1102] T表示-O-;

[1103] U表示$-CH_2-$;

[1104] V表示

[1105] H;

[1106] C_{1-3}-烷基,其能够被至少一个氟原子取代;

[1107] 3-6元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[1108] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[1109] 6元芳基,其能够被至少一个氟原子或被C_{1-3}-烷基取代,其中所述C_{1-3}-烷基能够被至少一个氟原子取代;

[1110] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S原子的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被C_{1-3}-烷基取代,所述烷基能够被至少一个氟原子取代;

[1111] R^1表示-C_{1-3}-烷基;

[1112] R^2表示氢;

[1113] R^3表示氢;

[1114] R^4表示

[1115] $-SO_2-C_{1-3}$-烷基;

[1116] C_{1-6}烷基,其能够被OH、F或$-CONR_2$取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;

[1117] 3-6元环烷基,其能够被C_{1-3}-亚烷基-OH或$-CONH_2$取代;

[1118] C_{1-3}-亚烷基-3-6元环烷基,其能够被C_{1-3}-烷基或$-NMe_2$基团取代;

[1119] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-7元杂环烷基,并且其中所述杂环烷基环能够被=O、F或$-CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或C_{1-3}-烷基,或者所述环烷基环能够被C_{1-3}烷基取代,其中所述C_{1-3}烷基能够被OH或氟中的至少一者取代;

[1120] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O的C_{1-4}-亚烷基-4-7元杂环烷基,其中所述杂环烷基能够被C_{1-3}烷基或=O取代;

[1121] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S中具有一个或多个N、O或S的5-7元杂芳基,其中杂芳基环能够被甲基或OH取代;或

[1122] 在杂芳基环中具有一个或多个N、O或S的C_{1-3}-亚烷基-5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被OH取代;或者其中

[1123] R^1和R^3一起形成表示具有1至3个碳原子的直链或支链烷二基的基团;并且其中

[1124] R^6、R^7和R^8表示氢。

[1125] 37.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^3一起形成表示选自-CH_2-CH_2-和CH_2-CH_2-CH_2-的基团的基团。

[1126] 38.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1127] Q表示OR^2或-NR^3R^4;

[1128] T表示-O-;

[1129] U表示-CH_2-;

[1130] V表示

[1131] H;

[1132] 甲基,其能够被至少一个氟原子取代;

[1133] 3-5元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[1134] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[1135] 苯基,其能够被至少一个氟原子或被甲基取代,其中所述甲基能够被至少一个氟原子取代;

[1136] 1,3-噻唑或1H-吡唑,其能够被甲基取代;或

[1137] 吡啶,其能够被甲基取代,并且其中所述甲基的氢原子能够被至少一个氟原子取代;

[1138] R^1表示-C_{1-3}-烷基;

[1139] R^2表示氢;

[1140] R^3表示氢;

[1141] R^4表示

[1142] -SO_2Me;

[1143] C_{1-5}烷基,其能够被OH、F或-$CONR_2$或-$NHS(=O)_2$-Me取代,其中所述残基R彼此独立地是氢或甲基;

[1144] 3-4元环烷基,其能够被-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CONH_2$取代;

[1145] C_{1-3}-亚烷基-3-4元环烷基,其能够被甲基或-NMe_2基团取代;

[1146] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-6元杂环烷基,其能够是内酰胺环,并且其中所述杂环烷基环能够被F或-$CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或甲基,或者所述杂环烷基环能够被C_{1-2}烷基取代,其中所述C_{1-2}烷基能够被OH或F中的至少一者取代;

[1147] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O的C_{1-3}-亚烷基-5-6元杂环烷基,其能够是内酰胺环,并且其中所述杂环烷基能够被甲基取代;

[1148] 在杂芳基环中具有一个或多个N的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被甲基或OH取代;或

[1149] C_{1-3}-亚烷基,其被吡啶环取代,其中所述吡啶环能够被OH取代;或者其中

[1150] R^1和R^3一起形成表示选自-CH_2-CH_2-和-CH_2-CH_2-CH_2-的基团的基团;并且其中

[1151] R^6、R^7和R^8表示氢。

[1152] 39.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^3一起形成基团-CH_2-CH_2-。

[1153] 40.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中

[1154] Q表示OR^2或$-NR^3R^4$;

[1155] T表示-O-;

[1156] U表示$-CH_2-$;

[1157] V表示

[1158] H;

[1159] 甲基,其被两个氟原子取代;

[1160] 3-4元环烷基,其能够被-CN基团取代;

[1161] 在杂环烷基环中包含一个氧原子的4-6元杂环烷基;

[1162] 苯基,其能够被一个氟原子或被甲基取代,其中所述甲基的氢原子中的两者被两个氟原子取代;

[1163] 1,3-噻唑或1H-吡唑,其被甲基取代;或

[1164] 吡啶,其能够被甲基取代,并且其中所述甲基的氢原子能够被三个氟原子取代;

[1165] R^1表示$-C_{1-3}$-烷基;

[1166] R^2表示氢;

[1167] R^3表示氢;

[1168] R^4表示

[1169] $-SO_2Me$;

[1170] C_{1-5}烷基,其能够被至多三个OH、至多三个F、$-CONR_2$或$-NHS(=O)_2-Me$取代,其中残基R彼此独立地是氢或甲基;

[1171] 被$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$或$-CONH_2$取代的3-4元环烷基;

[1172] 被甲基或$-NMe_2$基团取代的C_{1-3}-亚烷基-3-4元环烷基;

[1173] 在杂环烷基环中具有一个或多个N或O原子的4-5元杂环烷基,并且其能够是内酰胺环,并且其中所述杂环烷基环能够被F、$-CONR_2$取代,其中所述残基R彼此独立地表示H或甲基,或者所述杂环烷基环能够被C_{1-2}烷基取代,其中所述C_{1-2}烷基能够被OH、F取代;

[1174] 在杂环烷基环中具有一个或多个N、O的C_{1-3}-亚烷基-5-6元杂环烷基,其能够是内酰胺,并且其中所述杂环烷基环能够被甲基取代;

[1175] 在杂芳基环中具有一个或多个N的5-6元杂芳基,其中所述杂芳基环能够被甲基或OH取代;或

[1176] C_{1-3}-亚烷基,其被吡啶环取代,其中所述吡啶环被OH取代;或者其中

[1177] R^1和R^3一起形成基团$-CH_2-CH_2-$;并且其中

[1178] R^6、R^7和R^8表示氢。

[1179] 41.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1和R^4不连接形成杂环。

[1180] 42.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^{cyc1}包含1个杂原子。

[1181] 43.根据条目1所述的化合物,其中R^3表示-H。

[1182] 44..根据条目43所述的化合物,其中R^4表示除-H以外的残基。

[1183] 45.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1表示-甲基或乙基。

[1184] 46.根据条目1和43至45中任一项所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示$-CR^5R^{5'}-$。

[1185] 47.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中表示R^5和$R^{5'}$中的每一者的所述R^Y是H。

[1186] 48.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中V表示(i)选自苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并唑、苯并间二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶的5-14元杂芳基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-CHF_2、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-环丙基、-环丙基、-O-环丙基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;特别是在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OC_{1-6}-烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-氮杂环丁烷、-C_{1-6}-亚烷基-O-四氢吡喃或被-C_{1-6}-烷基取代的-哌嗪的取代基单取代或多取代;或者表示(ii)未取代的、单取代或多取代的-氧杂环丁烷基。

[1187] 49.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述饱和或不饱和的3-14元环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,包括未稠合或未桥连、稠合或桥连的环烷基;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

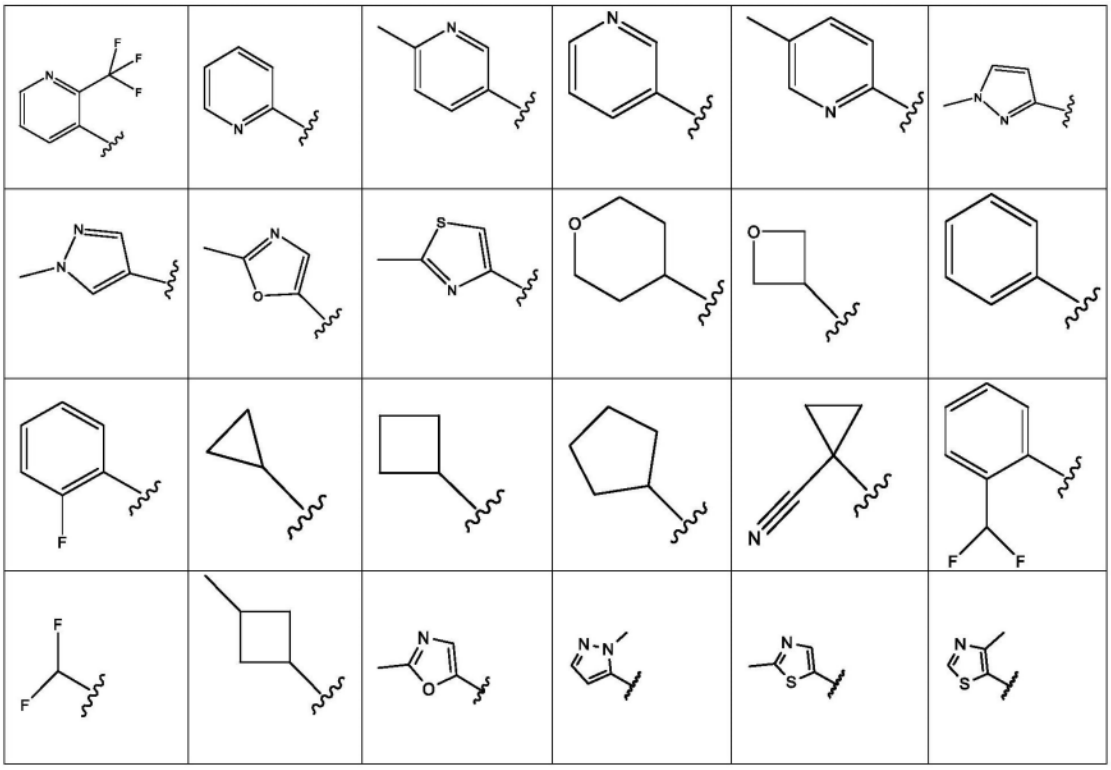
[1188] 50.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述5-14元芳基是苯基或另一5-14元芳基,其未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[1189] 51.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V定义内的所述3-14元杂环烷基选自氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮环丁烷、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二硫杂环戊烷、咪唑啉、异噻唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、噁烷、氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氧杂环丙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫杂-环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]-壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢-环戊二烯并[c]吡咯、八氢-环戊二烯并[c]吡咯和八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪;在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

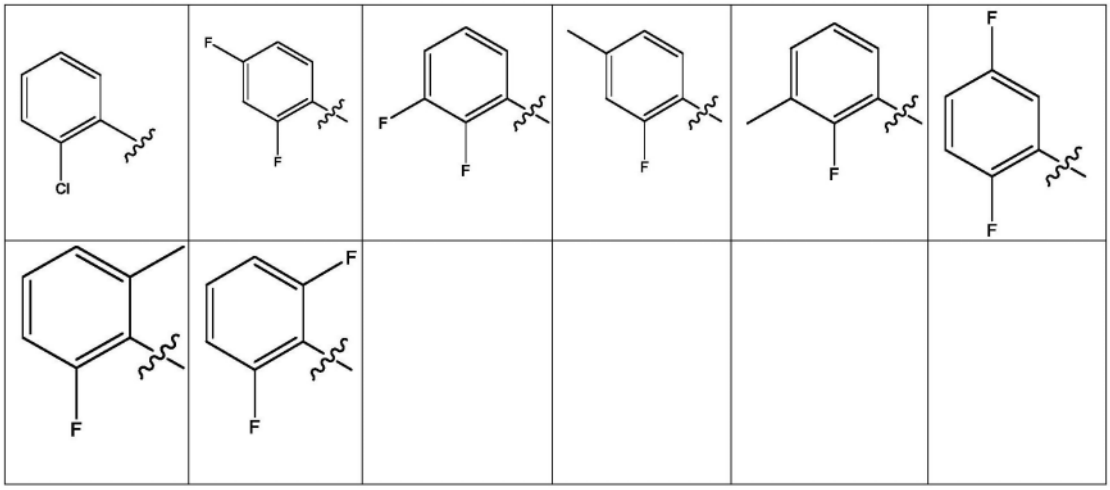
[1190] 52.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V表示C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基,其饱和或不饱和、未被取代、被彼此独立地选自-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)$_2R^Y$、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z的取代基单取代或多取代。

[1191] 53.根据条目1至47中任一项所述的化合物,其中V是选自由以下项组成的组的残基:

[1192]



[1193]



[1194] 54.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未取代的-环丙基、未

取代的环丁基、未取代的环戊基或未取代的环己基。

[1195] 55.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[1196] 56.根据前述条目中任一项中任一项所述的化合物,其中R^4表示

[1197] -H;

[1198] 饱和的、未被取代的、被-F单取代或多取代的-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基;

[1199] 饱和的、未取代的-S(=O)$_2$(3-14元环烷基);

[1200] 饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_{1-6}-烷基;

[1201] 各自未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基);

[1202] 未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基);

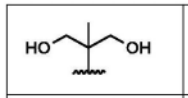
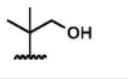
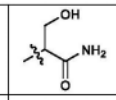
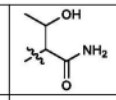
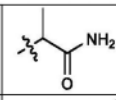
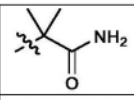
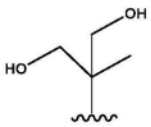
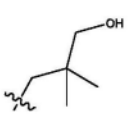
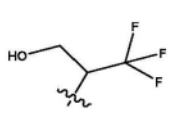
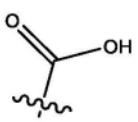
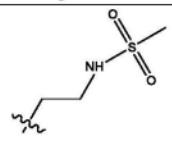
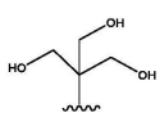
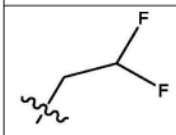
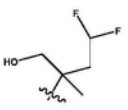
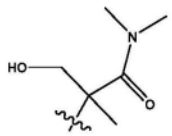
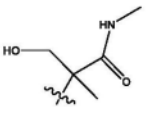
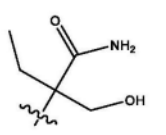
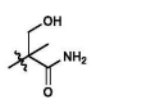
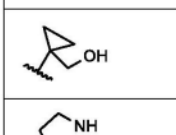
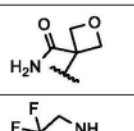
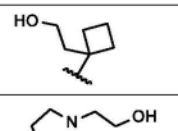
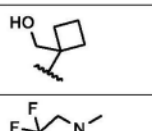
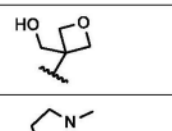
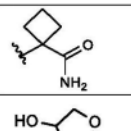
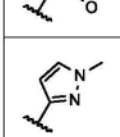
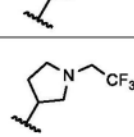
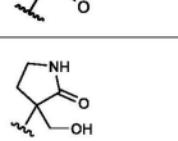
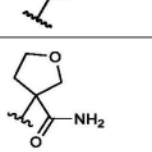
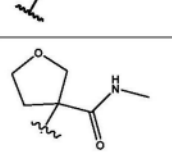
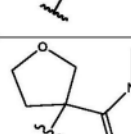
[1203] 各自未取代的、单取代或多取代的-苯基或-C_{1-6}-亚烷基-苯基;或

[1204] 各自未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基)。

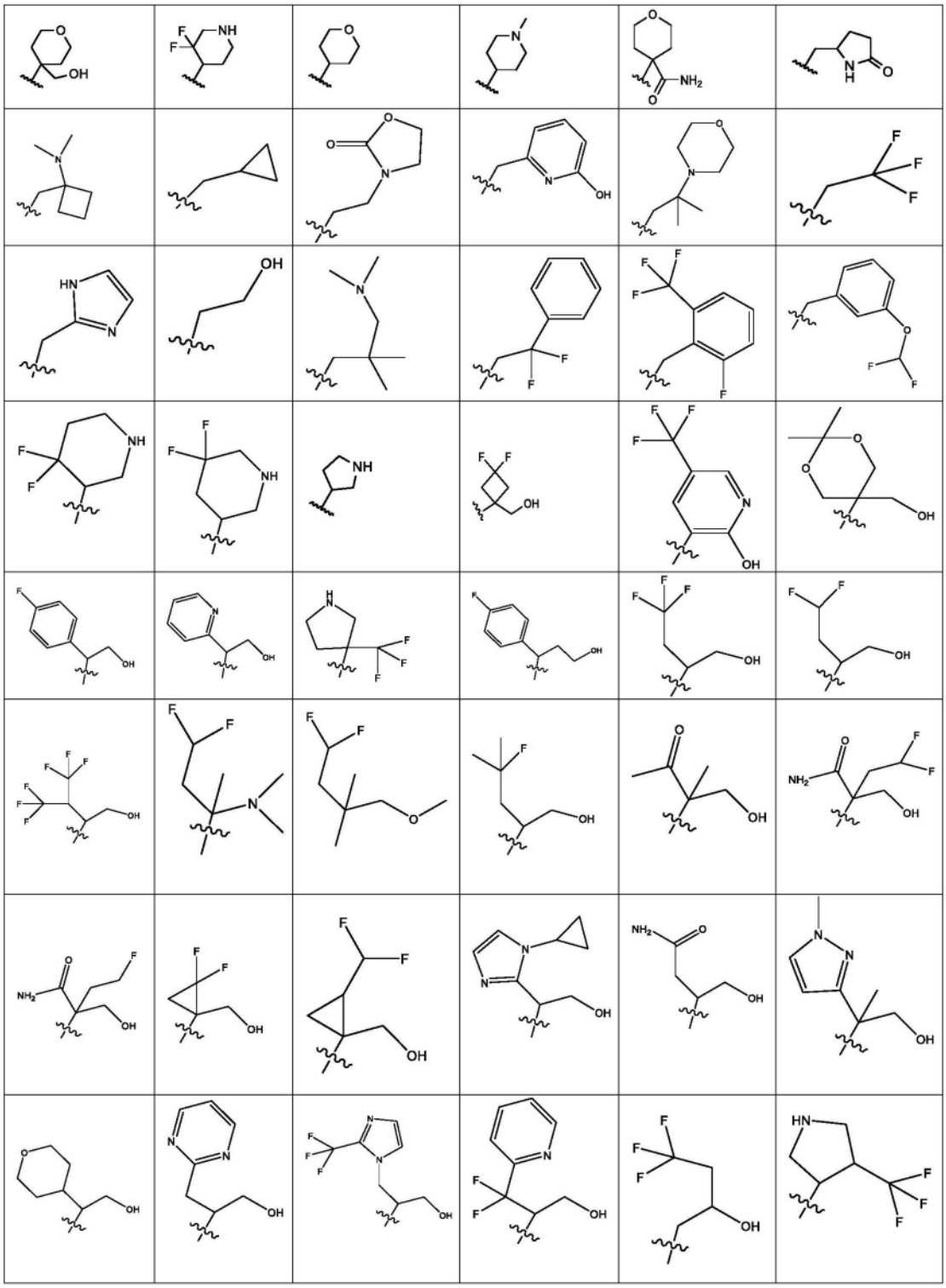
[1205] 57.根据前述条目中任一项中任一项所述的化合物,其中R^4表示饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基(优选3、4、5或6元环烷基);其中所述3-14元环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元杂环烷基(优选4、5或6元杂环烷基);其中所述3-14元杂环烷基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的6-14元芳基(优选6元芳基);其中所述6-14元芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接;或未取代的、单取代或多取代的5-14元杂芳基(优选5或6元杂芳基);其中所述5-14元杂芳基通过饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-连接。

[1206] 58.根据前述条目中任一项中任一项所述的化合物,其中R^3是H,并且R^4是选自由以下项组成的组的残基:

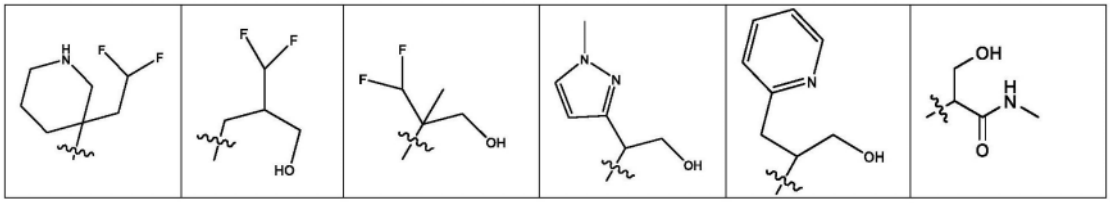
[1207]

[1208]



[1209]



[1210] 59.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4一起形成选自由吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪组成的组的杂环,在每种情况下未被取代、被彼此独立地选自由-F、-C_{1-6}-烷

基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、未取代的-吡啶基和未被取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑组成的组的取代基单取代或多取代。

[1211] 60.根据前述条目中任一项所述的化合物,其中R^5和R^5'彼此独立地表示

[1212] -H;

[1213] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-烷基;

[1214] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-杂烷基;

[1215] 饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的3-14元环烷基;其中所述3-14元环烷基任选地通过在每种情况下饱和或不饱和的、未取代的、单取代或多取代的-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接。

[1216] 61.根据前述条目中任一项中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[1217] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、

[1218] -C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

[1219] -O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

[1220] -NHC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[1221] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

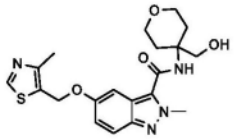
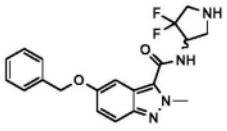
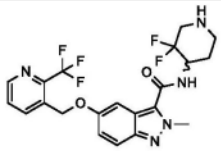
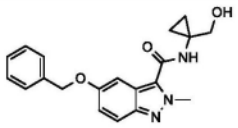
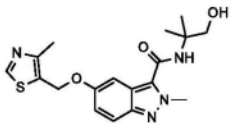
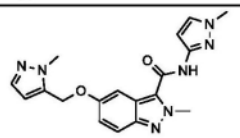
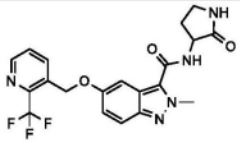
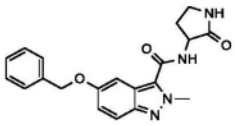
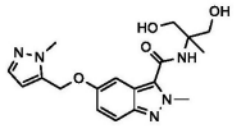
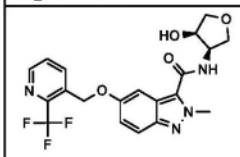
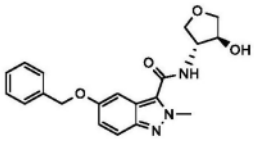
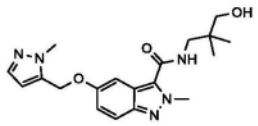
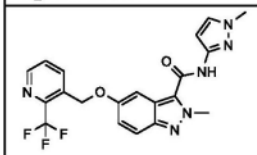
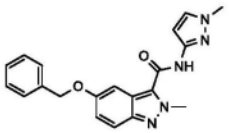
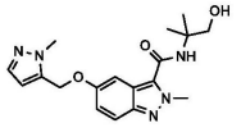
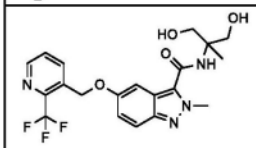
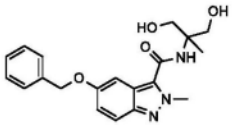
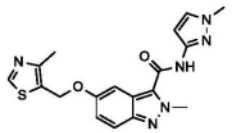
[1222] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;

[1223] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代;或

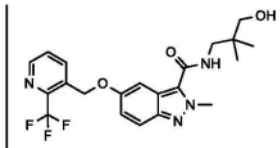
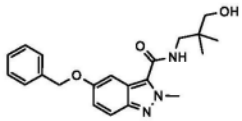
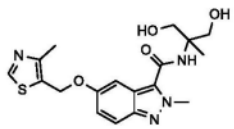
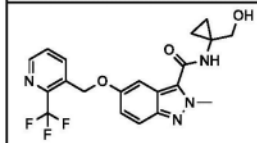
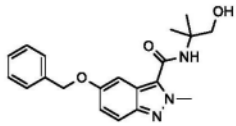
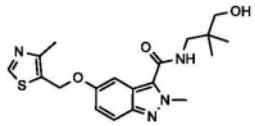
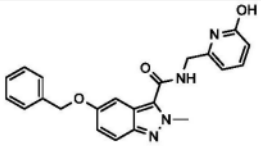
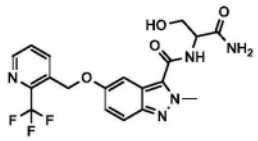
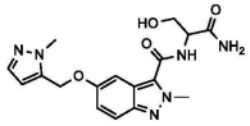
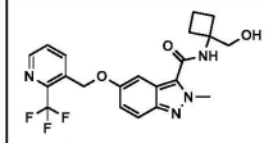
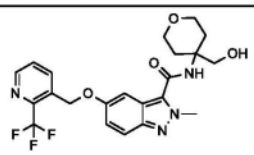
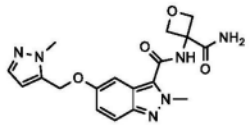
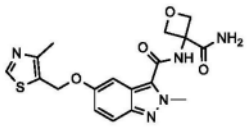
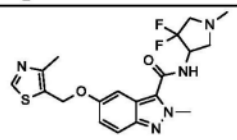
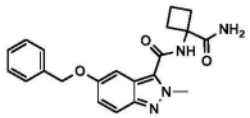
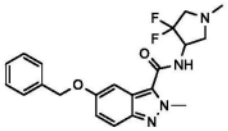
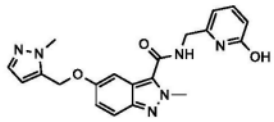
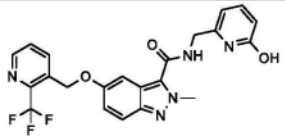
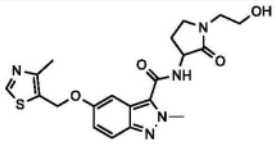
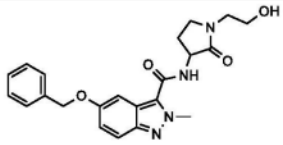
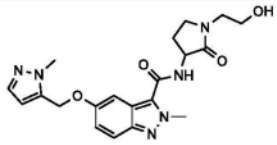
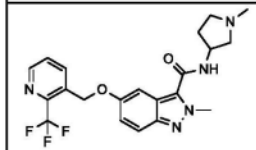
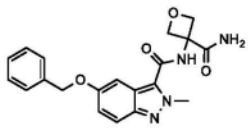
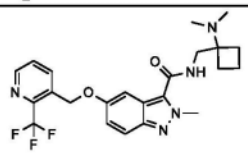
[1224] -C_{1-6}-杂烷基,其未被取代或被一个或多个彼此独立地选自-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2的取代基取代。

[1225] 62.根据前述条目中任一项所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物001-199组成的组:

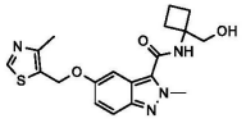
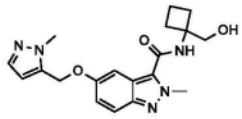
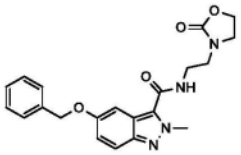
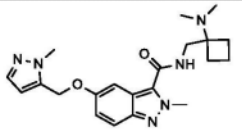
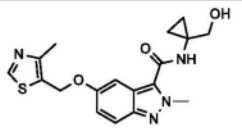
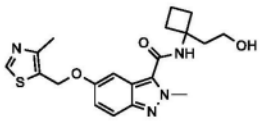
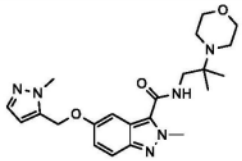
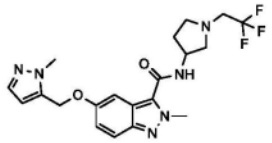
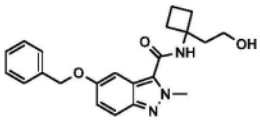
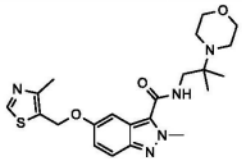
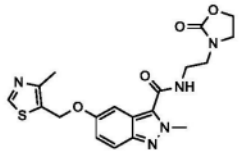
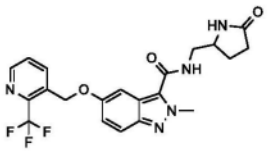
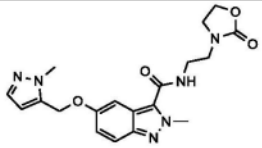
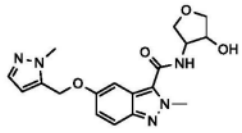
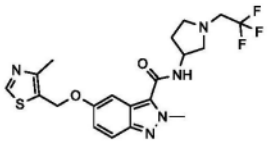
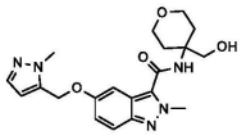
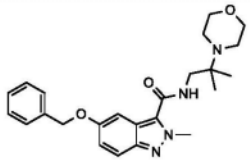
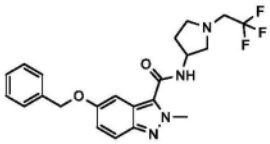
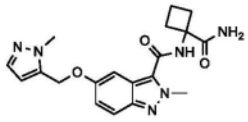
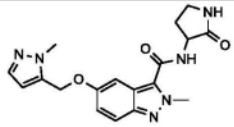
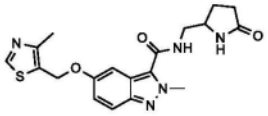
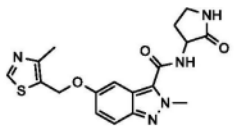
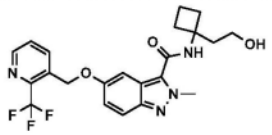
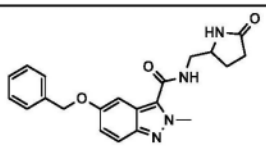
[1226]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**

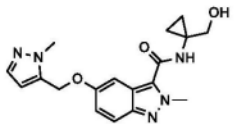
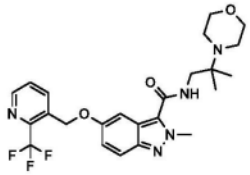
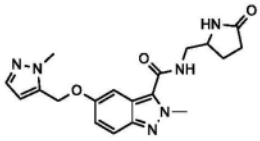
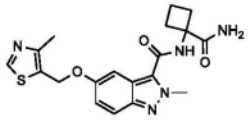
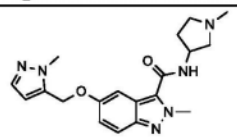
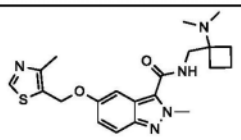
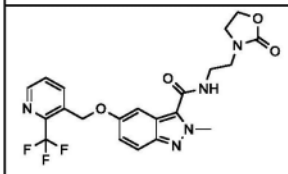
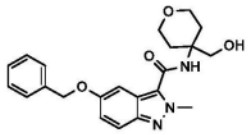
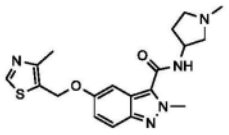
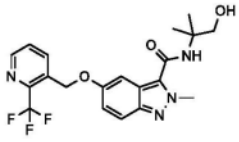
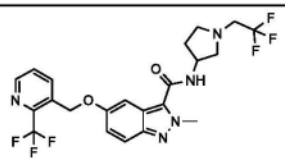
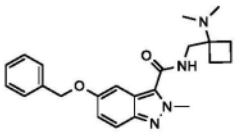
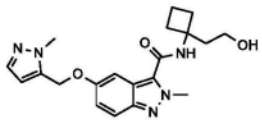
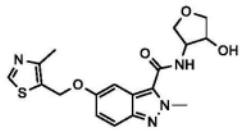
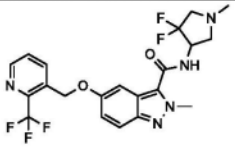
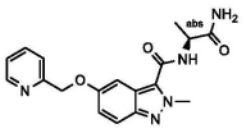
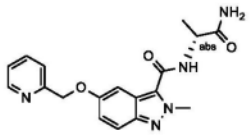
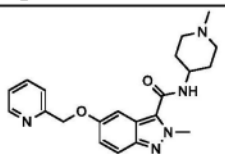
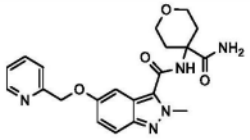
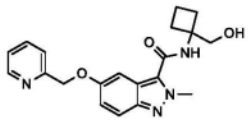
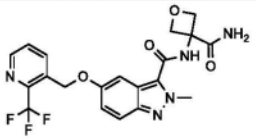
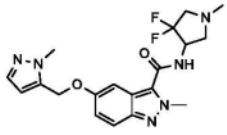
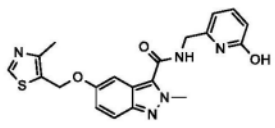
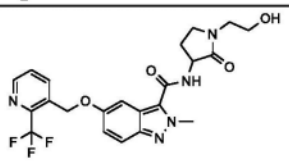
[1227]

 Cpd 019	 Cpd 020	 Cpd 021
 Cpd 022	 Cpd 023	 Cpd 024
 Cpd 025	 Cpd 026	 Cpd 027
 Cpd 028	 Cpd 029	 Cpd 030
 Cpd 031	 Cpd 032	 Cpd 033
 Cpd 034	 Cpd 035	 Cpd 036
 Cpd 037	 Cpd 038	 Cpd 039
 Cpd 040	 Cpd 041	 Cpd 042

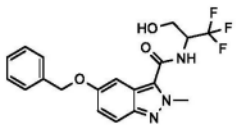
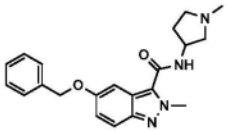
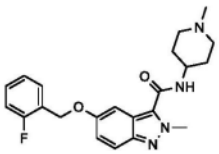
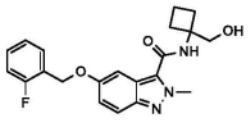
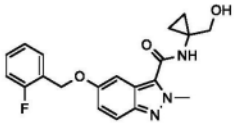
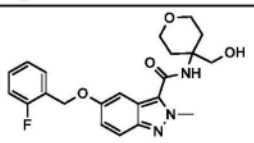
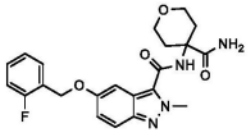
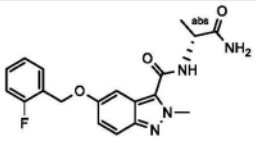
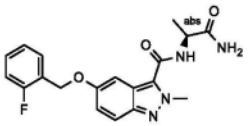
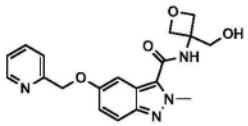
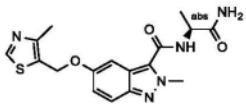
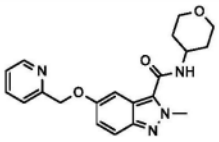
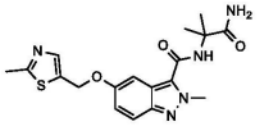
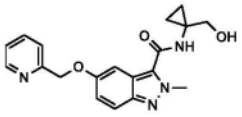
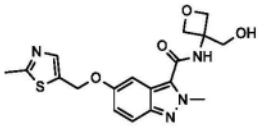
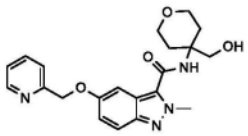
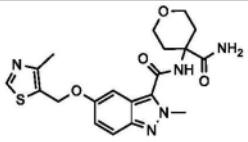
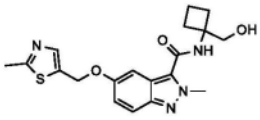
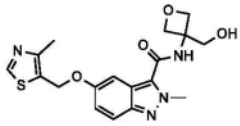
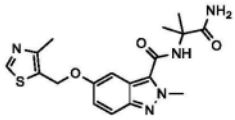
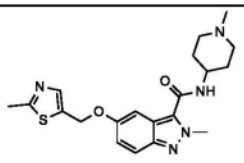
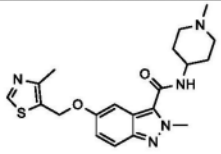
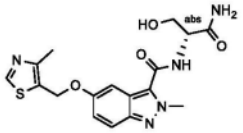
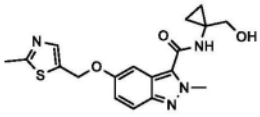
[1228]

 Cpd 043	 Cpd 044	 Cpd 045
 Cpd 046	 Cpd 047	 Cpd 048
 Cpd 049	 Cpd 050	 Cpd 051
 Cpd 052	 Cpd 053	 Cpd 054
 Cpd 055	 Cpd 056	 Cpd 057
 Cpd 058	 Cpd 059	 Cpd 060
 Cpd 061	 Cpd 062	 Cpd 063
 Cpd 064	 Cpd 065	 Cpd 066

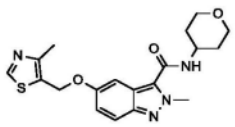
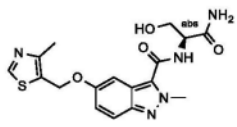
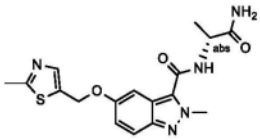
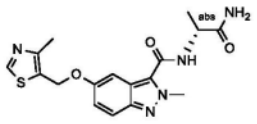
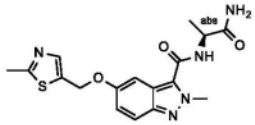
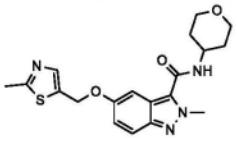
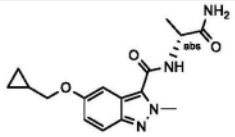
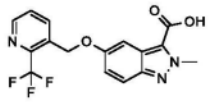
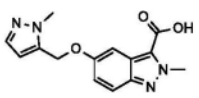
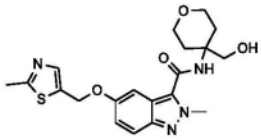
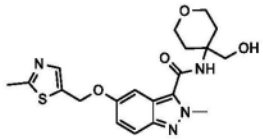
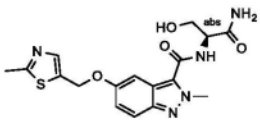
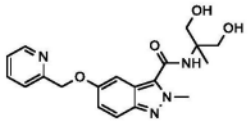
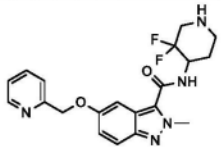
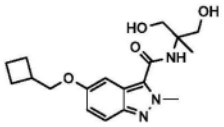
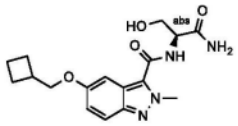
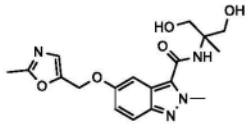
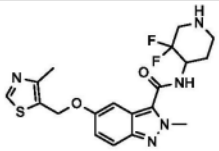
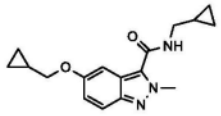
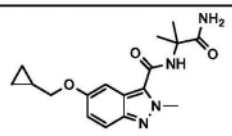
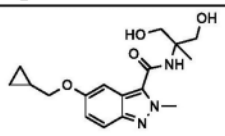
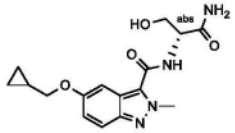
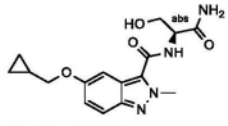
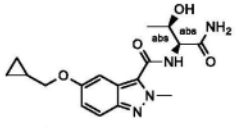
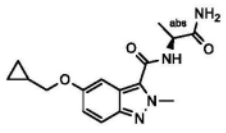
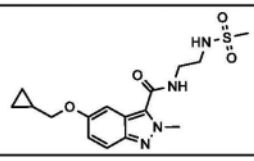
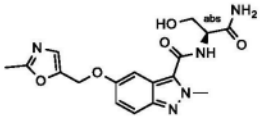
[1229]

 Cpd 067	 Cpd 068	 Cpd 069
 Cpd 070	 Cpd 071	 Cpd 072
 Cpd 073	 Cpd 074	 Cpd 075
 Cpd 076	 Cpd 077	 Cpd 078
 Cpd 079	 Cpd 080	 Cpd 081
 Cpd 082	 Cpd 083	 Cpd 084
 Cpd 085	 Cpd 086	 Cpd 087
 Cpd 088	 Cpd 089	 Cpd 090

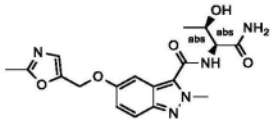
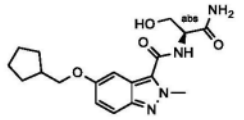
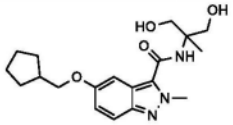
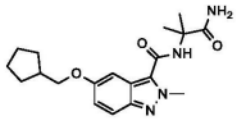
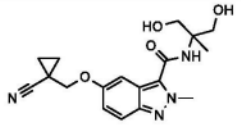
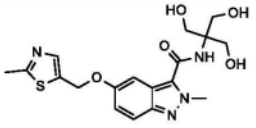
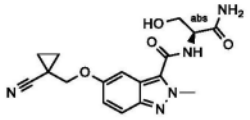
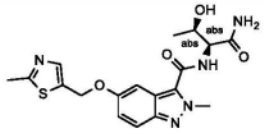
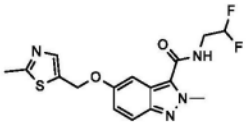
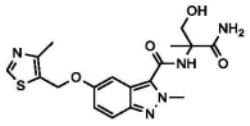
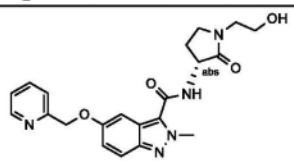
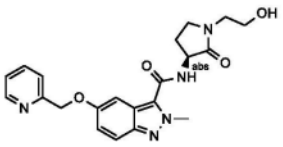
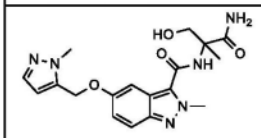
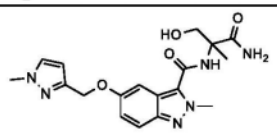
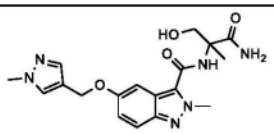
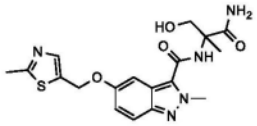
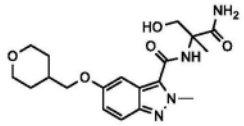
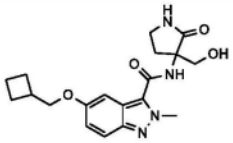
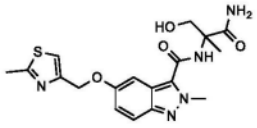
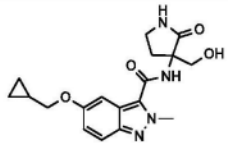
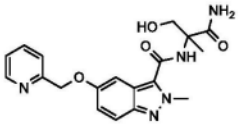
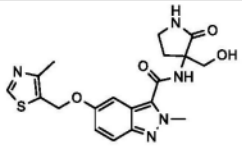
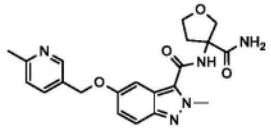
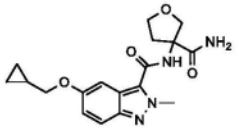
[1230]

 Cpd 091	 Cpd 092	 Cpd 093
 Cpd 094	 Cpd 095	 Cpd 096
 Cpd 097	 Cpd 098	 Cpd 099
 Cpd 100	 Cpd 101	 Cpd 102
 Cpd 103	 Cpd 104	 Cpd 105
 Cpd 106	 Cpd 107	 Cpd 108
 Cpd 109	 Cpd 110	 Cpd 111
 Cpd 112	 Cpd 113	 Cpd 114

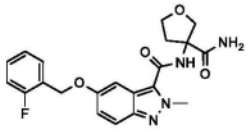
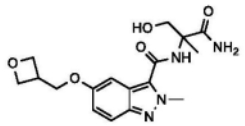
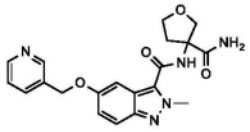
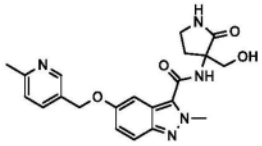
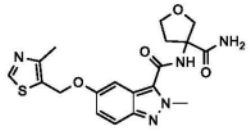
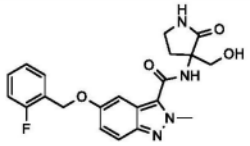
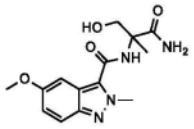
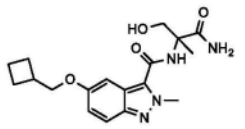
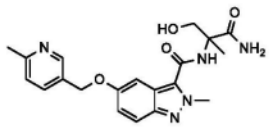
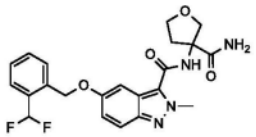
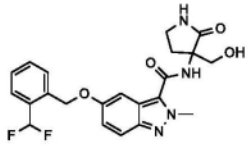
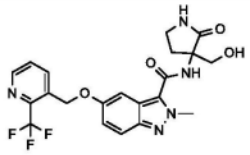
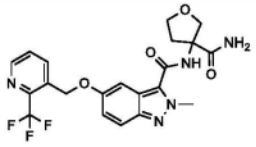
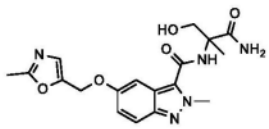
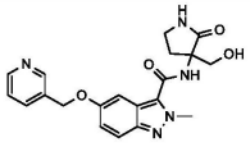
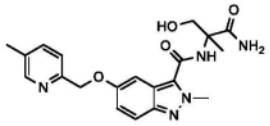
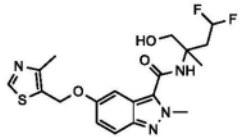
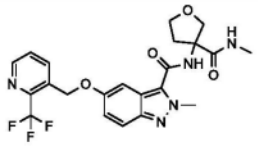
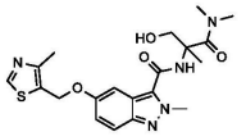
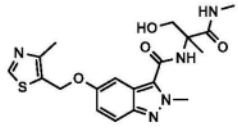
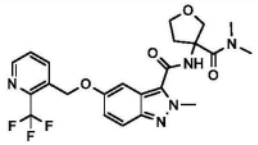
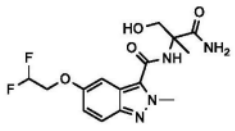
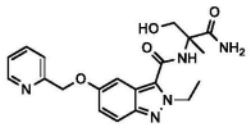
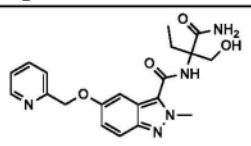
[1231]

 Cpd 115	 Cpd 116	 Cpd 117
 Cpd 118	 Cpd 119	 Cpd 120
 Cpd 121	 Cpd 122	 Cpd 123
 Cpd 124	 Cpd 125	 Cpd 126
 Cpd 127	 Cpd 128	 Cpd 129
 Cpd 130	 Cpd 131	 Cpd 132
 Cpd 133	 Cpd 134	 Cpd 135
 Cpd 136	 Cpd 137	 Cpd 138
		

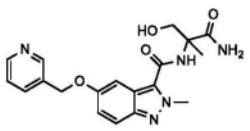
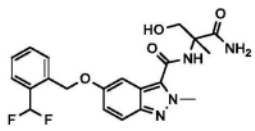
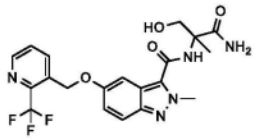
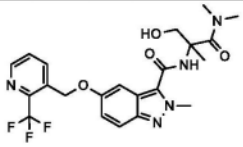
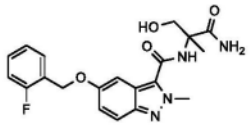
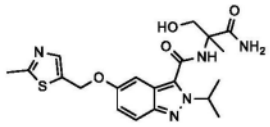
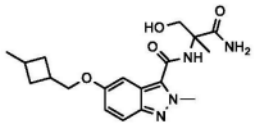
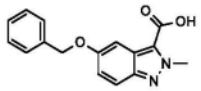
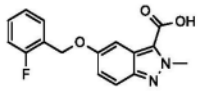
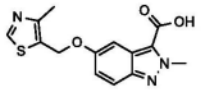
[1232]

Cpd 139	Cpd 140	Cpd 141
 Cpd 142	 Cpd 143	 Cpd 144
 Cpd 145	 Cpd 146	 Cpd 147
 Cpd 148	 Cpd 149	 Cpd 150
 Cpd 151	 Cpd 152	 Cpd 153
 Cpd 154	 Cpd 155	 Cpd 156
 Cpd 157	 Cpd 158	 Cpd 159
 Cpd 160	 Cpd 161	 Cpd 162
 Cpd 163	 Cpd 164	 Cpd 165

[1233]

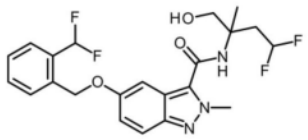
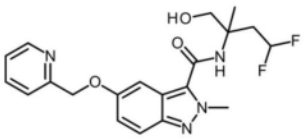
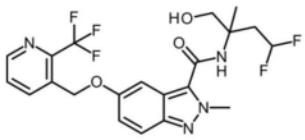
 Cpd 166	 Cpd 167	 Cpd 168
 Cpd 169	 Cpd 170	 Cpd 171
 Cpd 172	 Cpd 173	 Cpd 174
 Cpd 175	 Cpd 176	 Cpd 177
 Cpd 178	 Cpd 179	 Cpd 180
 Cpd 181	 Cpd 182	 Cpd 183
 Cpd 184	 Cpd 185	 Cpd 186
 Cpd 187	 Cpd 188	 Cpd 189

[1234]

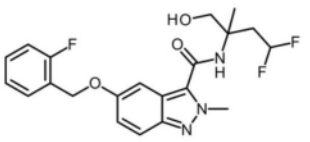
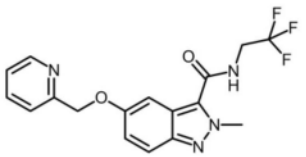
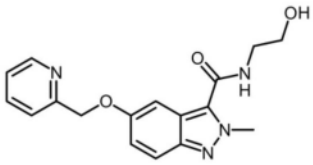
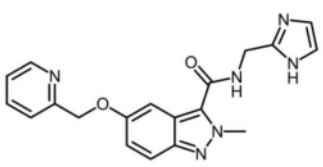
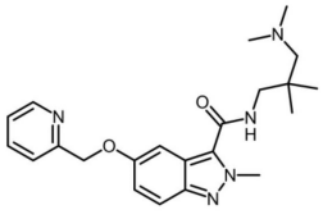
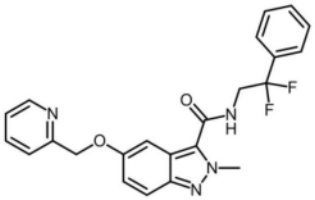
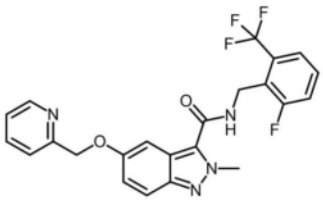
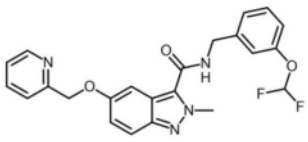
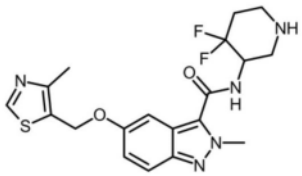
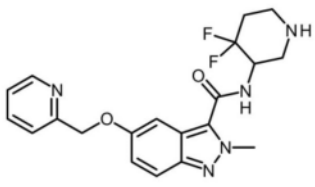
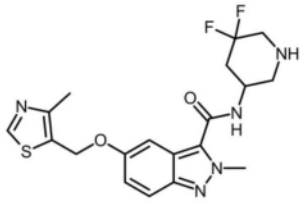
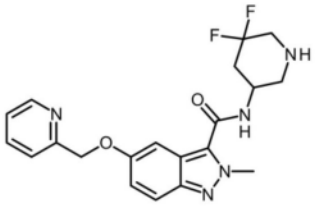
 Cpd 190	 Cpd 191	 Cpd 192
 Cpd 193	 Cpd 194	 Cpd 195
 Cpd 196	 Cpd 197	 Cpd 198
 Cpd 199		

[1235] 63.根据前述条目中任一项所述的化合物,其选自由如下表所示的化合物200-262组成的组:

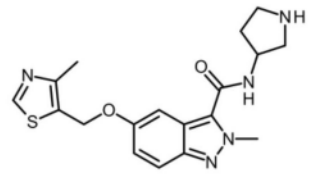
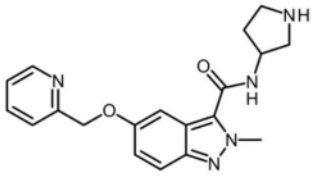
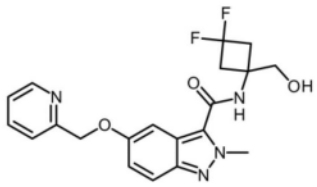
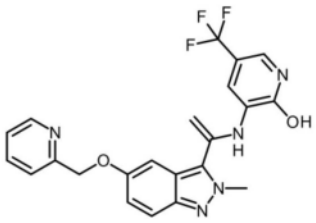
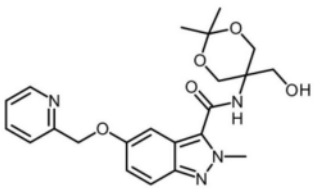
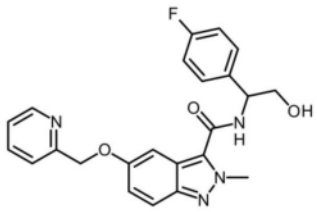
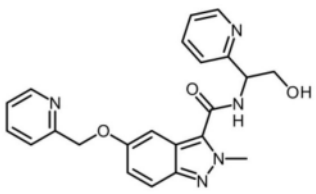
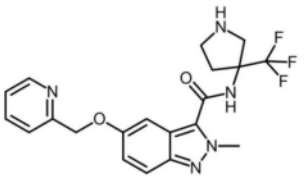
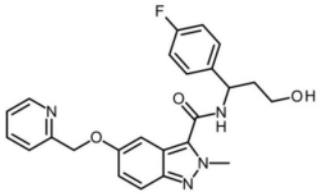
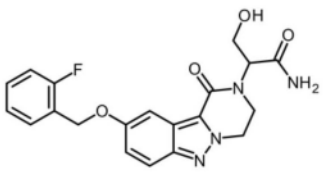
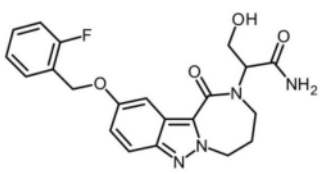
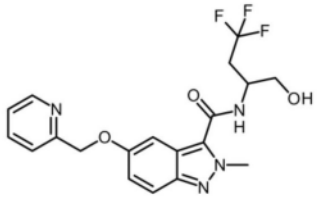
[1236]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 Cmd 200	 Cpd 201	 Cpd 202

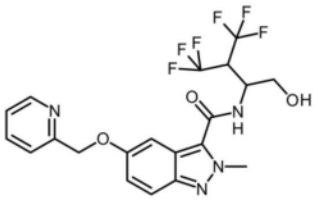
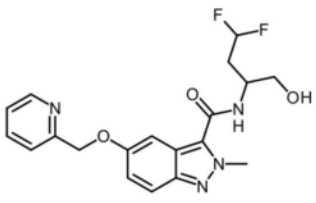
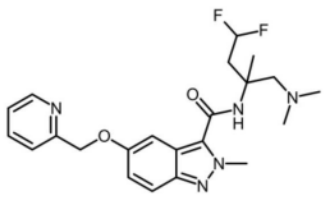
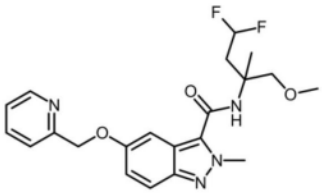
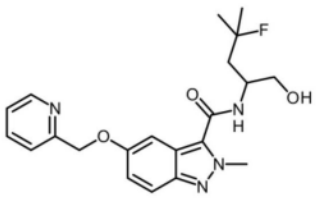
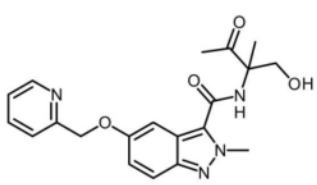
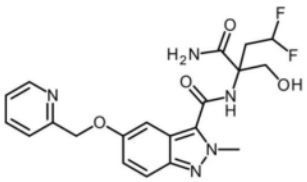
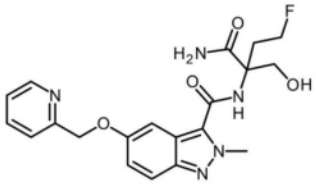
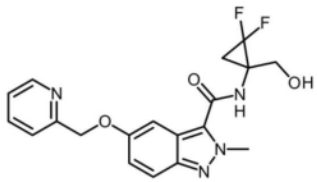
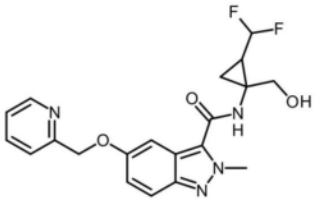
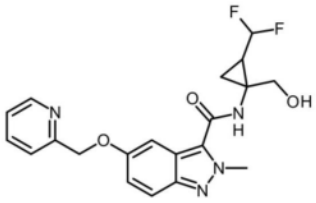
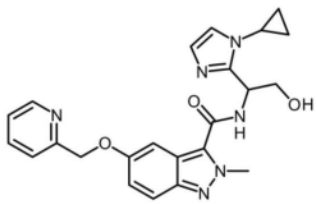
[1237]

 Cpd 203	 Cpd 204	 Cpd 205
 Cpd 206	 Cpd 207	 Cpd 208
 Cpd 209	 Cpd 210	 Cpd 211
 Cpd 212	 Cpd 213	 Cpd 214

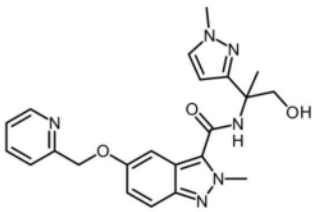
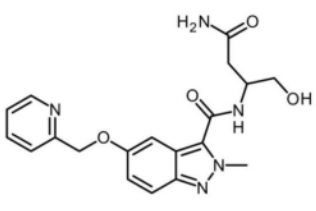
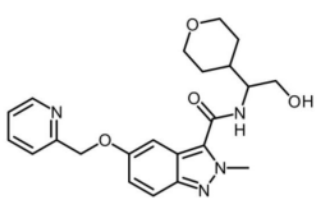
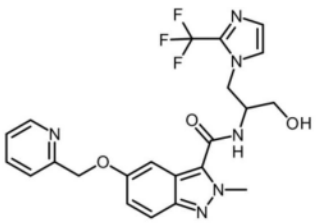
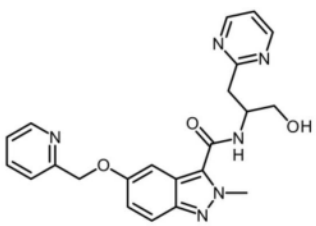
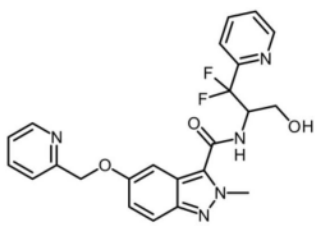
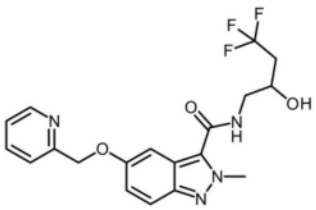
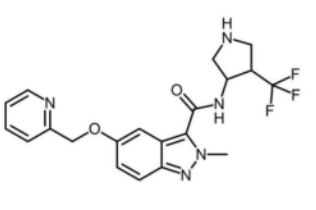
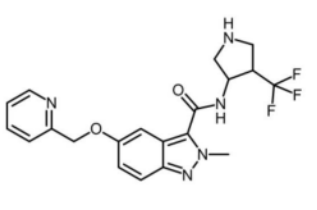
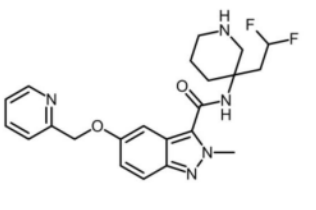
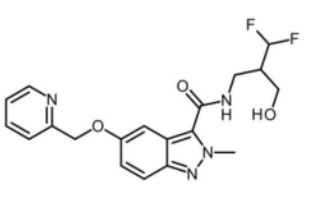
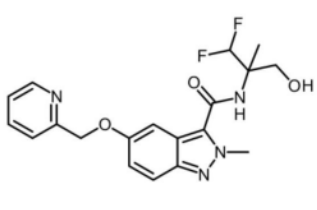
[1238]

 Cpd 215	 Cpd 216	 Cpd 217
 Cpd 218	 Cpd 219	 Cpd 220
 Cpd 221	 Cpd 222	 Cpd 223
 Cpd 224	 Cpd 225	 Cpd 226

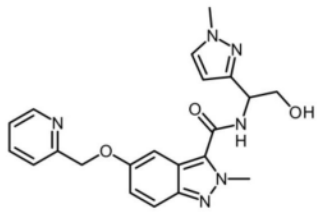
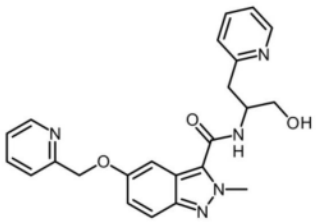
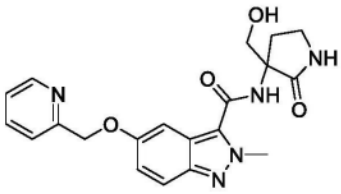
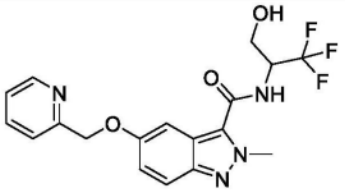
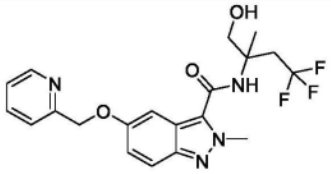
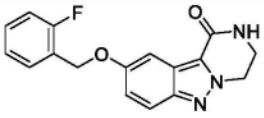
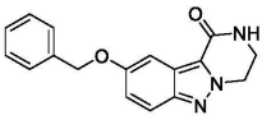
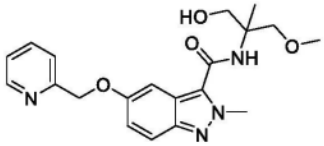
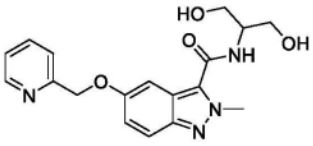
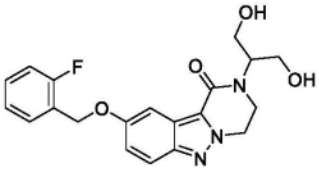
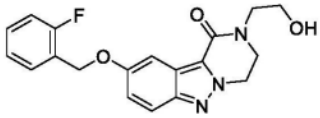
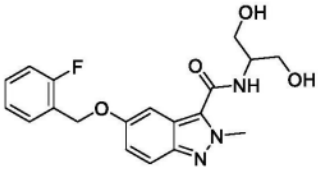
[1239]

 Cpd 227	 Cpd 228	 Cpd 229
 Cpd 230	 Cpd 231	 Cpd 232
 Cpd 233	 Cpd 234	 Cpd 235
 Cpd 236（反式异构体）	 Cpd 237（顺式异构体）	 Cpd 238

[1240]

 Cpd 239	 Cpd 240	 Cpd 241
 Cpd 242	 Cpd 243	 Cpd 244
 Cpd 245	 Cpd 246（反式异构体）	 Cpd 247（顺式异构体）
 Cpd 248	 Cpd 249	 Cpd 250

[1241]

 Cpd 251	 Cpd 252	 Cpd 253
 Cpd 254	 Cpd 255	 CPD 256
 Cpd 257	 Cpd 258	 Cpd 259
 Cpd 260	 Cpd 261	 Cpd 262

[1242] 64.一种药物组合物,其包含根据前述条目中任一项所述的化合物。

[1243] 65.根据条目1至63中任一项所述的化合物或根据条目64所述的药物组合物,其在治疗疼痛中使用。

[1244] 66.根据条目65所述的在治疗疼痛中使用的化合物或药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

[1245] 67.一种治疗疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用根据条目1至63中任一项所述的化合物或根据条目64所述的药物组合物。

[1246] 68.根据条目67所述的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选手术后疼痛。

[1247] 69.根据条目1至63中任一项所述的化合物或如权利要求64所述的药物组合物,其在治疗癫痫中使用。

[1248] 70.一种治疗癫痫的方法,其包括向有需要的受试者施用根据条目1至63中任一项所述的化合物或根据条目64或69中任一项所述的药物组合物。

[1249] 实施例

[1250] 以下实施例是为了说明本发明的目的而提供的,决不应解释为限制本发明的范

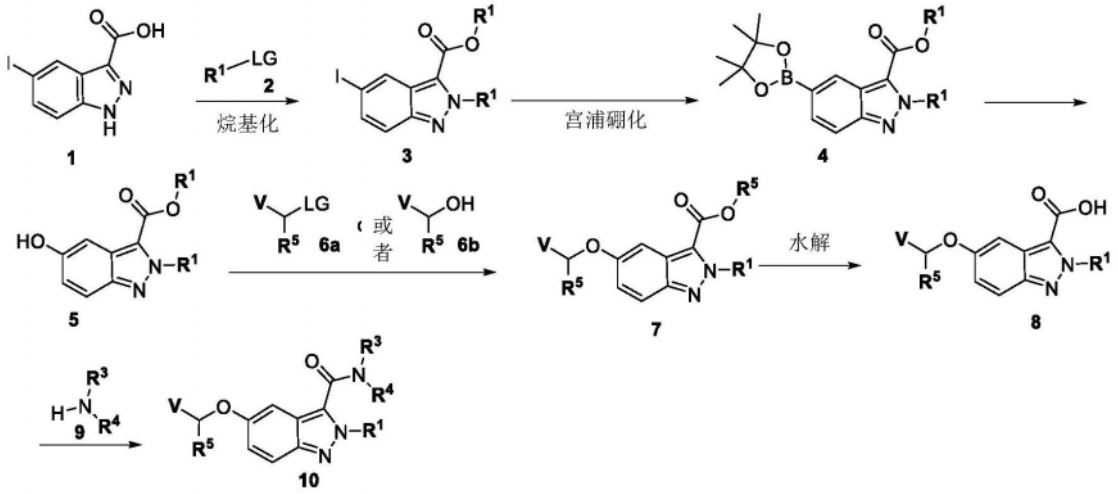
围。

[1251] 本发明的代表性化合物可以根据下文所述并在以下方案中说明的一般合成方法来合成。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实施例中描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是市售的,或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。变量如本文所定义,在本领域技术人员的技术范围内。

[1252] 在本说明书中,特别是在方案和实施例中使用的缩写如下:ABC-碳酸氢铵水溶液,ACN-乙腈,AcOH-乙酸,ADDP-1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,aq.-水溶液,AIBN-偶氮二异丁腈,CAN-硝酸铈铵,COMU-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐,DABCO-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,DAST-二乙基氨基三氟化硫,DBU-1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,DCC-N,N'-二环己基碳二亚胺,DCM-二氯甲烷,DEAD-偶氮二甲酸二乙酯,DIA-非对映体,DIAD-偶氮二甲酸二异丙酯,DEA-二乙胺,DIPEA-二异丙基乙胺,DME-1,2-二甲氧基乙烷,DMF-N,N-二甲基甲酰胺,DMSO-二甲基亚砜,DPPA-二苯基磷酰基叠氮化物,DTBAD-偶氮二甲酸叔丁酯,EDCI或EDC-1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺,En-对映体,Et2O-乙醚,EtOH-乙醇,EtOAc-乙酸乙酯,Eq.-当量,FA-甲酸,FCC-快速柱色谱法,h-小时,HATU-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐,HPLC-高效液相色谱法,IPA-异丙醇,LAH-氢化锂铝,LG-离去基团,MeOH-甲醇,MgSO4-硫酸镁,min.-分钟,Ms-甲磺酰基,Na_2SO_4-硫酸钠,NBS-N-溴代丁二酰亚胺,nBuLi-正丁基锂,NMP-1-甲基-2-吡咯烷酮,Pd(PPh3)4-四-(三苯基膦)-钯(0),Pd2(dba)3-三(二亚苄基丙酮)二钯,Pet醚-石油醚,PPh3-三苯基膦,PS-DIEA-聚苯乙烯负载的二异丙基乙胺,PS-PPh3-聚苯乙烯负载的三苯基膦,PyBop-苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐,PTSA-对甲苯磺酸,RF:边界比,RM-反应混合物,RP-反相,RT-室温,sat.-饱和,SEM-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基缩醛,SFC-超临界流体色谱法,SPE-固相萃取,TBDMS-叔丁基二甲基甲硅烷基醚,TBAF-四丁基氟化铵水合物,TBAI-四丁基碘化铵,TEA-三乙胺,THF-四氢呋喃,TFA-三氟乙酸,TLC-薄层色谱法,TPP-三苯基膦,IPA-异丙醇,TMS-三甲基甲硅烷基,T3P-丙基膦酸酐。

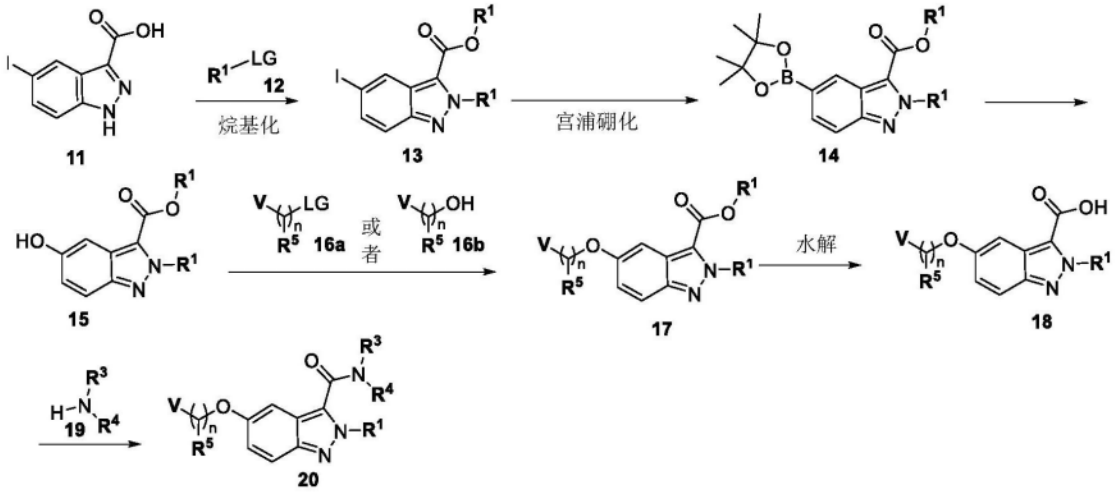
[1253] 具有根据通式(A)和本文及其实施方案所述的所有其他式的结构的感兴趣的化合物可以如一般化学方案1中概述的那样制备。

[1254]



[1255] 方案1:所有的V、R^1、R^3、R^4和R^5如本发明的化合物所述。在R^5每次出现时,考虑至多两个独立的取代基(即R^5和$R^{5'}$)。

[1256] 式1的5-碘-1H-吲唑-3-甲酸可以在0至100℃范围内的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6,顺式-反式-顺式-二环己烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的存在下,使用式2的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成式3的中间体,其中LG是离去基团(例如,卤化物、磺酸酯等)。式3的化合物可以在室温至回流的温度下,在溶剂(例如,DMF、二噁烷等)中,在金属催化剂(例如,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等)和碱(例如,K_2CO_3、乙酸钾等)的存在下,在交叉偶联反应条件下与硼试剂(例如,双(频哪醇)二硼等)反应,得到式4的中间体。然后,醇衍生物5可以在溶剂(例如,丙酮等)中,在氧化剂(例如,Oxone等)和水的存在下经由从中间体4氧化裂解硼酸酯来获得。然后,式5的中间体可以在0至回流范围内的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-反式-顺式-二环己烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的存在下,使用式6a的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成所需的式7的化合物,其中LG是离去基团(例如,卤化物、磺酸酯等)。另选地,式5的中间体可以改为在0至100℃范围内的温度下,在溶剂(例如,THF、甲苯等)中,在偶氮二甲酸酯试剂(例如,DEAD、DIAD、ADDP等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的存在下与式6b的中间体(市售的或合成的)反应,得到所需的式7的化合物。然后,酯衍生物7可以经由标准皂化反应转化成所需的式8的化合物。所需的式10的化合物可以在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中,在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下,通过与式9的胺衍生物(市售的或通过本领域已知或如以下实施例中所阐述的程序合成的)反应,由式8的酸衍生物获得。另选地,式8的甲酸衍生物可以通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序转化成酰氯衍生物,然后通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序与式9的胺反应,获得所需的式10的化合物。

[1257] 

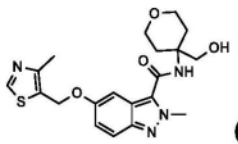
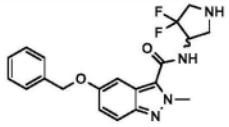
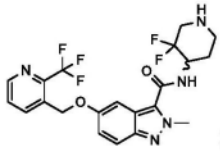
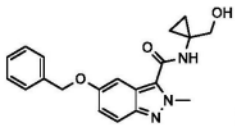
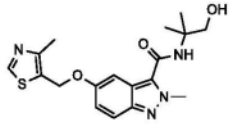
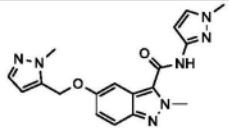
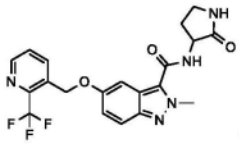
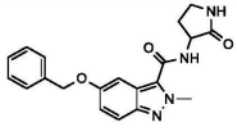
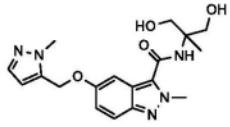
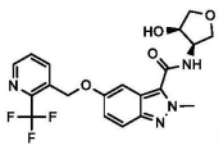
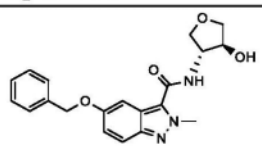
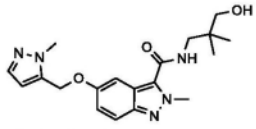
[1258] 方案2:所有的V、n、R^1、R^3、R^4和R^5如本发明的化合物所述。在R^5每次出现时,考虑至多两个独立的取代基(即R^5和$R^{5'}$)。在一些实施方案中,整数n可以在1至10的范围内。

[1259] 在一个另选的实施方案中,式11的5-碘-1H-吲唑-3-甲酸可以在0至100℃范围内的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6,顺式-反式-顺式-二环己烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的存在下,使用式12的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成式13的中间

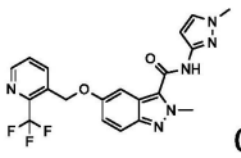
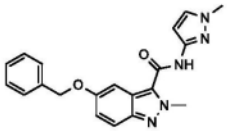
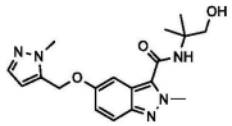
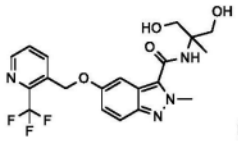
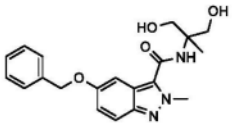
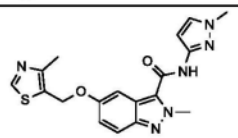
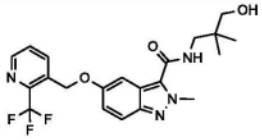
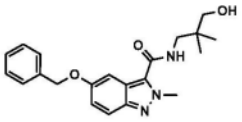
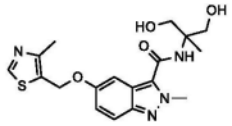
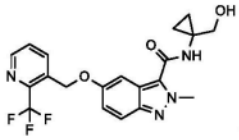
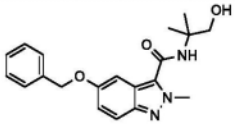
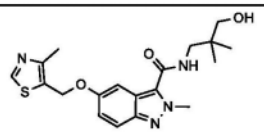
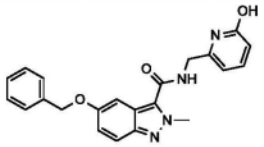
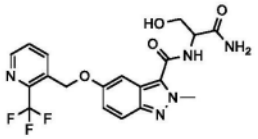
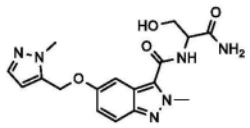
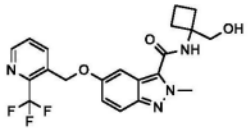
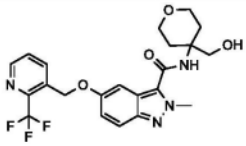
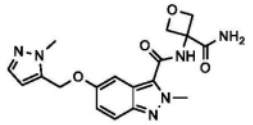
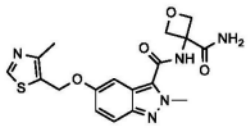
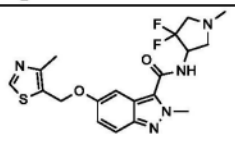
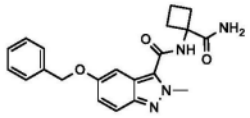
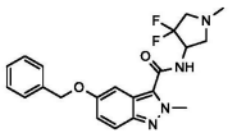
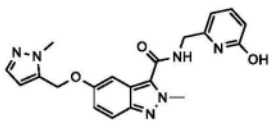
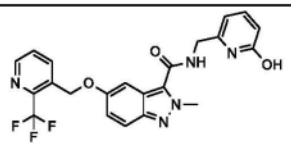
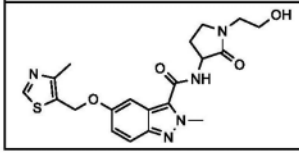
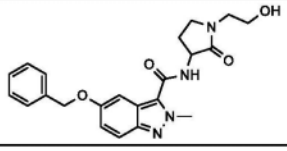
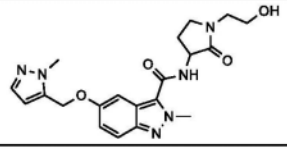
体,其中LG是离去基团(例如,卤化物、磺酸酯等)。式13的化合物可以在室温至回流的温度下,在溶剂(例如,DMF、二噁烷等)中,在金属催化剂(例如,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)等)和碱(例如,K_2CO_3、乙酸钾等)的存在下,在交叉偶联反应条件下与硼试剂(例如,双(频哪醇)二硼等)反应,得到式14的中间体。然后,醇衍生物15可以在溶剂(例如,丙酮等)中,在氧化剂(例如,Oxone等)和水的存在下经由从中间体14氧化裂解硼酸酯来获得。然后,式15的中间体可以在0至回流范围内的温度下,在含有或不含有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-反式-顺式-二环己烷并-18-冠-6等)的情况下,在极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)中,在碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的存在下,使用式16a的中间体(市售的或合成的)经由亲核取代转化成所需的式17的化合物,其中LG是离去基团(例如,卤化物、磺酸酯等)。另选地,式15的中间体可以改为在0至100℃范围内的温度下,在溶剂(例如,THF、甲苯等)中,在偶氮二甲酸酯试剂(例如,DEAD、DIAD、ADDP等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的存在下与式16b的中间体(市售的或合成的)反应,得到所需的式17的化合物。然后,酯衍生物17可以经由标准皂化反应转化成所需的式18的化合物。所需的式20的化合物可以在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中,在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下,通过与式19的胺衍生物(市售的或通过本领域已知或如以下实施例中所阐述的程序合成的)反应,由式18的酸衍生物获得。另选地,式18的甲酸衍生物可以通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序转化成酰氯衍生物,然后通过本领域技术人员已知或如以下实施例中所阐述的程序与式19的胺反应,获得所需的式20的化合物。

[1260] 表3:示例性化合物

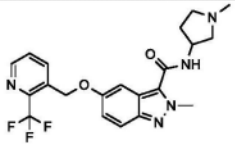
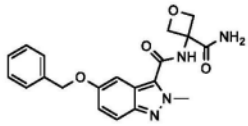
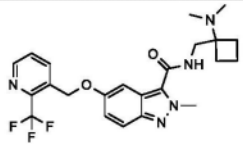
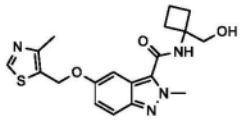
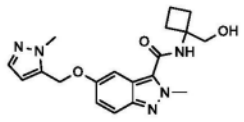
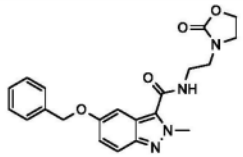
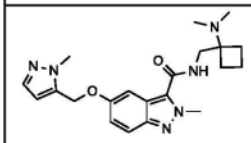
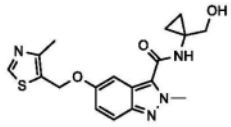
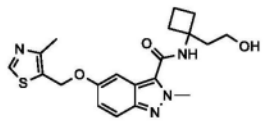
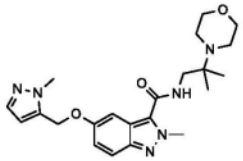
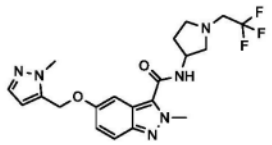
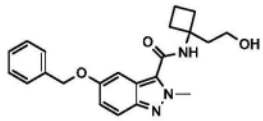
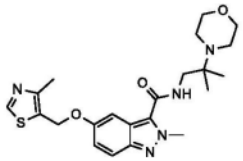
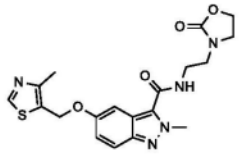
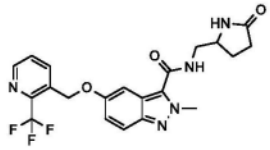
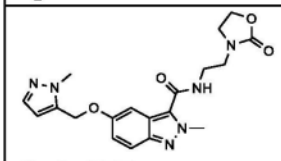
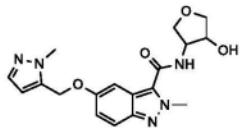
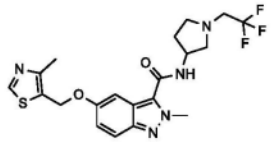
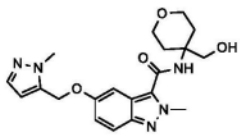
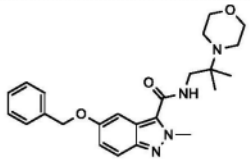
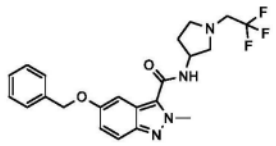
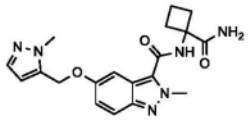
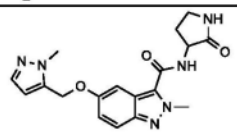
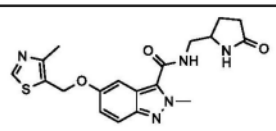
[1261]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**

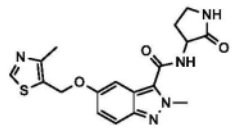
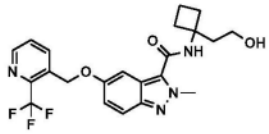
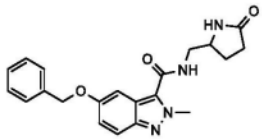
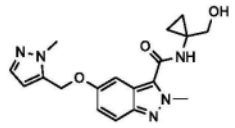
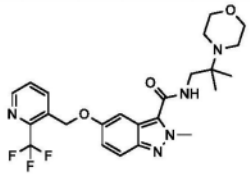
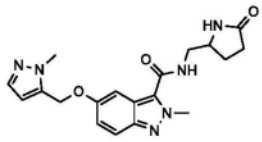
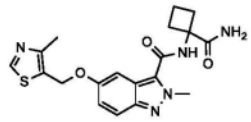
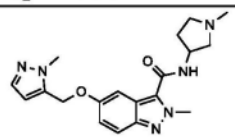
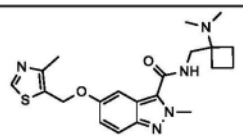
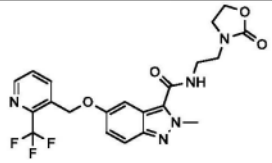
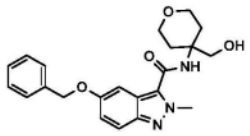
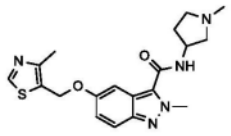
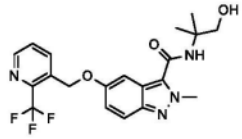
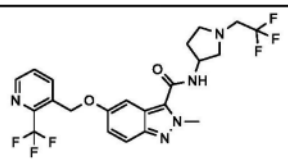
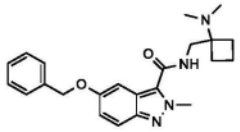
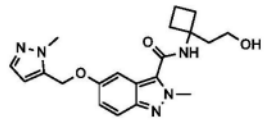
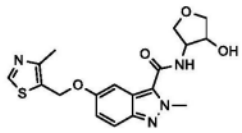
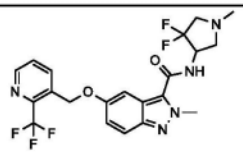
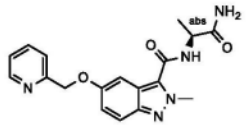
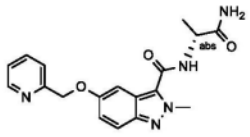
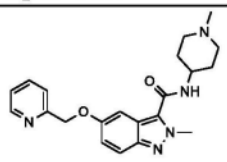
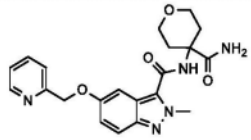
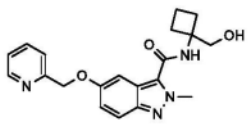
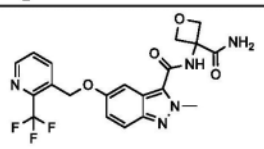
[1262]

 Cpd 013	 Cpd 014	 Cpd 015
 Cpd 016	 Cpd 017	 Cpd 018
 Cpd 019	 Cpd 020	 Cpd 021
 Cpd 022	 Cpd 023	 Cpd 024
 Cpd 025	 Cpd 026	 Cpd 027
 Cpd 028	 Cpd 029	 Cpd 030
 Cpd 031	 Cpd 032	 Cpd 033
 Cpd 034	 Cpd 035	 Cpd 036
		

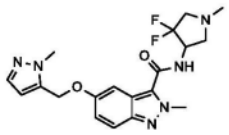
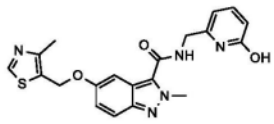
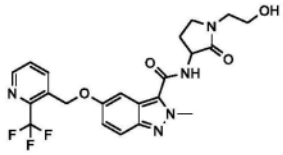
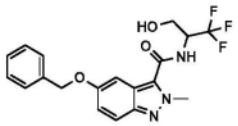
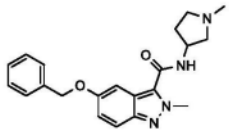
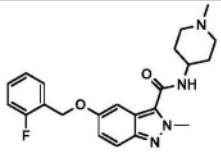
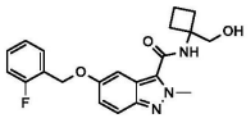
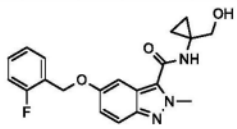
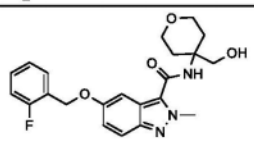
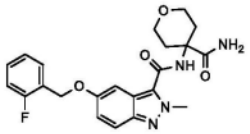
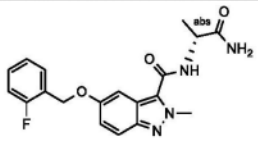
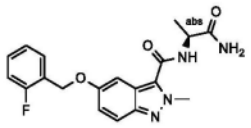
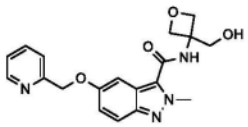
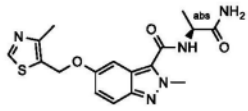
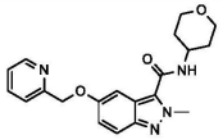
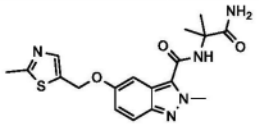
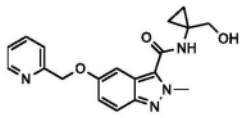
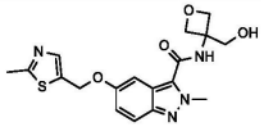
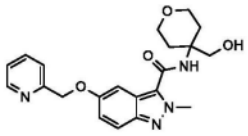
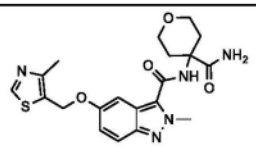
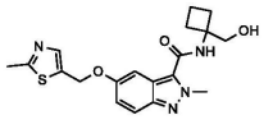
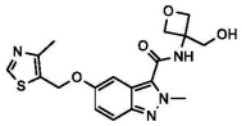
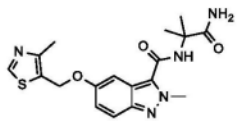
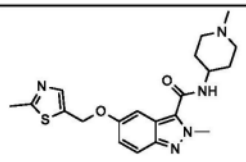
[1263]

Cpd 037	Cpd 038	Cpd 039
 Cpd 040	 Cpd 041	 Cpd 042
 Cpd 043	 Cpd 044	 Cpd 045
 Cpd 046	 Cpd 047	 Cpd 048
 Cpd 049	 Cpd 050	 Cpd 051
 Cpd 052	 Cpd 053	 Cpd 054
 Cpd 055	 Cpd 056	 Cpd 057
 Cpd 058	 Cpd 059	 Cpd 060
 Cpd 061	 Cpd 062	 Cpd 063

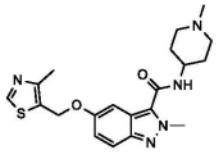
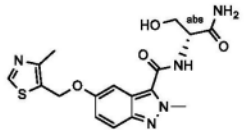
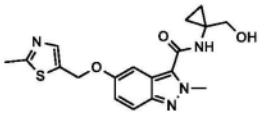
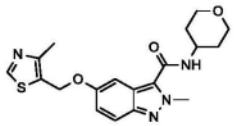
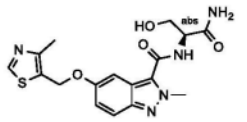
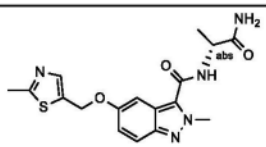
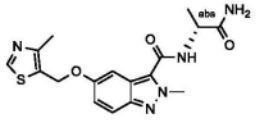
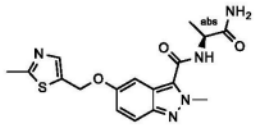
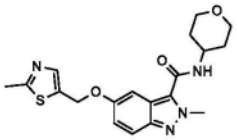
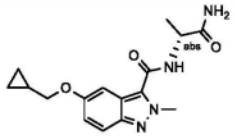
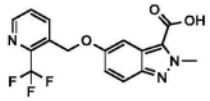
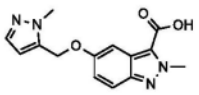
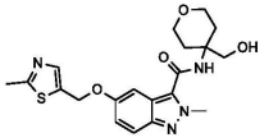
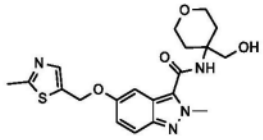
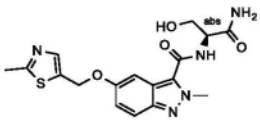
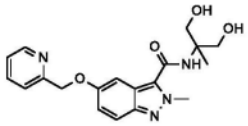
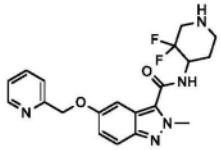
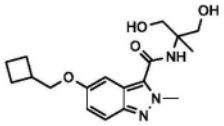
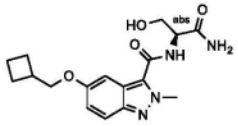
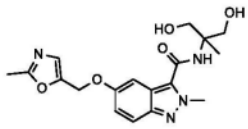
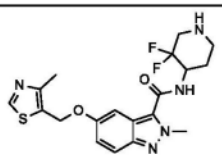
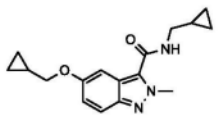
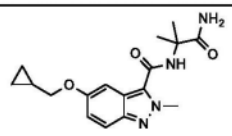
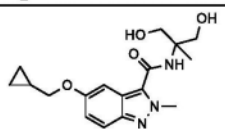
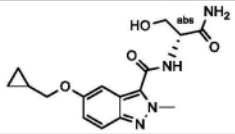
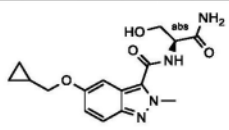
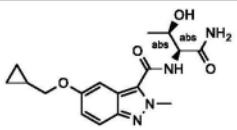
[1264]

 Cpd 064	 Cpd 065	 Cpd 066
 Cpd 067	 Cpd 068	 Cpd 069
 Cpd 070	 Cpd 071	 Cpd 072
 Cpd 073	 Cpd 074	 Cpd 075
 Cpd 076	 Cpd 077	 Cpd 078
 Cpd 079	 Cpd 080	 Cpd 081
 Cpd 082	 Cpd 083	 Cpd 084
 Cpd 085	 Cpd 086	 Cpd 087

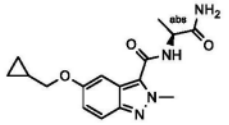
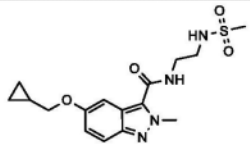
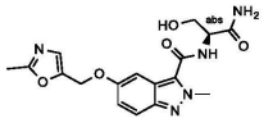
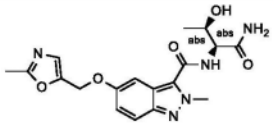
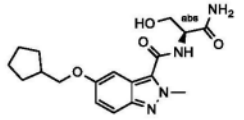
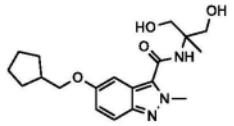
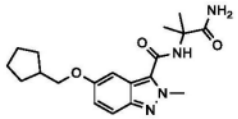
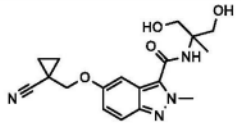
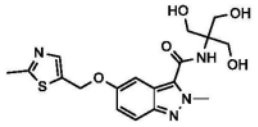
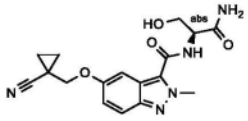
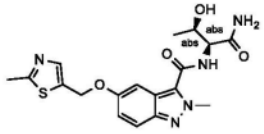
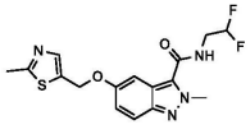
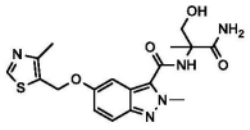
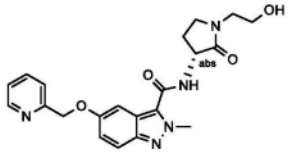
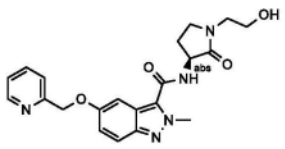
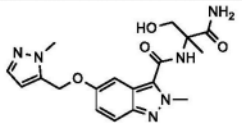
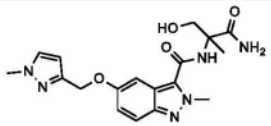
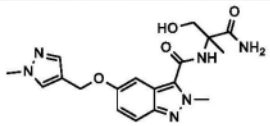
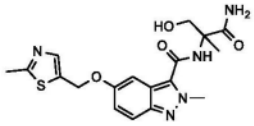
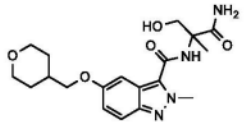
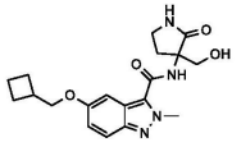
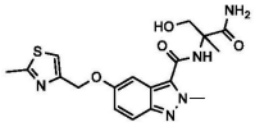
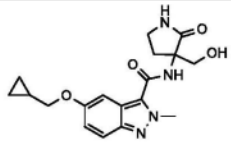
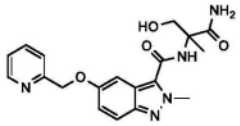
[1265]

 Cpd 088	 Cpd 089	 Cpd 090
 Cpd 091	 Cpd 092	 Cpd 093
 Cpd 094	 Cpd 095	 Cpd 096
 Cpd 097	 Cpd 098	 Cpd 099
 Cpd 100	 Cpd 101	 Cpd 102
 Cpd 103	 Cpd 104	 Cpd 105
 Cpd 106	 Cpd 107	 Cpd 108
 Cpd 109	 Cpd 110	 Cpd 111

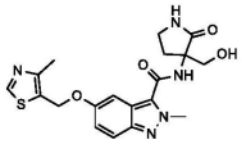
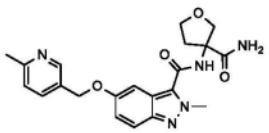
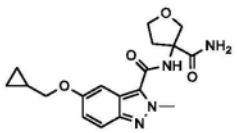
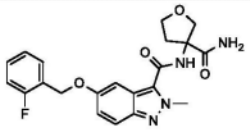
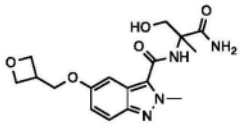
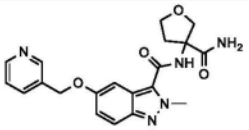
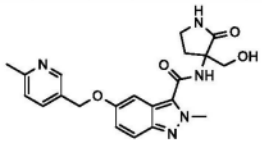
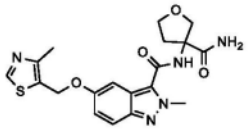
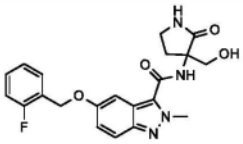
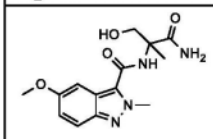
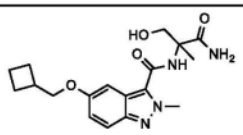
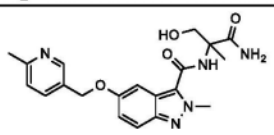
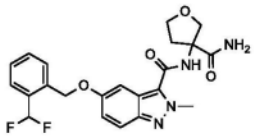
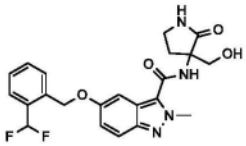
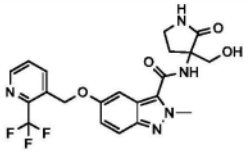
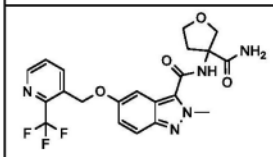
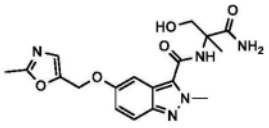
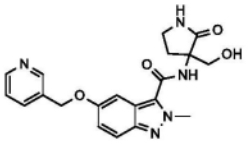
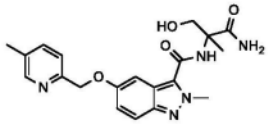
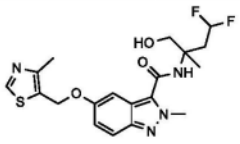
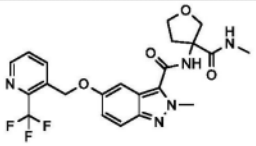
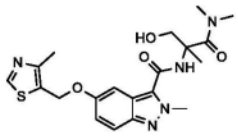
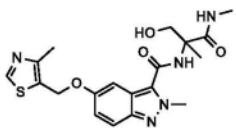
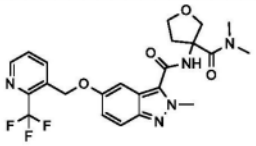
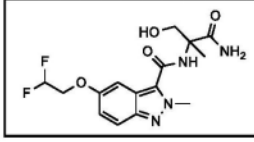
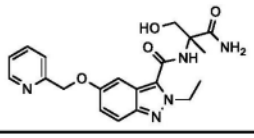
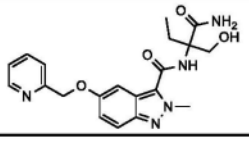
[1266]

 Cpd 112	 Cpd 113	 Cpd 114
 Cpd 115	 Cpd 116	 Cpd 117
 Cpd 118	 Cpd 119	 Cpd 120
 Cpd 121	 Cpd 122	 Cpd 123
 Cpd 124	 Cpd 125	 Cpd 126
 Cpd 127	 Cpd 128	 Cpd 129
 Cpd 130	 Cpd 131	 Cpd 132
 Cpd 133	 Cpd 134	 Cpd 135
		

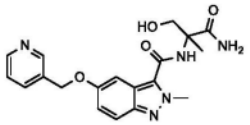
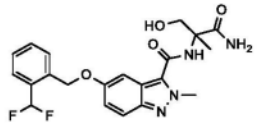
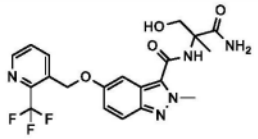
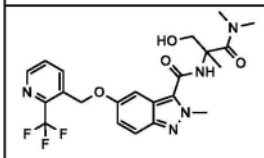
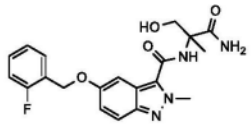
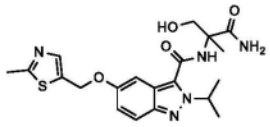
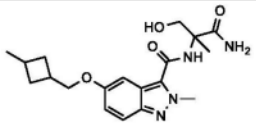
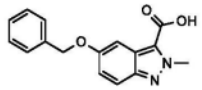
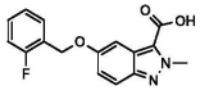
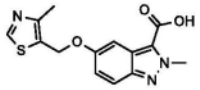
[1267]

Cpd 136	Cpd 137	Cpd 138
 Cpd 139	 Cpd 140	 Cpd 141
 Cpd 142	 Cpd 143	 Cpd 144
 Cpd 145	 Cpd 146	 Cpd 147
 Cpd 148	 Cpd 149	 Cpd 150
 Cpd 151	 Cpd 152	 Cpd 153
 Cpd 154	 Cpd 155	 Cpd 156
 Cpd 157	 Cpd 158	 Cpd 159
 Cpd 160	 Cpd 161	 Cpd 162

[1268]

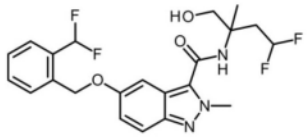
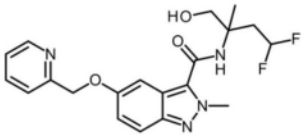
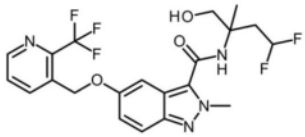
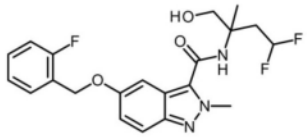
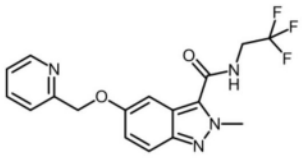
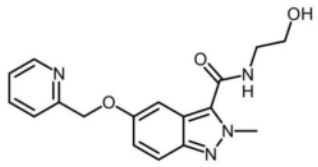
 Cpd 163	 Cpd 164	 Cpd 165
 Cpd 166	 Cpd 167	 Cpd 168
 Cpd 169	 Cpd 170	 Cpd 171
 Cpd 172	 Cpd 173	 Cpd 174
 Cpd 175	 Cpd 176	 Cpd 177
 Cpd 178	 Cpd 179	 Cpd 180
 Cpd 181	 Cpd 182	 Cpd 183
 Cpd 184	 Cpd 185	 Cpd 186
		

[1269]

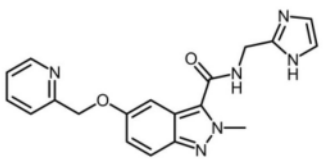
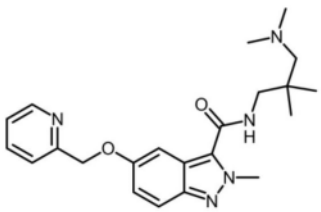
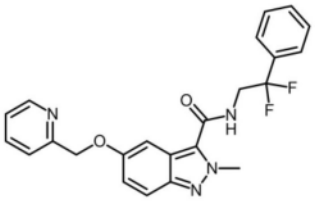
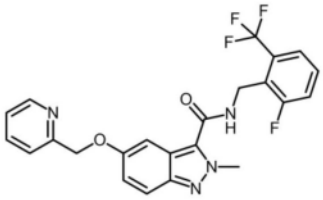
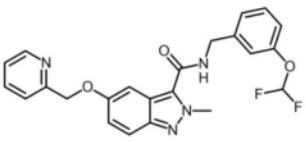
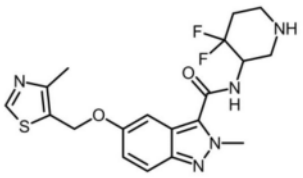
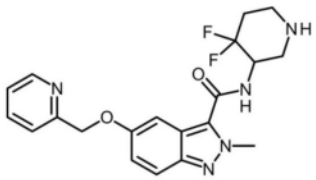
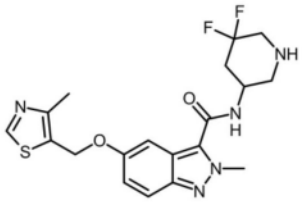
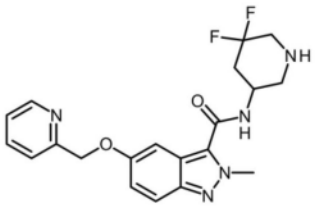
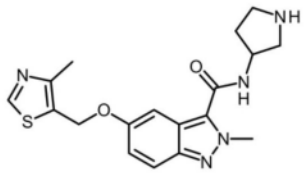
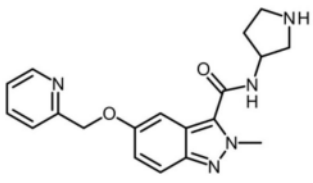
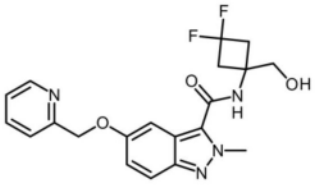
Cpd 187	Cpd 188	Cpd 189
 Cpd 190	 Cpd 191	 Cpd 192
 Cpd 193	 Cpd 194	 Cpd 195
 Cpd 196	 Cpd 197	 Cpd 198
 Cpd 199		

[1270] 表4:示例性化合物

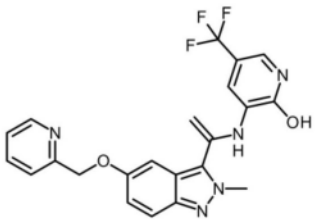
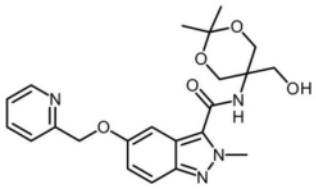
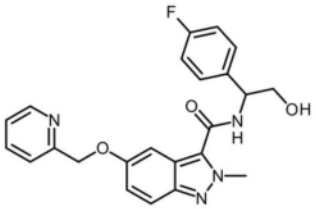
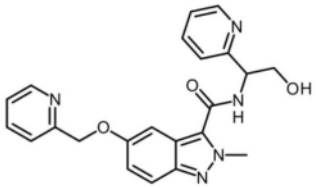
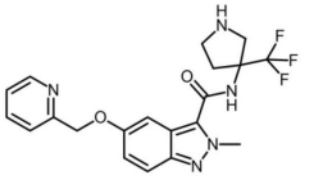
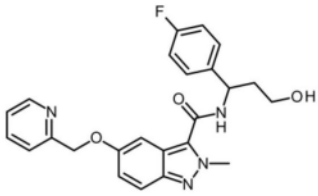
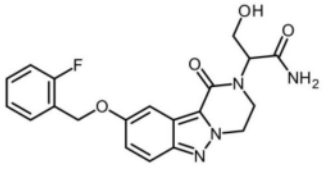
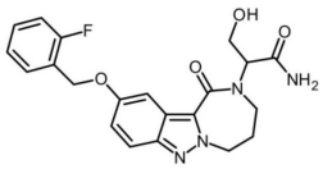
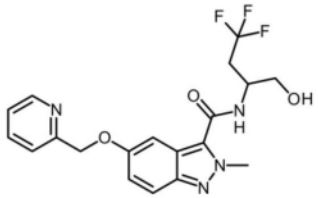
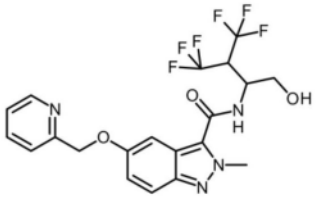
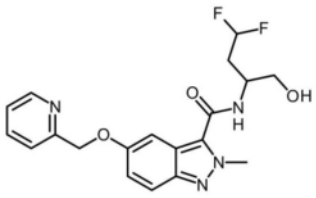
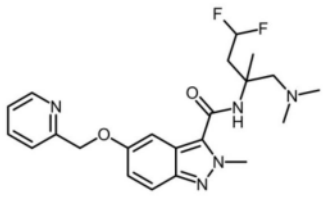
[1271]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 Cmd 200	 Cpd 201	 Cpd 202
 Cpd 203	 Cpd 204	 Cpd 205

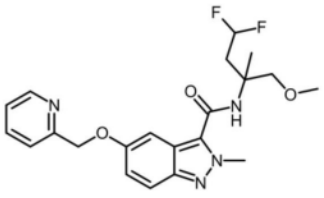
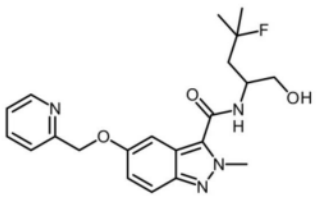
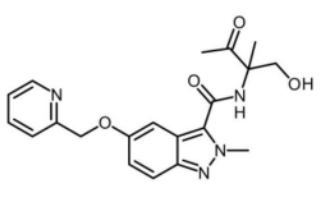
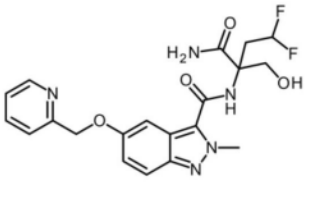
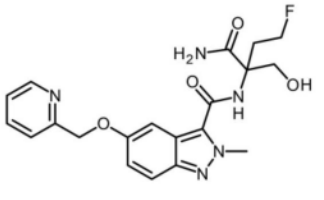
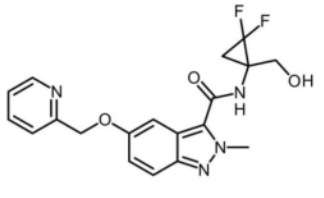
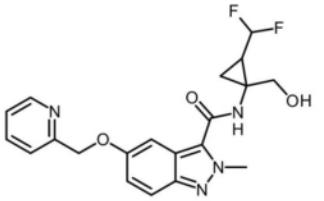
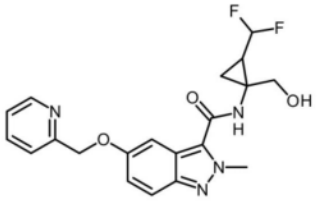
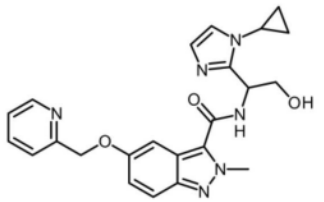
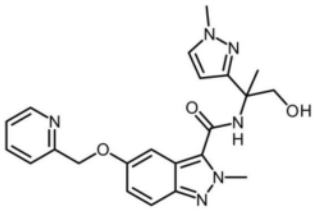
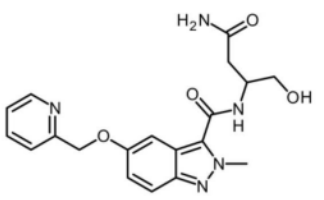
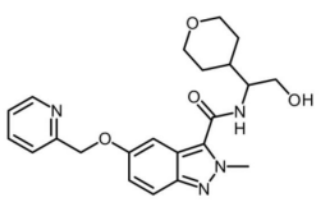
[1272]

 Cpd 206	 Cpd 207	 Cpd 208
 Cpd 209	 Cpd 210	 Cpd 211
 Cpd 212	 Cpd 213	 Cpd 214
 Cpd 215	 Cpd 216	 Cpd 217

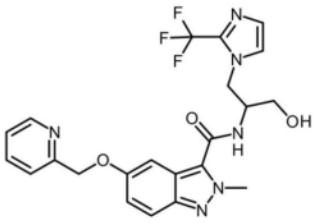
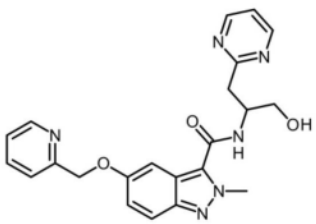
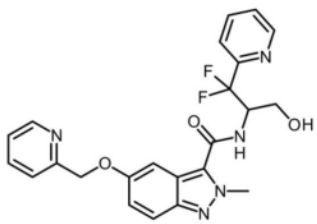
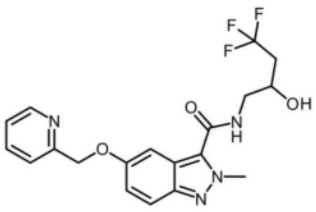
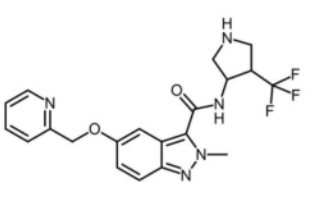
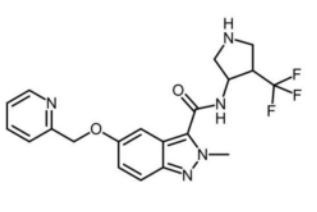
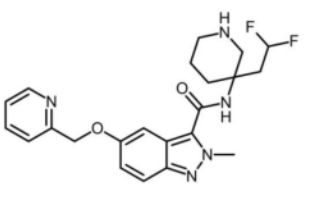
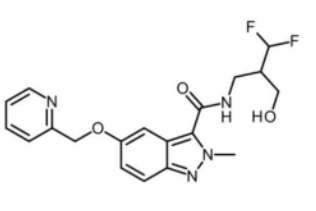
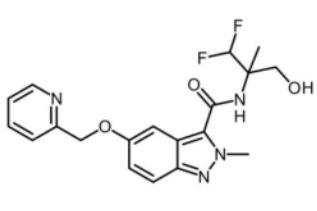
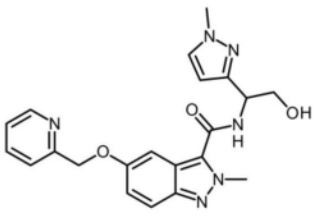
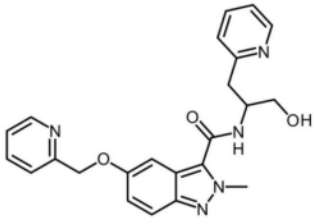
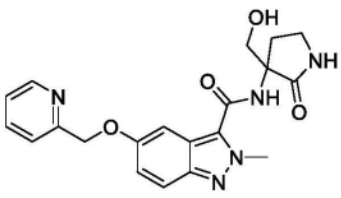
[1273]

 Cpd 218	 Cpd 219	 Cpd 220
 Cpd 221	 Cpd 222	 Cpd 223
 Cpd 224	 Cpd 225	 Cpd 226
 Cpd 227	 Cpd 228	 Cpd 229

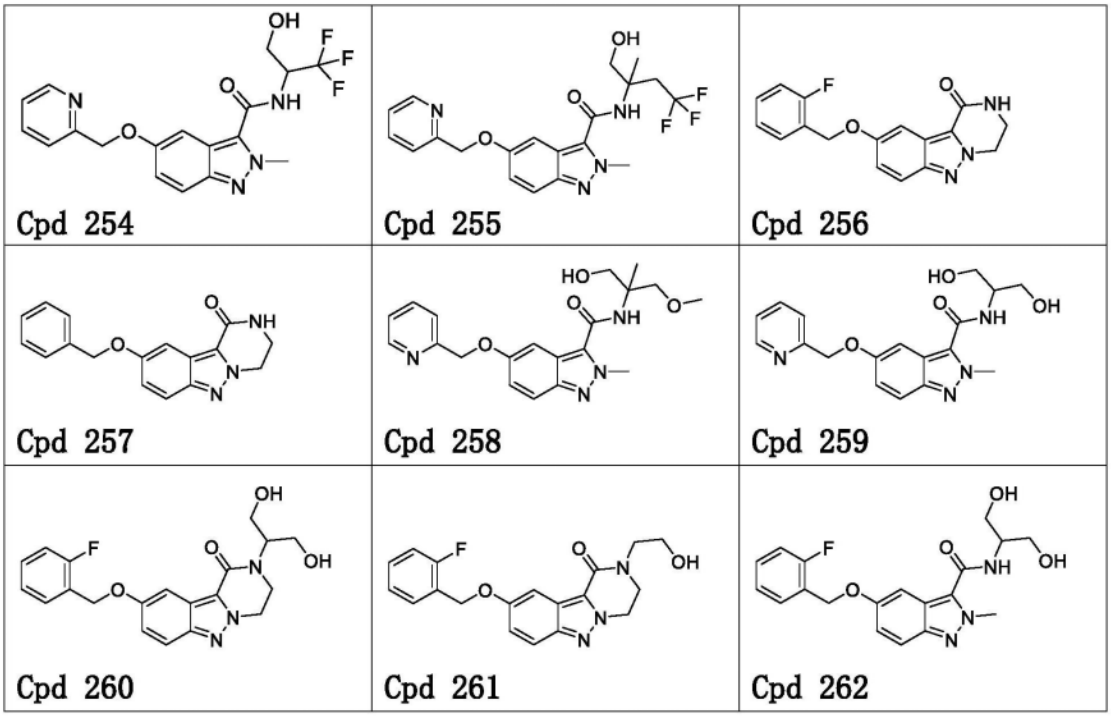
[1274]

 Cpd 230	 Cpd 231	 Cpd 232
 Cpd 233	 Cpd 234	 Cpd 235
 Cpd 236（反式异构体）	 Cpd 237（顺式异构体）	 Cpd 238
 Cpd 239	 Cpd 240	 Cpd 241

[1275]

 Cpd 242	 Cpd 243	 Cpd 244
 Cpd 245	 Cpd 246（反式异构体）	 Cpd 247（顺式异构体）
 Cpd 248	 Cpd 249	 Cpd 250
 Cpd 251	 Cpd 252	 Cpd 253

[1276]



[1277] 以下实施例是为了说明本发明的目的而提供的,决不应解释为限制本发明的范围。

[1278] A部分表示化合物的制备,而B部分表示药理学实施例。

[1279] A部分

[1280] 所有未明确描述的起始材料均为市售的(供应商的详细信息,例如ABCR、Apollo Scientific Combi-Blocks、Enamine、FluoroChem、MatrixScientific、Maybridge、Merck、TCI等可以在例如SciFinder®数据库中找到)或者其合成已经在专业文献中精确描述(例如,实验指南可以分别在Reaxys®数据库或SciFinder®数据库中找到)或者可以使用本领域技术人员已知的常规方法制备。

[1281] 必要时,反应在惰性气氛(主要是氩气和N_2)下进行。在通过类似方法进行的不同反应之间,试剂的当量数和所用溶剂的量以及反应温度和时间可能略有不同。后处理和纯化方法根据每种化合物的特征性质进行调整并且对于类似的方法可能略有不同。所制备的化合物的收率没有优化。

[1282] 表示“当量”(“eq.”或“eq”或“equiv.”)意指摩尔当量,“RT”或“rt”意指室温T(23±7℃),“M”表示以mol/l为单位的浓度,“sol.”意指溶液,“conc.”意指浓缩的。溶剂的混合比通常以体积/体积比表示。

[1283] 通过^{1}H-NMR光谱和/或质谱(MS,$[M+H]^+$和/或$[M-H]^-$的m/z)对所有示例性化合物和选择的中间产物进行关键的分析表征。在某些情况下,例如在反应期间可能形成区域异构体和/或非对映体,在一些情况下进行另外的分析,例如^{13}C NMR和NOE(核奥弗豪泽效应)NMR实验。

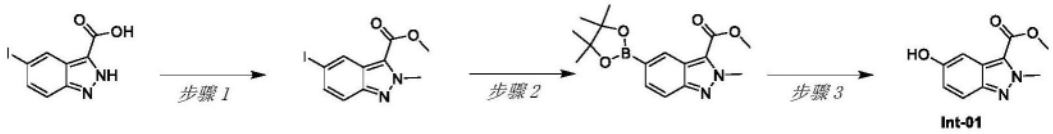
[1284] 使用的分析仪器是例如用于NMR分析的BRUKER 400MHz或BRUKER 500MHz机器(软件Topspin),另选地使用BRUKER AVANCE 300MHz和400Mhz。对于LC/MS分析,例如使用Agilent 1290infinity,Mass:6150SQD(ESI/APCI)或Agilent 1200SERIES,Mass:6130SQD

(ESI/APCI)(软件Chemistation)。分析型HPLC例如在Waters(软件Empower)、Agilent-1200-ELSD(软件Chemistation)或Agilent-1260(软件OpenLAB)上进行测量。分析型SFC例如在PIC solution(软件:SFC PICLAB ONLINE)、WATERS-X5(软件MASSLYNX)或WATERS-UPC2(Empower)上进行。

[1285] 制备型HPLC例如在Waters 2998(软件Empower)或YMC(软件K-Prep)上进行。制备型SFC例如在Waters,SFC-200(软件Chromscope或Super chrome)、Waters,SFC-80(Super chrome)或PIC,PIC-175(软件S10-100)上进行。

[1286] 如果已知,用绝对立体化学绘制并命名含有立体中心的示例性化合物的结构。在未知绝对立体化学的情况下,化合物可以是外消旋的、非对映体的混合物、未知立体化学的纯非对映体或未知立体化学的纯对映体。Dia 1和Dia 2意味着非对映体被分离,但立体化学未知。En 1和En 2意味着两种对映体被分离,但绝对构型未知。除非化合物的化学名指定了确切的立体化学,否则化合物代码后没有给出后缀意味着含有立体中心的化合物分别以外消旋混合物或非对映体混合物的形式获得。

[1287] 5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)的合成。

[1288] 

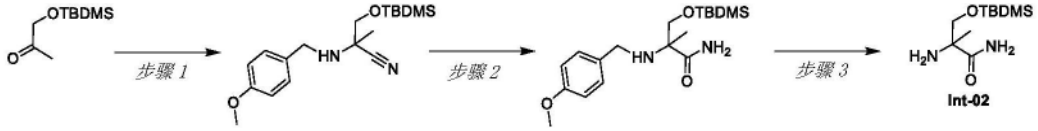
[1289] 步骤1:在室温下,向5-碘-1H-吲唑-3-甲酸(36g,0.12mol)在DMF(500ml)的搅拌溶液中添加K_2CO_3(86.38g,0.625mol),随后添加碘甲烷(23.5ml,0.375mol)。将反应混合物在80 0℃下搅拌4h。将反应混合物经硅藻土床过滤,用EtOAc(3x100)洗涤。将滤液倒入冰水中,所得水溶液用EtOAc(3x700ml)萃取。将合并的有机层用水(2x350ml)洗涤,随后用盐水(350ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗品。将粗品进行FCC纯化(使用硅胶100-200目,15%EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂),得到5-碘-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯。^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ[ppm]:8.41(s,1H),7.58-7.56(dd,1H),7.52-7.50(d,1H),4.48(s,3H),4.03(s,3H)。

[1290] 步骤2:在室温下,向5-碘-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(7.5g,0.023mol)在1,4-二噁烷(150ml)的搅拌溶液中添加Bis-pin(8.76g,0.0345mol),随后添加乙酸钾(6.77g,0.069mol)。将反应混合物用氮气脱气10分钟,然后添加Pd(dppf)C12.DCM加合物(0.56g,0.00069mol)并在110℃下加热16h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤。将合并的滤液浓缩,得到2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(7.5g),为棕色固体。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]:8.50(s,1H),7.72(s,2H),4.51(s,3H),4.05(s,3H),1.25(s,12H)。

[1291] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(7.5g,0.023mol)在丙酮(150ml)的搅拌溶液中滴加Oxone(14.13g,0.023mol)在水(150ml)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc(200ml)稀释。分离两层;将水层用EtOAc(200ml)萃取。将合并的有机层用水(150ml)洗涤,随后用盐水(150ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗品。将粗品通过FCC(使用硅胶100-200目,30%EA的己烷溶液作为洗脱剂)纯化,得到5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(2.6g,53%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:9.66(s,1H),

7.62-7.60(d,1H),7.16-7.15(d,1H),6.96-6.93(dd,1H),4.35(s,3H),3.93(s,3H)。

[1292] 2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int-02)的合成。

[1293] 

[1294] 步骤1:在室温下,向1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-丙-2-酮(25g,132.7mmol)在EtOH(250ml)的搅拌溶液中添加4-甲氧基苄胺(19.08ml,146mmol)。在室温下,将三甲基甲硅烷基氰化物(19.93ml,159.286mmol),随后氯化铵(2.13g,39.8mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩。将粗品在EtOAc和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品在FCC(使用100-200硅胶,用10%EtOAc-己烷洗脱)上纯化,得到3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙腈(25g,57%),为黄色液体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.25-7.23(d,2H),6.68-6.86(d,2H),3.72-3.68(m,6H),3.51-3.48(m,1H),1.36(s,3H),0.87(s,9H),0.06(s,6H)。

[1295] 步骤2:在室温下,向3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙腈(10g,29.9mmol)在DMSO(100ml)的搅拌溶液中添加碳酸钾(28.92g,209.243mmol)。在0℃下将过氧化氢(14.03ml,298.92mmol)滴加到反应物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭并用MTBE萃取。将有机部分经Na_2SO_4干燥并浓缩。将所得粗材料在FCC(使用100-200硅胶,用50%EtOAc-己烷洗脱)上纯化,得到3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙酰胺(3.4g,33%),为油状液体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.26-7.24(d,3H),7.06(s,1H),6.87-6.85(d,2H),3.72(s,3H),3.70-3.68(m,1H),3.58-3.56(m,1H),3.51-3.50(d,2H),2.04(m,1H),1.15(s,3H),0.85(s,9H),0.03(s,6H)。

[1296] 步骤3:在室温下,向-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氨基)-2-甲基-丙酰胺(3g,8.509mmol)在MeOH(60ml)的搅拌溶液中添加氢氧化钯(1.5g)。将反应混合物在室温下在H_2气球压力下搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用10%MeOH-DCM洗涤。将合并的滤液浓缩,得到2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int-02)(1.5g,76%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ[ppm]:7.25(s,1H),6.95(s,1H),3.77-3.74(d,1H),3.70-3.68(m,1H),3.27-3.24(d,1H),1.82(s,2H),1.04(s,3H),0.85(s,9H),0.02(s,6H)。

[1297] 5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Int-03)的合成。

[1298] 

[1299] 步骤1:在室温下,向5-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(2.5g,11.36mmol,1.0当量)在甲苯(100ml)的搅拌溶液中添加AlCl3(4.53g,34.09mmol,4当量),然后将反应混合物加热至110℃并持续2h。通过LCMS监测反应进程。将反应混合物在真空下蒸馏,得到粗品,将该粗品用冰水(10ml)稀释,然后搅拌10min,过滤,将沉淀的固体用乙醚洗涤,得到5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Int-03)(1.0g,47%,灰白色固体)。TLC系统:60%EtOAc/

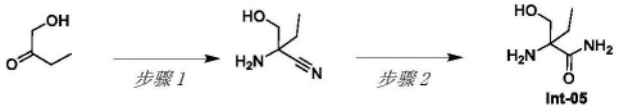
Pet醚;RF:0.1。

[1300] 5-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Int-04)的合成。

[1301] 

[1302] 步骤1:在室温下,向5-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(500mg,2.27mmol)在MeOH:THF(1:1;20mL)的搅拌溶液中添加NaOH(900mg,22.72mmol)的水(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物减压浓缩,用水(20mL)稀释,用1N HCl水溶液酸化至pH～1并搅拌30min。将沉淀的固体过滤并用水(10mL)洗涤,在真空下干燥,得到55-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Int-04)(350mg,粗品),为灰白色固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/pet醚;Rf:0.21。

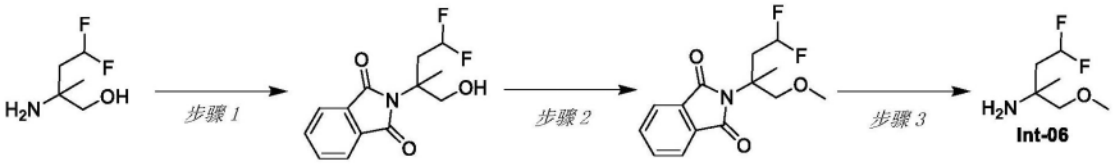
[1303] 2-氨基-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-05)的合成。

[1304] 

[1305] 步骤1:将氰化钠(4.45g,90.90mmol)、氯化铵(4.9g,90.90mmol)和氨溶液(7M的甲醇溶液,120mL)在甲醇(65ml)中的混合物在室温下搅拌并搅拌10min,然后添加1-羟基丁-2-酮(4.0g,45.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h并通过硅藻土床过滤,将硅藻土床用甲醇(50mL)洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩。向残余物中添加乙酸乙酯(80mL),并且将混合物过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物与二氯甲烷(2x50mL)共蒸馏,得到2-氨基-2-(羟甲基)丁腈(4.2g),为浅黄色残余物。TLC系统:100%乙酸乙酯;RF:0.3。

[1306] 步骤2:向2-氨基-2-(羟甲基)丁腈(2.0g,17.54mmol)在冷却至0℃的乙醇(20mL)的搅拌溶液中添加KOH(1.47g,26.31mmol),随后在0℃下滴加30%H_2O_2(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC监测反应进程,并且将反应混合物在真空下浓缩。将粗品用10%甲醇的二氯甲烷溶液(2x50ml)稀释,搅拌20分钟并过滤。将滤液减压浓缩,得到2-氨基-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-05)(1.8g),为粘稠的残余物。TLC系统:10%甲醇/二氯甲烷;RF:0.1。

[1307] 4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺盐酸盐(Int-06)的合成的合成。

[1308] 

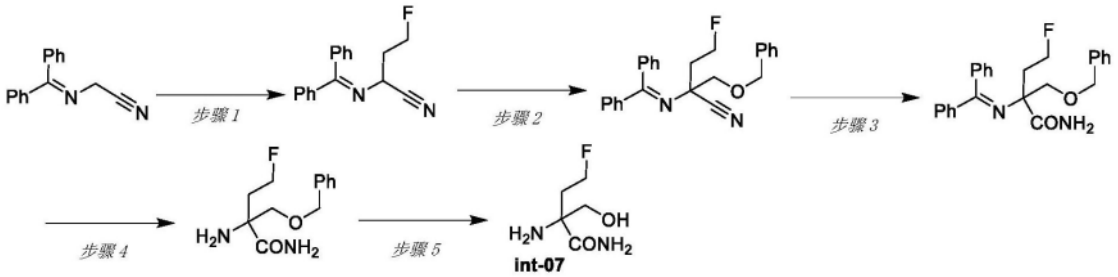
[1309] 步骤1:向2-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(2.5g,17.96mmol)在甲苯(25mL)的溶液中添加邻苯二甲酸酐(2.66g,17.96mmol)。将反应混合物在密封管中在120℃下搅拌24h。消耗后,将反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用25%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮,为浅黄色胶状物(2.0g,收率:41.34%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.79-7.84(m,2H),7.71-7.75(m,2H),6.06-6.37(dt,1H),4.03-4.12(m,2H),3.62(t,1H),2.87-3.00(m,1H),2.29-2.43(m,1H),1.66(s,3H)。

[1310] 步骤2:在0℃下,向2-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

(2.6g,9.657mmol)在DMF(26mL)的溶液中添加NaH(60％的矿物油溶液)(463.51mg,19.313mmol)、碘甲烷(1.194mL,19.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。消耗后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭并用EtOAc(2x40mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用25％EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮,为浅黄色胶状物(1.1g,收率:40.21％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.76-7.81(m,2H),7.67-7.72(m,2H),5.87-6.17(dt,1H),3.99(d,1H),3.79(d,2H),3.36(d,3H),2.77-2.90(m,1H),2.40-2.53(m,1H),1.82(s,3H)。

[1311] 步骤3:在0℃下,向2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.1g,3.883mmol)在IPA(22mL)和水(2.2mL)的溶液中添加$NaBH_4$(733.9mg,19.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物浓缩,并且将所得残余物用冷水(30mL)淬灭,用EtOAc(2X30mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用6N HCl(22mL)处理并加热至80℃并持续2h。将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x30mL)研磨。将固体过滤并在真空下干燥,得到4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺盐酸盐(int-06),为灰白色固体(650mg,收率:88.27％)。1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:8.40(s,3H),6.20-6.50(dt,1H),3.43(s,2H),3.33(s,3H),2.19-2.30(m,2H),1.29(s,3H)。

[1312] 2-氨基-4-氟-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-07)的合成。

[1313] 

[1314] 步骤1:在-78℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙腈(5g,22.699mmol)在THF(60mL)的溶液中添加2.5M n-BuLi的己烷溶液(13.61mL,34.049mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌15min。15min后,在0℃下添加1-氟-2-碘乙烷(3.949g,22.699mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(2x100mL)萃取,将合并的有机相用盐水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用15％EtOAc的pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到4-(羟甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯,为浅黄色胶状物(4.5g,74.44％)。

[1315] 步骤2:在-78℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟丁腈(3.2g,12.016mmol)在THF(25.0mL)的溶液中添加2.5M n-BuLi的己烷溶液(9.61mL,24.031mmol)。将反应混合物搅拌15min。15min后,在-78℃下将(氯甲氧基)甲基)苯(2.0mL,14.419mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌2h。完成后,将反应混合物用水(25mL)淬灭,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用15％EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((苄氧基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟丁腈,为浅黄色胶状物(1.5g,收率:32.30％)。

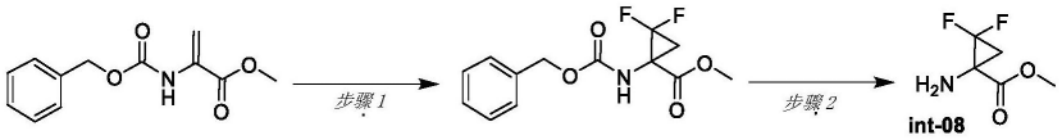
[1316] 步骤3:在0℃下,向2-((苄氧基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟丁腈

(3.3g,8.539mmol)在MeOH(50mL)和水(20mL)的溶液中添加LiOH一水合物(1.254g,29.886mmol)和H_2O_2(50重量%水溶液,稳定的)(4.3mL,17.078mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(5mL)稀释,用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用15%EtOAc的Pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((苄氧基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟丁酰胺,为浅黄色胶状物(1.6g,46.33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:9.78(s,1H),7.58(d,2H),7.37-7.24(m,12H),7.15-7.13(m,2H),4.60(m,1H),4.53-4.46(m,1H),4.43-4.38(m,2H),3.55(d,1H),3.43(d,1H),1.77-1.71(m,1H),1.61-1.50(m,1H).

[1317] 步骤4:在0℃下,向2-((苄氧基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-4-氟丁酰胺(2.8g,6.922mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加TFA(10.5mL,138.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物减压蒸发至干。将残余物通过硅胶FCC,使用10%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-氨基-2-((苄氧基)甲基)-4-氟丁酰胺,为棕色胶状液体(600mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δppm:7.36-7.24(m,5H),7.12(s,1H),4.59-4.41(m,3H),3.63(d,1H),3.27(d,1H),1.99-1.76(m,3H).

[1318] 步骤5:在室温下,向2-氨基-2-((苄氧基)甲基)-4-氟丁酰胺(300mg,1.242mmol)在EtOH(25.0mL)的溶液中添加10%钯/活性碳(264mg,2.484mmol)。将反应混合物在室温下在氢气球压力下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用MeOH(3x10mL)洗涤,将滤液在真空下蒸发,得到2-氨基-4-氟-2-(羟甲基)丁酰胺(Int-07),为白色固体(170mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.38-7.26(m,2H),7.13(s,1H),5.0(s,1H),4.61-4.41(m,2H),3.58-3.54(m,1H),2.01-1.94(m,1H),1.90(s,2H),1.87-1.76(m,1H)..

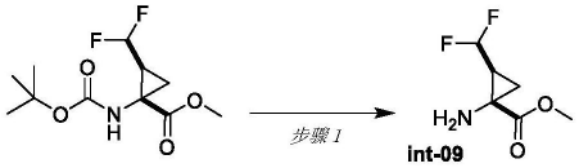
[1319] 1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(Int-08)的合成。

[1320] 

[1321] 步骤1:在室温下,向2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙烯酸甲酯(2.5g,10.627mmol)在甲苯(50mL)的溶液中添加NaF(44.61mg,1.063mmol)并加热至110℃。10min后,将2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸三甲基甲硅烷酯(5.236mL,26.56mmol)在甲苯(50mL)中的溶液在4h内滴加到RM中。将反应混合物在110℃下搅拌18h。完成后,将反应混合物冷却至0℃并用饱和Na_2CO_3溶液(70mL)淬灭,用EtOAc(2x70mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用15%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到1-(((苄氧基)羰基)氨基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯,为浅黄色液体(1.4g,收率:46.18%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm:7.32-7.38(m,5H),5.57(s,1H),5.14(s,2H),3.77(s,3H),2.66-2.71(m,1H),1.75-1.95(m,1H).

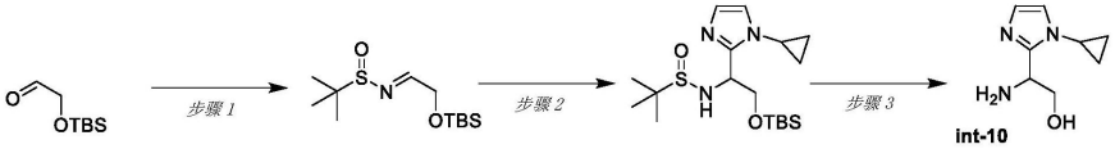
[1322] 步骤2:将1-(((苄氧基)羰基)氨基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯(1.4g,4.908mmol)和HBr的乙酸(33%)溶液(7.5mL)在室温下搅拌2h。消耗后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x30mL)研磨。将获得的固体过滤并在真空下干燥,得到1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(Int-08),为浅棕色固体(1.0g,收率:87.81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:9.15(s,2H),3.82(s,3H),2.69-2.78(m,1H),2.43-2.51(m,1H).

[1323] (顺式-1-氨基-2-(二氟甲基)环丙基)甲醇盐酸盐(Int-09)的合成。

[1324] 

[1325] 步骤1:在室温下,向(顺式-2-(二氟甲基)-1-(羟甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(880mg,3.318mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加4M HCl的二噁烷(5.0mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。消耗后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用乙醚(2x20mL)研磨。将残余物在真空下干燥,得到顺式-1-氨基-2-(二氟甲基)环丙基)甲醇盐酸盐(Int-09),为浅黄色胶状物(700mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:9.19(s,2H),6.00-5.70(dt,1H),3.70(s,3H),2.80-2.70(m,1H),2.23-2.18(m,1H),1.90-1.86(m,1H)。

[1326] 2-氨基-2-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇盐酸盐(Int-10)的合成。

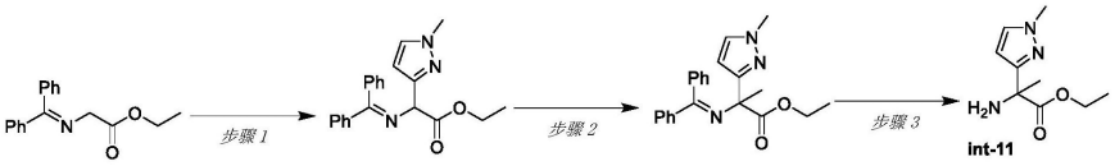
[1327] 

[1328] 步骤1:在N_2气氛下,在室温下,向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(2g,11.47mmol)在DCM(30mL)的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.53g,12.62mmol)和硫酸铜(II)(3.66g,22.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。完成后,将反应混合物过滤并用DCM(50mL)冲洗。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10%EtOAc的Pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到(E/Z)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为浅黄色胶状物(1.5g,收率:47.11%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.96(s,1H),4.44(s,2H),1.10(s,9H).0.82(s,9H).

[1329] 步骤2:在-78℃下,向1-环丙基-1H-咪唑(500mg,4.62mmol)在THF(22mL)的溶液中用nBuLi(5mL,2.5M)逐滴处理。将反应混合物在-78℃下搅拌2h。2h后,将(E)-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.54g,5.54mmol)在THF(2mL)中的溶液滴加到反应混合物中。将反应混合物搅拌1.5h。完成后,将反应混合物在0℃下用饱和NH_4Cl(25mL)淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并浓缩,得到化合物(1.5g,84%)。

[1330] 步骤3:在0℃下,向N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.3g,3.37mmol)在1,4-二噁烷(10mL)的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。消耗后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用DCM(2x5mL)研磨并在真空下干燥,得到2-氨基-2-(1-环丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇盐酸盐(Int-10),为棕色胶状物(800mg,88.71)。

[1331] 2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(Int-11)的合成。

[1332] 

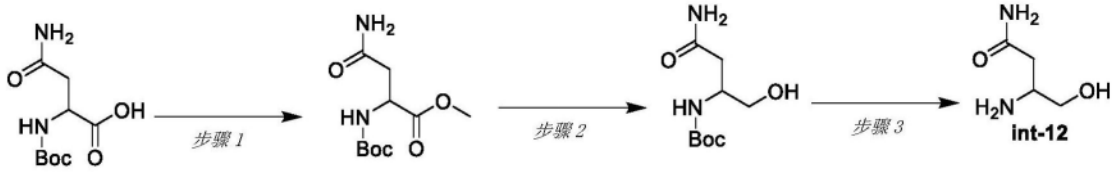
[1333] 步骤1:向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(5.0g,18.704mmol)、3-溴-1-甲基-

1H-吡唑(2.850mL,28.056mmol)在甲苯(50mL,置于100mL密封管中)的溶液中添加K_3PO_4(11.907g,56.113mmol)。将反应混合物用氩气脱气20min。在室温下添加Pd(t-Bu3P)2(955.87mg,1.870mmol)。将所得的反应混合物在100℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(100mL)稀释,用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用12%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯,为浅黄色胶状物(2.5g,收率:38.47%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.68-7.71(q,2H),7.42-7.44(m,3H),7.36-7.38(m,1H),7.30-7.33(m,3H),7.17-7.20(m,2H),6.45(d,1H),5.34(s,1H),4.15-4.19(m,2H),3.84(s,3H),1.22(t,3H).

[1334] 步骤2:在0℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(1.8g,5.181mmol)在DMF(20mL,置于在密封管中)的溶液中分批添加NaH(60%)(621mg,15.543mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。30min后,添加碘甲烷(1.613mL,25.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(50mL)淬灭,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用20%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯,为浅棕色胶状物(1.0g,收率:53.40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.48-7.52(m,3H),7.34-7.42(m,6H),6.34(d,2H),5.75(s,1H),3.63-3.75(m,5H),1.62(s,3H),1.00(t,3H).

[1335] 步骤3:在室温下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(1.6g,4.427mmol)在己烷(15mL)的溶液中添加1N HCl(水溶液)(30mL)。将反应混合物搅拌16h。完成后,将反应混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将水层用饱和$NaHCO_3$溶液(pH~0.8)碱化,用10%MeOH的DCM(3x30mL)溶液萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯,为棕色液体(630mg,72.24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.54(s,1H),6.18(s,1H),4.00-4.07(m,2H),3.99(s,3H),2.21(s,2H),1.50(s,3H),1.12(t,3H).

[1336] 3-氨基-4-羟基丁酰胺三氟乙酸(Int-12)的合成。

[1337] 

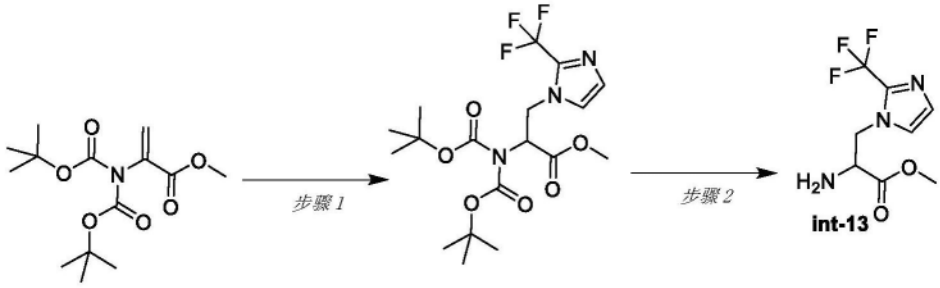
[1338] 步骤1:在-20℃下,向(叔丁氧基羰基)天冬酰胺(4.0g,17.22mmol)在THF(40mL)和MeOH(40mL)的溶液中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2M的己烷溶液)(17mL,34.44mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用乙醚(80mL)稀释,然后在高真空下蒸馏。将残余物通过硅胶FCC,使用10%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂来纯化,得到(4-氨基-1-羟基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为灰白色固体(1.4g,37%)。

[1339] 步骤2:向(叔丁氧基羰基)天冬酰胺甲酯(1.4g,5.68mmol)在MeOH(28mL)的溶液中添加$NaBH_4$(1g,28.4mmol)0℃。将反应混合物在室温下搅拌2h。完成后,将反应混合物用冷水(20mL)稀释,用20%MeOH的DCM(2×50mL)溶液萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用20%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂来纯化,得到(4-

氨基-1-羟基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为灰白色固体(900mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.19(brs,1H),6.78(brs,1H),6.45(d,1H),4.64(t,1H),3.68-3.73(m,1H),3.16-3.26(m,1H),3.31-3.36(m,1H),2.23-2.28(m,1H),2.12-2.18(m,1H),1.37(s,9H).

[1340] 步骤3:在0℃下,向(4-氨基-1-羟基-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,4.12mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加TFA(4.5mL)。将反应混合物混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物在高真空下浓缩,得到3-氨基-4-羟基丁酰胺三氟乙酸(Int-12).(1.0g)。

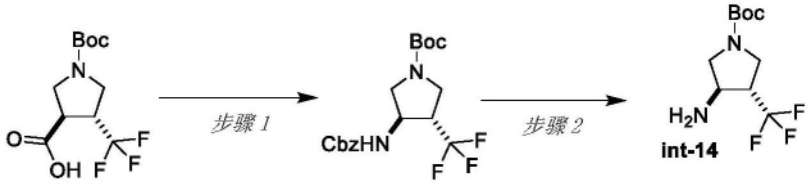
[1341] 2-氨基-3-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)丙酸甲酯盐酸盐(Int-13)的合成。

[1342] 

[1343] 步骤1:在0℃下,向2-(三氟甲基)-1H-咪唑(903mg,6.637mmol)在ACN(10mL)的溶液中添加Cs_2CO_3(6.491g,19.911mmol)。5min后,添加2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲酯(2g,6.637mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)丙酸甲酯,为浅黄色胶状物(400mg,收率:13.78%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.51(d,1H),7.10(d,1H),5.41-5.44(m,1H),4.71-4.76(m,1H),7.43(s,1H),4.54-4.61(m,1H),3.71(s,3H),1.39(s,9H).

[1344] 步骤2:在0℃下,将4M HCl在1,4-二噁烷(4.0mL)中的溶液添加到2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)丙酸甲酯(400mg,2.286mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌3h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用$NaHCO_3$水溶液(20mL)碱化,用EtOAc(2x20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用30%EtOAc的pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-氨基-3-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)丙酸甲酯,为浅黄色胶状物(100mg,收率:36.88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.48(d,1H),7.09(d,1H),4.31-4.36(m,1H),4.14-4.20(m,1H),3.67-3.72(m,1H),3.61(s,3H).

[1345] 反式-3-氨基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(Int-14)的合成。

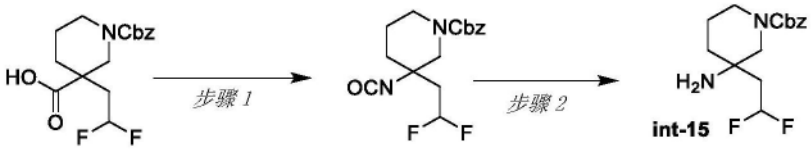
[1346] 

[1347] 步骤1:在室温下,向反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酸(3g,10.591mmol)在二甲苯(25mL)的溶液中滴加TEA(1.771mL,12.710mmol)和DPPA(2.505mL,11.651mmol)。将反应混合物加热至130℃并搅拌1h。1h后,将苯甲醇(1.211mL,11.651mmol)添加到反应混合物中并在130℃下搅拌3h。冷却至室温后,将反应混合物用1NNaOH溶液

(80.0mL)淬灭,用EtOAc(2x50mL)洗涤。将水层用柠檬酸水溶液(pH～5)洗涤酸化,用DCM(2x80mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用15%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到反式-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为黄色固体(2.2g,53.48%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.32-7.38(m,7H),5.10(s,3H),4.69(d,1H),4.35-4.40(m,1H),3.77-3.82(m,1H),3.49(s,2H),2.94(s,2H),1.45(s,9H).

[1348] 步骤2:向反式-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.4g,6.179mmol)在EtOAc(20mL)的溶液中添加10%Pd/C(1.315g,12.359mmol)。将反应混合物在室温下在氢气球压力下搅拌16h。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(2x100mL)洗涤,并且将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用45%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到反式-3-氨基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为无色液体(1.3g,82.74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:3.49-3.62(m,3H),3.26-3.31(m,2H),2.96(s,1H),2.85(s,1H),1.82-1.98(m,2H),1.39(s,9H).

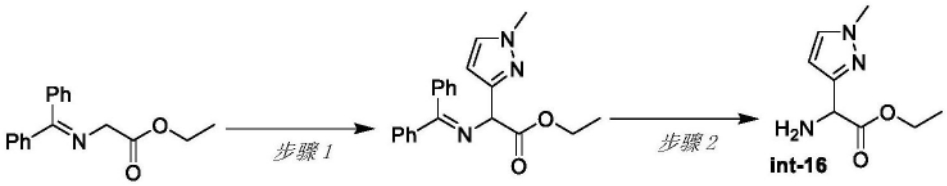
[1349] 3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(Int-15)的合成。

[1350] 

[1351] 步骤1:在室温下,向1-((苄氧基)羰基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-甲酸(2.0g,6.114mmol)在甲苯(20mL)的溶液中滴加TEA(1.704mL,12.228mmol)和DPPA(1.446mL,6.725mmol)。将反应混合物在100℃下加热2h。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯,为浅黄色液体(1.8g,90.78%)。

[1352] 步骤2:向3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(1.8g,5.550mmol)在1,4-二噁环(18mL)的溶液中添加6M HCl水溶液(18mL)。将反应混合物加热至45℃并持续16h。完成后,将反应混合物浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,用EtOAc(100mL)洗涤。将水层用1N NaOH溶液(50mL)碱化,用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(Int-15),为浅黄色液体(900mg,54.36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO d_6)δppm:7.37-7.30(m,5H),6.37-6.07(m,1H),5.06(s,2H),3.56(s,4H),3.38-3.16(m,3H),1.90-1.79(m,2H),1.65-1.55(m,4H),1.43-1.38(m,2H).

[1353] 2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(Int-16)的合成。

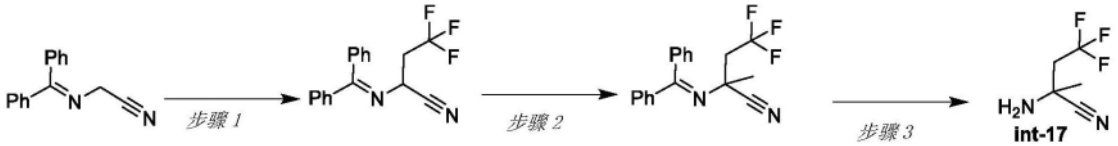
[1354] 

[1355] 步骤1:向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(5.0g,18.704mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2.850mL,28.056mmol)在甲苯(50mL,置于100mL密封管中)的溶液中添加K_3PO_4(11.907g,56.113mmol)。将反应混合物用氩气脱气20min。在室温下添加Pd(t-$Bu_3P)_2$

(955.87mg,1.870mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(100mL)稀释,用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用12%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯,为浅黄色胶状物(2.5g,38.47%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.68-7.71(q,2H),7.42-7.44(m,3H),7.36-7.38(m,1H),7.30-7.33(m,3H),7.17-7.20(m,2H),6.45(d,1H),5.34(s,1H),4.15-4.19(m,2H),3.84(s,3H),1.22(t,3H).

[1356] 步骤2:在室温下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(2.4g,6.908mmol,1.0当量)在己烷(10mL)的溶液中添加1N HCl(水溶液)(25mL)。将反应混合物搅拌16h。完成后,将反应混合物用EtOAc(2x30mL)萃取。将水层用饱和$NaHCO_3$溶液(pH~0.8)碱化,用10%MeOH的DCM(3x50mL)溶液萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到2-氨基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯,为棕色液体(900mg,71.11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.57(d,1H),6.15(d,1H),4.43(s,1H),4.11-4.01(m,2H),3.70(s,3H),2.07(s,2H),1.14(t,3H).

[1357] 2-氨基-4,4,4-三氟-2-甲基丁腈氯化氢(Int-17)的合成。

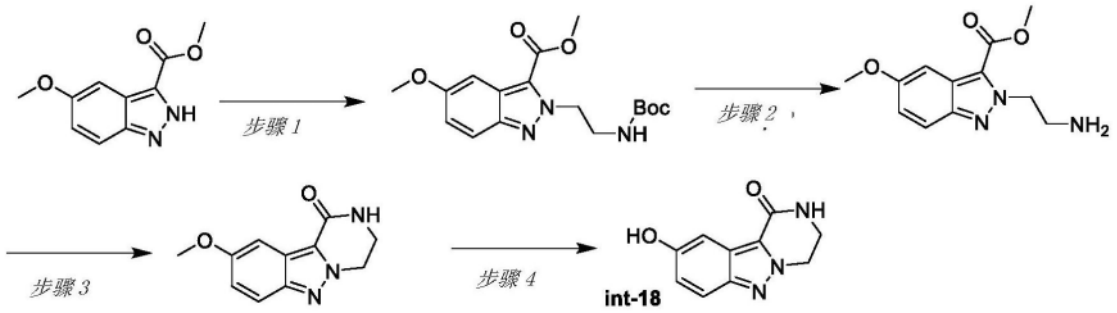
[1358] 

[1359] 步骤1:在0℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙腈(10g,45.399mmol)在DMF(100mL)的溶液中添加叔丁醇钾(5.604g,49.939mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min。10min后,在0℃下添加1,1,1-三氟-2-碘乙烷(4.922mL,49.939mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物用冰水(100mL)淬灭,用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用1%EtOAc的pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4,4-三氟丁腈,为浅黄色胶状物(5g,36.43%)。

[1360] 步骤2:在-78℃下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4,4-三氟丁腈(5.0g,16.54mmol)在THF(150mL)的溶液中添加n-BuLi(1.6M的己烷溶液)(12mL,19.848mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌15min。15min后,在-78℃下添加碘甲烷(10.22mL,19.84mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4h。完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(2x50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用5%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4,4-三氟-2-甲基丁腈,为浅黄色胶状物(2.0g,38.23%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.59(d,2H),7.51-7.54(m,3H),7.40-7.47(m,2H),7.31-7.37(m,3H),2.94(bs,1H),2.92(bs,1H),1.77(s,3H).

[1361] 步骤3:在室温下,向2-((二苯基亚甲基)氨基)-4,4-二氟丁腈(2.0g,6.323mmol)在THF(100mL)和水(3.0mL)的溶液中添加4N HCl的二噁烷(2.0mL)溶液。将反应混合物搅拌6h。完成后,将反应混合物浓缩,用正戊烷处理并减压干燥,得到2-氨基-4,4,4-三氟-2-甲基丁腈盐酸盐(Int-17),为棕色固体(900mg,93.58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:9.64(bs,2H),3.25-3.33(m,2H),1.82(s,3H)。

[1362] 9-羟基-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-1(2H)-酮(Int-18)的合成。

[1363] 

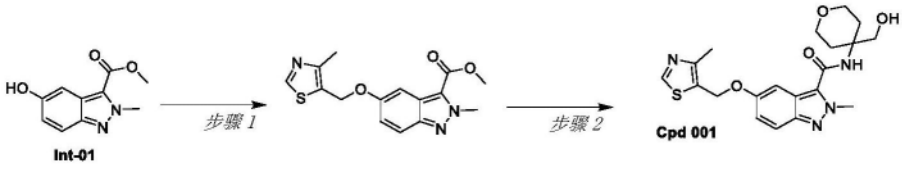
[1364] 步骤1:在室温下,向5-甲氧基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.3g,6.305mmol)在DMF(10.0mL)的溶液中添加(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.119mg,9.457mmol)和碳酸铯(6.162mg,18.914mmol)。将反应混合物搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(2x20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用20%至40%EtOAc的pet醚溶液的梯度来纯化,得到2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-甲氧基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯,为灰白色固体(所需产物)(700mg,31.78%)。

[1365] 步骤2:在0℃下,向2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-甲氧基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(600mg,1.717mmol)在DCM(10.0mL)的溶液中添加TFA(1.3mL,17.173mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用正戊烷(30mL)研磨,得到2-(2-氨基乙基)-5-甲氧基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯,为浅黄色固体(TFA盐)(400mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.60(d,1H),7.19(d,1H),7.09-7.12(dd,1H),5.22(s,2H),4.06(s,3H),3.97(t,4H),3.73(s,3H).

[1366] 步骤3:在室温下,向2-(2-氨基乙基)-5-甲氧基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(400mg,1.605mmol)在MeOH(10.0mL)的溶液中添加碳酸铯(2.091mg,6.419mmol,4当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将挥发物减压除去。将残余物用水(15mL)稀释,用EtOAc(3x15mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用正戊烷(15mL)研磨并干燥,得到9-甲氧基-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]-吲唑-1(2H)-酮,为灰白色固体化合物(320mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:8.19(s,1H),7.66(d,1H),7.23(d,1H),7.00(dd,1H),4.57(t,2H),3.84(s,3H),3.66-3.71(m,2H).

[1367] 步骤4:在0℃下,向9-甲氧基-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]-吲唑-1(2H)-酮(350mg,4.803mmol)在DCM(10.0mL)的溶液中添加BBr_3(1M的DCM溶液)(6.44mL,6.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h。完成后,将溶剂减压蒸发。在0℃下,将残余物用饱和碳酸氢钠(pH~9)淬灭。将沉淀的通过过滤收集并干燥。将残余物用正戊烷研磨并干燥,得到9-羟基-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-1(2H)-酮(Int-18),为灰白色固体(260mg,79.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:9.54(s,1H),8.07(s,1H),7.59(d,1H),7.18(d,1H),6.91-6.94(dd,1H),4.54(t,2H),3.66-3.69(m,2H).

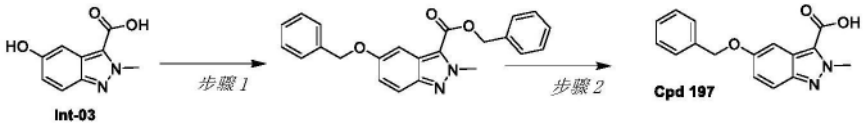
[1368] N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 001)的合成(Mitsunobu)。

[1369] 

[1370] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(0.30g,1.45mmol,1.0当量)和(4-甲基噻唑-5-基)甲醇(1.25g,2.18mmol,1.5当量)在0℃的THF(50ml)的搅拌溶液中滴加ADDP(0.73g,2.90mmol,2.0当量)和PBu3(0.73ml,2.90mmol,2.0当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用冰水稀释并用EtOAc(3x30ml)萃取。将合并的有机层用冰水(50ml)、盐水溶液(50ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(0.33g,粗品)。TLC系统:60%EtOAc/Pet醚;RF:0.4。

[1371] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(0.30g,0.94mmol,1.0当量)和(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇(0.184g,1.13mmol,1.2当量)在室温的THF(100ml)的搅拌溶液中添加Et3N(0.27ml,1.88mmol,2.0当量)和1,3,4,6,7,8-六氢-2H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶(0.261g,1.88mmol,2.0当量)。然后将反应混合物加热至80℃并搅拌18h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用冰水稀释并用EtOAc(3x30ml)萃取。将合并的有机层用冰水(50ml)、盐水溶液(25ml)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗品,将该粗品通过制备型HPLC纯化来纯化,得到N-[4-(羟甲基)氧杂环己烷-4-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 001)。(30mg,1.4%,3步)。TLC系统:100%EtOAc;RF:0.2。

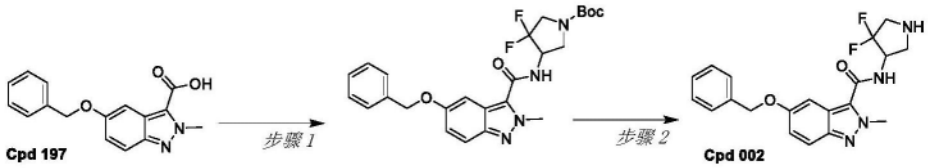
[1372] 5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 197)的合成。

[1373] 

[1374] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Int-03)(800mg,4.166mmol,1当量)在DMF(20mL)的搅拌溶液中添加Cs2CO3(4g,12.498mmol,3当量)和(溴甲基)苯(0.98mL,8.333mmol,2当量)。将反应混合物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水(50mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。将残余物通过FCC,使用洗脱剂30%EtOAc-Pet醚来纯化,得到5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸苄酯(650mg,43%;浅黄色固体)。TLC系统:30%EtOAc-Pet醚;Rf:0.34。

[1375] 步骤2:在室温下,向5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸苄酯(650mg,1.747mmol,1当量)在MeOH-THF-H2O(1:1:1)(15mL)的搅拌溶液中添加NaOH(279mg,6.989mmol,4当量)。将反应混合物加热至50℃并在50℃下搅拌1h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物冷却至室温并且将溶剂蒸发。将残余物用水(20mL)稀释,用1N HCl水溶液(5mL)酸化至PH~1并搅拌5min。将沉淀的固体过滤并用水(10mL)洗涤,干燥,得到5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 197)(450mg,91%浅黄色固体)。TLC系统:5%MeOH-CH2Cl2;Rf:0.24。

[1376] 5-(苄氧基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 002)的合成。

[1377] 

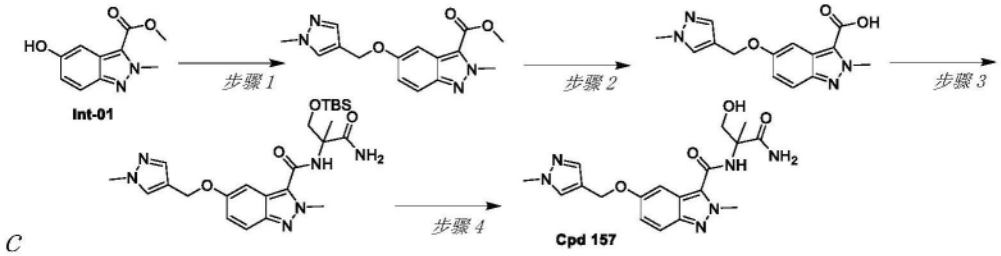
[1378] 步骤1:在室温下,向5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 197)(450mg,1.595mmol,1当量)在DMF(10mL)的搅拌溶液中添加HATU(909mg,2.393mmol,1.5当量)、DIPEA(0.7mL,3.989mmol,2.5当量)和4-氨基-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(531mg,2.393mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用EtOAc(350mL)稀释。将有机层用水(4x100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将该残余物在正己烷中研磨并过滤,得到4-(5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,粗品;灰白色固体。TLC系统:80%EtOAc-Pet醚;Rf:0.46。

[1379] 步骤2:在0℃下,向4-(5-(苄氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.131mmol,1当量)在DCM(10ml)的搅拌溶液中添加TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物浓缩并用EtOAc(350mL)稀释。将有机层用饱和NaHCO3(2x50mL)、水(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将该残余物用乙醚(10mL)研磨,得到5-(苄氧基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 002)(270mg,2步44%;灰白色固体)。TLC系统:5%MeOH-DCM;Rf:0.12。

[1380] 对Cpd 002的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 002-En1和Cpd 002-En2。

[1381] 以与Cpd 002-En1和Cpd 002-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 003-En1、Cpd 003-En2、Cpd 128-En1、Cpd 128-En2、Cpd 132-En1、Cpd 132-En2、Cpd 246-En1、Cpd 246-En2。

[1382] 3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 156)的合成(Mitsunobu)。

[1383] 

[1384] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(400mg,1.939mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(0.244ml,2.522mmol)在THF(20ml)的搅拌溶液中添加ADDP(978.42mg,3.878mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。在0℃下,将三丁基膦(0.957ml,3.878mmol)的THF(2ml)溶液滴加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗品通过FCC(使用100-200目硅胶,用30%EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到2-甲基-5-((1-甲

基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(450mg,77%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:7.81(s,1H),7.68-7.66(d,1H),7.52(s,1H),7.34(s,1H),7.03-7.01(m,1H),5.01(s,2H),4.37(s,3H),3.97(s,3H),3.78(s,3H),1.98(bs,1H).

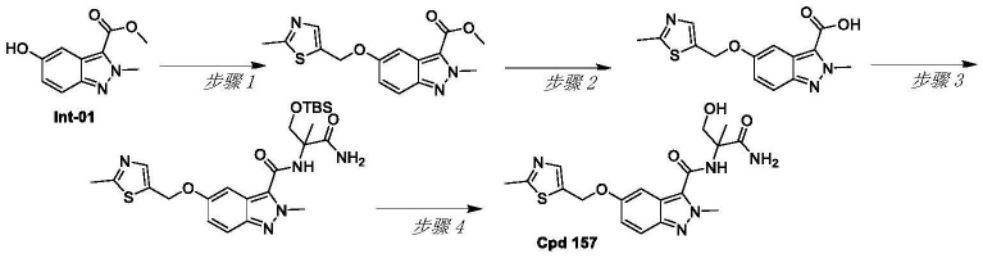
[1385] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸酯(450mg,1.498mmol)在THF:MeOH:H2O(12ml,1:1:1)的搅拌溶液中添加LiOH.H2O(157.33mg,3.746mmol)。将反应混合物浓缩并用NaHSO4饱和溶液酸化,直到PH<7。将固体过滤并用乙醚洗涤,得到2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(370mg,64%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:13.45(s,1H),7.66-7.64(d,1H),7.39(s,1H),7.04-7.01(m,1H),6.31(s,2H),4.36(s,3H),3.83(s,3H).

[1386] 步骤3:在室温下,向2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(370mg,1.292mmol)在DMF(4ml)的搅拌溶液中添加HATU(638.65mg,1.680mmol),随后添加DIPEA(0.677ml,3.876mmol)。将反应混合物搅拌15min。在室温下,将2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int-02)(390.44mg,1.680mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭,用EtOAc萃取。将有机部分经Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗品通过FCC(用80%EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-氨基甲酰基-1-甲基-乙基]-酰胺(400mg,62%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:8.03(s,1H),7.68-7.63(m,3H),7.53(s,1H),7.40(s,1H),7.04-7.02(d,1H),6.35(s,1H),5.03-4.95(m,2H),4.30(s,4H),4.04-4.01(m,1H),3.77(s,3H),1.57(s,3H),0.875(s,3H),0.77(s,9H),-0.012-0.06(d,6H).

[1387] 步骤4:在0℃下,向N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(200mg,0.464mmol)在DCM(3ml)的搅拌溶液中添加TFA(2ml)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用乙醚研磨。将粗品通过PREP SFC纯化,得到3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 156)(50mg,32%),为灰白色固体。

[1388] 以与Cpd 156所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 151-En1、Cpd 151-En2、Cpd 154-En1、Cpd 154-En2、Cpd 155-En1、Cpd 155-En2。

[1389] 3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 157)的合成。

[1390] 

[1391] 步骤1:在室温下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(300mg,1.455mmol)在DMF(8ml)的搅拌溶液中添加碳酸钾(503mg,3.637mmol)。将反应混合物在室

温下搅拌15分钟。将5-(溴甲基)-2-甲基噻唑(313mg,1.746mmol)的DMF(2ml)溶液添加到反应混合物中并在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗品通过FCC(用60%EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到2-甲基-5-((2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(150mg,32%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:7.75(s,1H),7.71-7.69(d,1H),7.38(s,1H),7.07-7.04(d,1H),5.38(s,2H),4.38(s,3H),3.97(s,3H),2.64(s,3H).

[1392] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(150mg,0.473mmol)在THF:H2O:MeOH(12ml,1:1:1)的搅拌溶液中添加$LiOH.H_2O$(50mg,1.182mmol))。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和硫酸氢钠淬灭,直到pH<7。将所得固体过滤并用己烷:乙醚(10ml,9:1)洗涤,得到甲基2-甲基-5-((2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(150mg),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:7.71(s,1H),7.68-7.65(d,1H),7.38(s,1H),7.04-7.02(d,1H),5.34(s,2H),4.37(s,3H),2.63(s,3H).

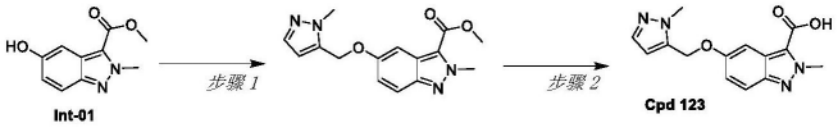
[1393] 步骤3:在室温下,向甲基2-甲基-5-((2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(150mg,0.495mmol)在DMF(5ml)的搅拌溶液中添加HATU(226mg,0.594mmol),随后添加DIPEA(0.246ml,1.485mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟。在室温下,将2-氨基-3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-甲基-丙酰胺(Int-02)(138mg,0.593mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水淬灭。将固体过滤并用己烷:乙醚(10ml,9:1)洗涤,得到N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(190mg,74%),为灰白色固体。1H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:8.00(s,1H),7.74(s,1H),7.67-7.62(m,2H),7.53(s,1H),7.39(s,1H),7.07-7.05(m,1H),5.31-5.30(m,2H),4.30-4.26(m,4H),4.03-4.01(m,1H),2.66-2.63(m,3H),1.57(s,3H),0.77(s,9H),-0.006(s,3H),-0.0585(s,3H).

[1394] 步骤4:在0℃下,向N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(190mg,0.367mmol)在DCM(5ml)的搅拌溶液中添加TFA(2ml)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物浓缩。将粗品通过制备型HPLC(反相)纯化,得到-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 157)(100mg,67%)。

[1395] 对Cpd 157的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 157-En1和Cpd 157-En2。

[1396] 以与Cpd 157-En1和Cpd 157-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 158-En1、Cpd 158-En2、Cpd 160-En1、Cpd 160-En2、Cpd 162-En1、Cpd 162-En2、Cpd 167-En1、Cpd 167-En2、Cpd 179-En1、Cpd 179-En2、Cpd 181-En1、Cpd 181-En2、Cpd 196。

[1397] 2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd123)的合成(Mitsunobu)。

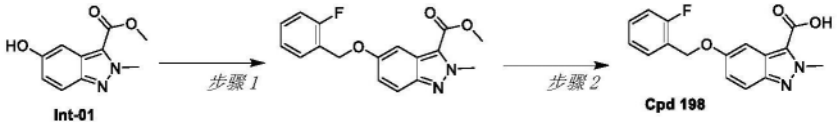
[1398] 

[1399] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(400mg,1.939mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(283mg,2.522mmol)在THF(20ml)的搅拌溶液中添加ADDP(978.42mg,3.878mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min。在0℃下滴加三丁基膦(0.957ml,3.878mmol)的THF(2ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机部分用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗品通过FCC(使用100-200目硅胶,用30%EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(450mg,77%),为灰白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]:7.72-7.69(d,1H),7.41-7.39(d,1H),7.10-7.08(d,1H),6.41(s,1H),4.38(s,3H),3.98(s,3H),3.85(s,3H),1.62-1.64(m,1H),2.42(s,3H).

[1400] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(3)(450mg,1.498mmol)在THF:H2O:MeOH(12ml,1:1:1)的搅拌溶液中添加$LiOH.H_2O$(158mg,3.746mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩并用饱和硫酸氢钠淬灭,直到pH<7。将固体过滤并用已烷:乙醚(10ml,9:1)洗涤,得到2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 123)(370mg,86%),为灰白色固体。

[1401] 以与Cpd 123所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 122、Cpd 199。

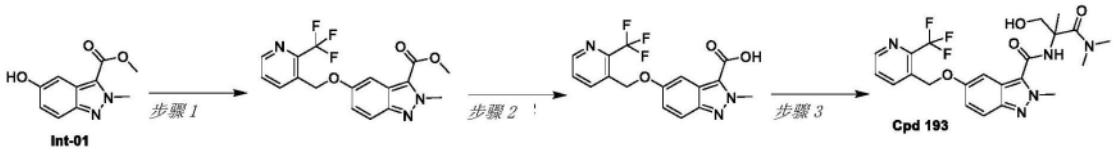
[1402] 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 198)的合成。

[1403] 

[1404] 步骤1:向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(2.0g,9.708mmol)在MeCN(40mL)的搅拌溶液中添加Cs2CO3(12.5g,38.832mmol),随后在室温下添加甲磺酸2-氟苄酯(2.9g,14.563mmol)。将反应混合物加热至80℃并在80℃下搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物经硅藻土床过滤,并且将硅藻土床用乙酸乙酯(2x30mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品通过硅胶(100-200目)柱色谱法,使用15%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(2.0g,47%),为浅黄色胶状物。TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.7。

[1405] 步骤2:在室温下,向5-((2-氟苄基)氧基)-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(2.0g,6.369mmol)在MeOH:THF:H2O(1:1:0.5,75mL)的搅拌溶液中添加NaOH(1.0g,25.477mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用1N HCl水溶液酸化至pH～2,并搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,得到55-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd198)(1.5g,60%),为浅黄色固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.1。

[1406] 3-羟基-N,N,2-三甲基-2-[(2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]丙酰胺(Cpd 193)的合成(Mitsunobu)。

[1407] 

[1408] 步骤1:在0℃下,将ADDP(1.76mg,6.99mmol)和TBP(1.70mL,6.99mmol)添加到5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(900mg,4.36mmol)和(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇在THF(20mL)的搅拌溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x80mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.4g,88%),为无色液体。粗品不经纯化即用于下一步骤。TLC系统:20%甲醇/二氯甲烷,RF:0.8。

[1409] 步骤2:将2N NaOH水溶液(3mL)添加到2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.4g,3.83mmol)在THF:EtOH(1:1,10mL)的溶液中并在70℃下搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物减压浓缩,用水(30mL)稀释,并且用1N HCl水溶液将pH调节至约2。将沉淀的固体通过过滤收集并在真空下干燥,得到2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(1.2g,粗品),为浅黄色固体。TLC系统:100%EtOAc,RF:0.2。

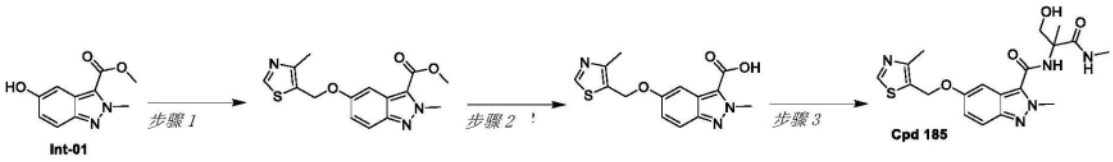
[1410] 步骤3:在室温下,将2-氨基-3-羟基-N,N,2-三甲基丙酰胺(144.5mg,0.988mmol)添加到2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(200mg,0.6593mmol)、HATU(324.7mg,0.85mmol)和DIPEA(0.29mL,1.70mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中,并且将所得反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过GRACE快速柱色谱法,使用30%乙腈(ACN)和0.1%甲酸的水溶液作为洗脱剂来纯化,得到3-羟基-N,N,2-三甲基-2-[(2-甲基-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-基)甲酰胺基]丙酰胺(Cpd 193)(50mg,18%),为白色固体。TLC系统:100%EtOAc;RF:0.1。

[1411] 对Cpd 193的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 193-En1和Cpd 193-En2。

[1412] 以与Cpd 193-En1和Cpd 193-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 004,Cpd 006,Cpd 007,Cpd 008,Cpd 009,Cpd 010-Dia1,Cpd 010-Dia2,Cpd 011-Dia1,Cpd 011-Dia2,Cpd 012,Cpd 013,Cpd 014,Cpd 015,pd 016,pd 017,Cpd 019,Cpd 020,Cpd 022,Cpd 023,Cpd 025,Cpd 026,Cpd 027,Cpd 028,Cpd 029,Cpd 030,Cpd 033,Cpd 034,Cpd 035,Cpd 036,Cpd 038,Cpd 039,Cpd 040,Cpd 041,Cpd 042,Cpd 044,Cpd 045,Cpd 046,Cpd 049,Cpd 050,Cpd 051,Cpd 054,Cpd 055,Cpd 056-Dia1,Cpd 056,Dia2,Cpd 058,Cpd 059,Cpd 060,Cpd 061,Cpd 062,Cpd 065,Cpd 066,Cpd 067,Cpd 068,Cpd 069,Cpd 071,Cpd 073,Cpd 074,Cpd 076,Cpd 077,Cpd 078,Cpd 079,Cpd 081,s Cpd 082,Cpd 083,Cpd 084,Cpd 085,Cpd 086,Cpd 087,Cpd 088,Cpd 090,Cpd 091,Cpd 092,Cpd 100,Cpd 102,Cpd 103,Cpd 104,Cpd 105,Cpd 106,Cpd 108,Cpd 111,Cpd 114,Cpd 117,Cpd 119,Cpd 120,Cpd 124,Cpd 125,Cpd 126,Cpd 127,Cpd 147,Cpd 149,Cpd 150,Cpd 152,

Cpd 153,Cpd 202-En1,Cpd 202-En2,Cpd 204,Cpd 205,Cpd 206,Cpd 207,Cpd 208,Cpd 209,Cpd 210,Cpd 217,Cpd 218,Cpd 219,Cpd 220-En1,Cpd 220-En2,Cpd 221-En1,Cpd 221-En2,,Cpd 223-En1,Cpd 223-En2,Cpd 226-En1,Cpd 226-En2,Cpd 227-En1,Cpd 227-En2,Cpd 228-En1,Cpd 228-En2,Cpd 230-En1,Cpd 230-En2,Cpd 232-En1,Cpd 232-En2,Cpd 234,Cpd 238-En1,Cpd 238-En2,,Cpd 245-En1,Cpd 245-En2,Cpd 254-En1,Cpd 254-En2,Cpd 258-En1,Cpd 258-En2,Cpd 259,Cpd 262.

[1413] 3-羟基-N,2-二甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 185)的合成。

[1414] 

[1415] 步骤1:在室温下,将Cs_2CO_3(8.86g,27.27mmol)添加到甲磺酸(4-甲基噻唑-5-基)甲酯(2.61g,13.635mmol)在MeCN(20mL)和5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(2.0g,9.09mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃并搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物经硅藻土床过滤,并且将滤液减压浓缩,得到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.8g,60%),为浅黄色固体。TLC系统:30%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.8。

[1416] 步骤2:在室温下,将NaOH(1.5g,45.1mmol)在水(20mL)中的溶液添加到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.9g,5.27mmol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物减压浓缩,用水(50mL)稀释,并且用1N HCl水溶液将pH调节至约4。将沉淀的固体过滤并在真空下干燥,得到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(1.4g,97%),为灰白色固体。TLC系统:100%EtOAc,RF:0.2。

[1417] 步骤3:在室温下,将2-氨基-3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺(130.68mg,0.9893mmol)添加到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(200mg,0.6593mmol)、HATU(376.2mg,0.9893mmol)和DIPEA(256.4mg,1.97mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中,并且将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过GRACE快速柱色谱法,使用30%乙腈的0.1%甲酸水溶液作为洗脱剂来纯化,得到3-羟基-N,2-二甲基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丙酰胺(Cpd 185)(100mg,36%),为白色固体。TLC系统:20%MeOH/DCM;RF:0.6。

[1418] 对Cpd 185的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 185-En1和Cpd 185-En2。

[1419] 以与Cpd 185-En1和Cpd 185-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 005,Cpd 018,Cpd 021,Cpd 024,Cpd 031,Cpd 032,Cpd 037,Cpd 043,Cpd 047,Cpd 048,Cpd 052,Cpd 053,Cpd 057,Cpd 063,Cpd 064,Cpd 070,Cpd 072,Cpd 075,Cpd 080-Dia1,Cpd 080-Dia2,Cpd 089,Cpd 093,Cpd 094,Cpd 095,Cpd 096,Cpd 097,Cpd 098,Cpd 099,

Cpd 101,Cpd 107,Cpd 109,Cpd 110,Cpd 112,Cpd 113,Cpd 115,Cpd 116,Cpd 118,Cpd 121,Cpd 129,Cpd 130,Cpd 131,Cpd 133,Cpd 134,Cpd 135,Cpd 136,Cpd 137,Cpd 138,Cpd 139,Cpd 140,Cpd 141,Cpd 142,Cpd 143,Cpd 144,Cpd 145,Cpd 146,Cpd 148,Cpd 182-En1,Cpd 182-En2,Cpd 184-En1,Cpd 184-En2,Cpd 187-En1,Cpd 187-En2,Cpd 189,Cpd 190-En1,Cpd 190-En2,Cpd 191-En1,Cpd 191-En2,Cpd 192-En1,Cpd 192-En2,Cpd 194-En1,Cpd 194-En2,Cpd 203-En1,Cpd 203-En2.

[1420] N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 211)的合成。

[1421] 

[1422] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(400mg,1.319mmol)在DMF(15mL)的溶液中添加HATU(750mg,1.978mmol)、DIPEA(1.15mL,6.593mmol)和3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(445mg,1.648mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物倒入冰冷的水(50mL)中,用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,并且将该粗化合物用正戊烷(30mL)研磨并干燥,得到4,4-二氟-3-(2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲醇盐)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸苄酯,为灰白色固体(550mg,75.07%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δppm:8.99(s,1H),8.86(d,1H),7.64(d,1H),7.38-7.34(m,5H),7.18(brs,1H),7.07-7.05(m,1H),5.32(d,2H),5.13-5.10(m,2H),4.56(brs,1H),4.21(s,3H),3.86(d,1H),3.72(s,1H),3.58-3.36(m,2H),2.41(s,3H),2.36-2.32(m,1H),2.32-2.13(m,1H).

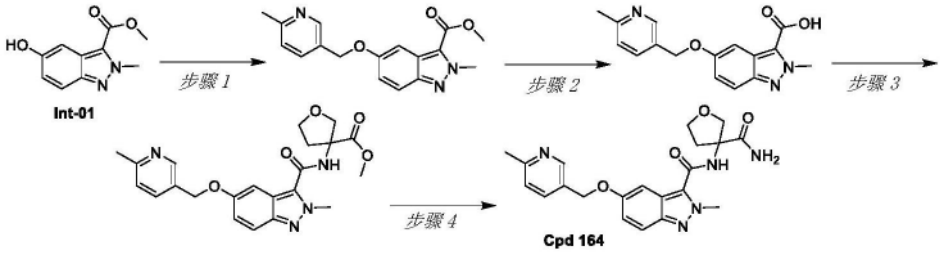
[1423] 步骤2:将4,4-二氟-3-(2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸苄酯(450mg,0.810mmol)在TFA(15mL)中的溶液加热至60℃并搅拌4h。完成后,将反应混合物减压浓缩。向残余物中添加饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)。将水层用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:X-Select CSH C18(250x19mm)5μm,流速:14ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/15,2/15,10/50,13/50,13.20/98,17/98,17.10/15,20/15,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 211)(190mg,55.66%)。

[1424] 对Cpd 211的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 211-En1和Cpd 211-En2。

[1425] 以与Cpd 211-En1和Cpd 211-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 248-En1、Cpd 248-En2。

[1426] N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]-

2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 164)的合成。

[1427] 

[1428] 步骤1:向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(1.5g,7.28mmol)在MeCN(100mL)的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(8.0g,24.75mmol),随后在室温下添加甲磺酸(6-甲基吡啶-3-基)甲酯(2.92g,14.563mmol)。将反应混合物加热至100℃,在100℃下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物经硅藻土床过滤,并且将硅藻土床用EtOAc(2x30mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品通过FCC(100-200目),使用15%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(800mg,2步31%),为棕色残余物。TLC系统:50%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.2。

[1429] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.5g,4.82mmol)在MeOH:THF:H2O(1:1:0.5,50mL)的搅拌溶液中添加NaOH(1.92g,48.23mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌4h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用1N HCl水溶液酸化至pH～2,并搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,得到2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(1.0g),为灰白色固体。TLC系统:100%乙酸乙酯;RF:0.1。

[1430] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(800mg,2.69mmol)在DMF(20.0mL)的搅拌溶液中添加DIPEA(1.9mL,10.76mmol)、HATU(1.53g,4.04mmol),随后添加3-氨基四氢呋喃-3-甲酸甲酯(585mg,4.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过FCC,用65%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到3-(2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯(400mg,56%),为灰白色固体。TLC系统:100%乙酸乙酯;RF:0.34。

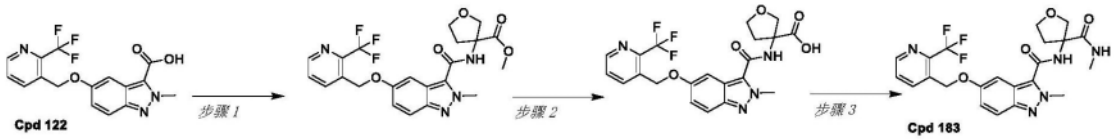
[1431] 步骤4:在0℃下,向3-(2-甲基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯(400mg,0.94mmol)在MeOH(5mL)的搅拌溶液中添加NH3的MeOH(7M,20mL)溶液。将反应混合物在100℃下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩。将粗品通过FCC,使用0.1%甲酸的乙腈溶液作为洗脱剂来纯化,得到N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 164)(200mg,51%),为灰白色固体。TLC系统:100%乙酸乙酯;RF:0.2。

[1432] 对Cpd 164的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 164-En1和Cpd 164-En2。

[1433] 以与Cpd 164-En1和Cpd 164-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 165-En1,Cpd 165-En2,Cpd 166-En1,Cpd 166-En2,Cpd 168-En1,Cpd 168-En2,Cpd 170-

En1,Cpd 170-En2,Cpd 172-En1,Cpd 172-En2,Cpd 173-En1,Cpd 173-En2,Cpd 174-En1,Cpd 174-En2,Cpd 175-En1,Cpd 175-En2,Cpd 178-En1,Cpd 178-En2.

[1434] 2-甲基-N-[3-(甲基氨基甲酰基)氧杂环戊烷-3-基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 183)的合成。

[1435] 

[1436] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(Cpd 122)(750mg,2.136mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中添加DIPEA(1.48mL,8.54mmol)、HATU(1.6g,4.27mmol),15min后,添加3-氨基四氢呋喃-3-甲酸甲酯盐酸盐(464mg,3.205mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到3-(2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯(800mg,78%),为灰白色固体。TLC系统:100%乙酸乙酯;Rf:0.71。

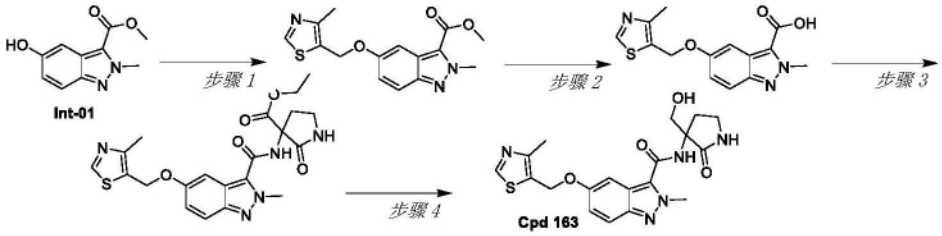
[1437] 步骤2:在0℃下,向3-(2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯(1.0g,2.09mmol)在MeOH:THF(1:1;14mL)的搅拌溶液中添加NaOH(167mg,4.184mmol)的H2O(7mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙醚(2x50mL)洗涤。将水层用1N HCl水溶液酸化至pH~1并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到3-(2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸(900mg,92%),为灰白色固体。TLC系统:100%EtOAc;Rf:0.21。

[1438] 步骤3:在0℃下,向3-(2-甲基-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)四氢呋喃-3-甲酸(2391-6)(500mg,1.07mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中添加DIPEA(0.75mL,4.30mmol)、HATU(818mg,2.155mmol),15min后,添加盐酸甲胺(145mg,2.155mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用水(80mL)、盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗品用乙醚(20mL)研磨并减压干燥,得到2-甲基-N-[3-(甲基氨基甲酰基)氧杂环戊烷-3-基]-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 183)(400mg,77%),为灰白色固体。TLC系统:10%甲醇/二氯甲烷;Rf:0.51。

[1439] 对Cpd 183的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 183-En1和Cpd 183-En2。

[1440] 以与Cpd 183-En1和Cpd 183-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 186-En1、Cpd 186-En2

[1441] N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 163)的合成。

[1442] 

[1443] 步骤1:向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(800mg,3.883mmol)在MeCN(15mL)的搅拌溶液中添加Cs2CO3(5.0g,15.532mmol),随后在室温下添加甲磺酸(4-甲基噻唑-5-基)甲酯(4)(1.1g,5.825mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h并在80℃下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(400mg,粗品),为棕色胶状物。不经进一步纯化即进行下一步骤。TLC系统:40%乙酸乙酯/pet醚;Rf:0.4。

[1444] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(400mg,1.208mmol)在MeOH:THF(1:1,32mL)的搅拌溶液中添加NaOH(193.4mg,4.834mmol)在水(8mL)中的溶液。将反应混合物在60℃下搅拌3h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用1N HCl水溶液酸化至pH～2;将沉淀的固体过滤,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,得到2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(300mg,粗品),为灰白色半固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/pet醚;RF:0.1。

[1445] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(300mg,0.943mmol)在DMF(10.0mL)的搅拌溶液中添加HATU(537.7mg,1.415mmol)、DIPEA(0.5mL,2.829mmol),随后添加3-氨基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(220.8mg,1.415mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗品。将粗品通过柱色谱法,使用硅胶(100-200目尺寸)和15%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到3-(2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(200mg,粗品),为灰白色固体。TLC系统:5%甲醇/二氯甲烷;RF:0.4。

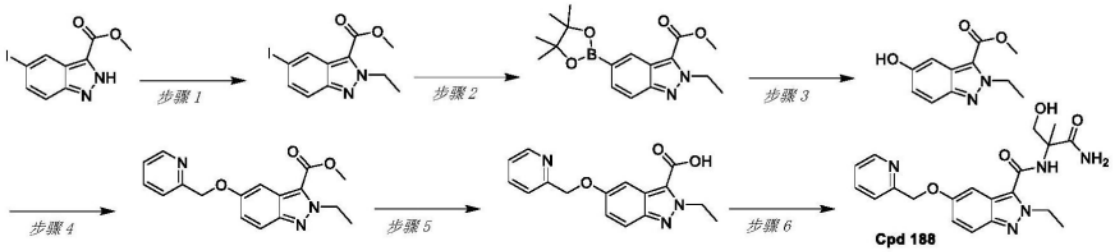
[1446] 步骤4:在0℃下,向3-(2-甲基-5-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(200mg,0.436mmol)在甲醇(10mL)的搅拌溶液中添加NaBH4(139.4mg,3.493mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到粗品。将粗品通过Grace快速色谱法,使用0.1%甲酸的乙腈溶液作为洗脱剂来纯化,得到N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 163),为灰白色固体(60mg,4步4%)。TLC系统:5%甲醇/二氯甲烷;RF:0.4。

[1447] 对Cpd 163的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 163-En1和Cpd 163-En2。

[1448] 以与Cpd 163-En1和Cpd 163-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd

159-En1,Cpd 159-En2,Cpd 161-En1,Cpd 161-En2,Cpd 171-En1,Cpd 171-En2,Cpd 175-En1,Cpd 175-En2,Cpd 176-En1,Cpd 176-En2,Cpd 177-En1,Cpd 177-En2,Cpd 180-En1,Cpd 180-En2,Cpd 253-En1,Cpd 253-En2.

[1449] 2-({2-乙基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 188)的合成。

[1450] 

[1451] 步骤1:在室温下,向5-碘-1H-吲唑-3-甲酸甲酯(5.0g,16.55mmol)在EtOAc(150mL)的搅拌溶液中添加四氟硼酸三乙基氧鎓(7.6g,41.39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(150mL)稀释并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过硅胶(100-200目)色谱法,使用10%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-乙基-5-碘-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(2.0g,36%),为灰白色固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.7。

[1452] 步骤2:向2-乙基-5-碘-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.5g,4.54mmol)在1,4-二噁烷(30mL)的搅拌溶液中添加双频哪醇酯二硼烷(1.3g,4.99mmol),随后在室温下添加乙酸钾(1.34g,13.63mmol),并用氩气脱气10分钟,在室温下添加pd(dppf)c12.CH2C12。将反应混合物加热至110℃并搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物经硅藻土垫过滤,将硅藻土床用EtOAc(2x20mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩,得到2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(3.1g),为棕色固体。不经任何纯化即进行下一步骤。TLC系统:20%乙酸乙酯/Pet醚;Rf:0.3。

[1453] 步骤3:在0℃下,向2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(4.0g,12.121mmol)在丙酮(80mL)的搅拌溶液中添加硫酸氢钾制剂(oxone)(7.4g,12.12mmol)的水(80mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,并且将水层用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过柱色谱法,使用硅胶(100-200)和25%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-乙基-5-羟基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(1.0g,2步50%),为浅黄色固体。TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;Rf:0.3。

[1454] 步骤4:向2-乙基-5-羟基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(400mg,1.818mmol)在MeCN(50mL)的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.7g,5.45mmol),随后在室温下添加甲磺酸吡啶-2-基甲酯(610mg,5.45mmol)。将反应混合物加热至80℃并持续16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将硅藻土床用乙酸乙酯(2x30mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品通过硅胶(100-200目)柱色谱法,使用15%乙酸乙酯的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-乙基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(150mg,26%),为棕色残余物,TLC系统:40%乙酸乙酯/Pet醚;RF:0.2。

[1455] 步骤5:在室温下,向2-乙基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(150mg,

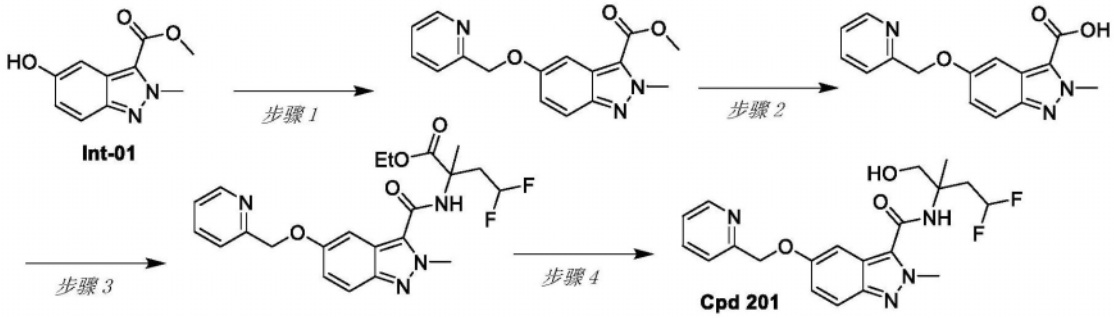
0.482mmol)在MeOH:THF:H2O(1:1:0.5,20mL)的搅拌溶液中添加NaOH(192mg,4.823mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC监测反应进程。将反应混合物浓缩,用1N HCl酸化至pH～2,并搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤,用水(5mL)洗涤并在真空下干燥,得到2-乙基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(100mg),为灰白色固体。TLC系统:10%MeOH/DCM;RF:0.1。

[1456] 步骤6:在0℃下,向2-乙基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(100mg,0.336mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中添加HATU(191mg,0.505mmol)、DIPEA(0.3mL,1.34mmol),随后添加2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酰胺(397mg,3.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将粗品通过反相柱色谱法,使用0.01%甲酸的水溶液和MeCN作为洗脱剂来纯化,得到2-({2-乙基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 188)(70mg,52%),为灰白色固体。TLC系统:10%MeOH/DCM;RF:0.2。

[1457] 对Cpd 188的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 188-En1和Cpd 188-En2。

[1458] 以与Cpd 188-En1和Cpd 188-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 195-En1、Cpd 195-En2。

[1459] N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 201)的合成。

[1460] 

[1461] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(Int-01)(3g,14.54mmol)在THF(75mL)的溶液中添加ADDP(7.34g,29.09mmol)、三丁基膦(5.8g,29.09mmol),然后添加181吡啶-2-基甲醇(1.60g,14.69mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用10%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯,为灰白色固体(3.10g,71.67%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.62(d,1H),7.74(dt,1H),7.68(d,1H),7.60(d,1H),7.34(d,1H),7.25-7.23(m,1H),7.17(dd,1H),5.29(s,2H),4.46(s,3H),4.00(s,3H).步骤2:向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸甲酯(4g,13.45mmol)在MeOH:THF:H_2O(2:2:1,75mL)的溶液中添加NaOH(5.32g,134.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。完成后,将反应混合物浓缩并用水(50mL)稀释,用AcOH(pH～6)酸化并搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤,用水(50mL)洗涤并在真空下干燥,得到粗化合物,为

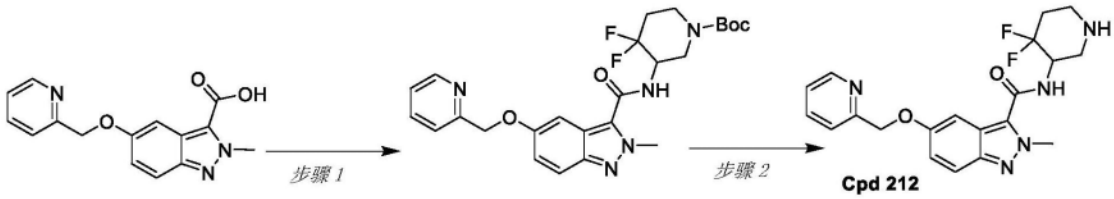
灰白色固体(3.0g),并且将其用正戊烷(30mL)研磨并干燥,得到2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸,为灰白色固体(2.650g,收率:69%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:8.59(d,1H),7.84(dt,1H),7.67(d,1H),7.55(d,1H),7.36-7.33(m,2H),7.12(dd,1H),5.21(s,2H),4.36(s,3H).

[1462] 步骤3:在室温下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(600mg,2.11mmol)在DMF(10mL)的溶液中添加HATU(1.208g,3.17mmol)、DIPEA(1.174mg,6.35mmol)和2-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁酸乙酯(575mg,3.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(3X30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用20%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到4,4-二氟-2-甲基-2-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸乙酯,为浅黄色胶状物(700mg,74.03%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.60-8.61(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.55(d,1H),7.22-7.27(m,2H),7.15-7.18(m,2H),6.00-6.02(m,1H),5.29(s,2H),4.40(s,3H),4.31-4.37(m,2H),3.13-3.23(m,1H),2.62-2.68(m,1H),1.79(s,3H),1.39(t,3H).

[1463] 步骤4:在0℃下,向4,4-二氟-2-甲基-2-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)丁酸乙酯(870mg,1.94mmol)在EtOH(15mL)的溶液中添加硼氢化钠(221mg,5.84mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌7h。将反应混合物用水淬灭,用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用30%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:0.1%甲酸的水溶液,流动相B:ACN,柱:Sunfire C18(19x250mm)5μm,流速:17ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/20,2/20,8/60,11/60,11.01/100,15/100,15.1/20,18/20,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 201)(350mg,44.41%)。

[1464] 对Cpd 201的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 201-En1和Cpd 201-En2。

[1465] N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 212)的合成。

[1466] 

[1467] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(225mg,0.794mmol)在DMF(8mL)的溶液中添加HATU(450mg,1.191mmol)、DIPEA(0.4mL,2.383mmol)和3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.191mmol)的DMF(2mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌4h。完成后,将反应混合物用冷水(25mL)稀释,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁

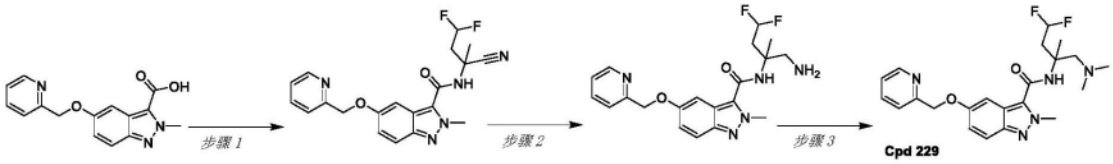
酯,为灰白色固体(350mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:8.74(d,1H),8.59-8.57(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.65(d,1H),7.57(d,1H),7.37-7.34(m,1H),7.14-7.12(m,2H),5.19(s,2H),4.50-4.37(m,1H),4.24(s,3H),4.00-3.70(m,2H),3.2-3.14(m,1H),2.89(m,1H),2.32-1.98(m,2H),1.41(s,9H).

[1468] 步骤2:在0℃下,向4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.798mmol)在DCM(10mL)的溶液中添加4N HCl的二噁烷(2mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。完成后,将反应混合物减压浓缩,将所得固体用正戊烷(20mL)研磨,得到粗化合物,为灰白色固体(HCl盐),并且将其溶解在水(25mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液(pH~10)碱化,用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 212)(300mg,93%)。

[1469] 对Cpd 212的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 212-En1和Cpd 212-En2。

[1470] 以与Cpd 212-En1和Cpd 212-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 213-En1,Cpd 213-En2,Cpd 214-En1,Cpd 214-En2,Cpd 215-En1,Cpd 215-En2,Cpd 216-En1,Cpd 216-En2.

[1471] N-[1-(二甲基氨基)-4,4-二氟-2-甲基丁-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 229)的合成。

[1472] 

[1473] 步骤1:在室温下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(500mg,1.767mmol)在ACN(10mL)的溶液中添加三氯化磷(0.5mL)和氨基-4,4-二氟-2-甲基丁腈(600mg,3.534mmol)。将反应混合物在密封管中在100℃下搅拌16h。冷却至室温后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(20mL)碱化,用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用70%EtOAc的pet.醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到N-(2-氰基-4,4-二氟丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,为浅黄色胶状物(250mg,收率:87.45%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.60-8.58(m,1H),7.75-7.70(m,2H),7.55(d,1H),7.27-7.24(m,1H),7.16-7.13(m,1H),6.90(d,1H),6.35-6.05(m,2H),5.28(s,2H),4.42(s,3H),2.80-2.71(m,2H),1.78(s,3H).

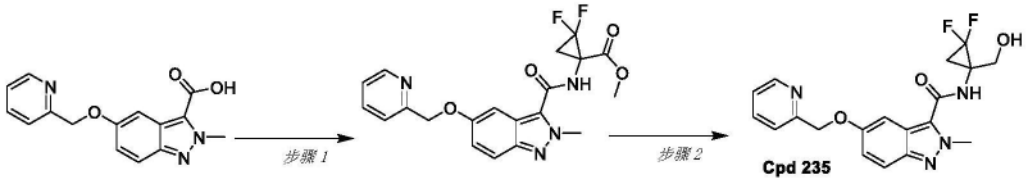
[1474] 步骤2:在室温下,向N-(2-氰基-4,4-二氟丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(250mg,0.626mmol)在MeOH(25mL)的溶液中添加硼氢化钠(162.117mg,4.382mmol)和氯化镍六水合物(48.635mg,0.376mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。完成后,将MeOH减压除去。将残余物用冰冷的水(20mL)稀释,用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发,得到N-(1-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺,为浅棕

色固体(260mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:8.59(d,1H),7.72-7.67(m,2H),7.52(d,1H),7.14(s,1H),7.26-7.20(m,2H),7.15(d,1H),6.12-5.83(m,1H),5.29(s,2H),4.43(t,3H),4.13-4.09(m,1H),3.04-2.76(m,1H),2.73-2.63(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.53-2.32(m,1H),2.28(s,2H),1.27(s,3H).

[1475] 步骤3:在室温下,向N-(1-氨基-4,4-二氟-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(260mg,0.645mmol)在THF/MeOH(1:1)(6.0mL)的溶液中添加多聚甲醛(193mg,6.452mmol)、AcOH(0.074mL,1.290mmol)和氰基硼氢化钠(100mg,1.613mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将挥发物减压除去。将残余物用冰冷的水(20mL)稀释,用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用碳酸氢钠溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:LUNA C18(250x21.2)mm,5μm,流速:18ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%0/30,2/30,10/60,17/60,17.20/98,23/98,23.20/30,26/30,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到N-[1-(二甲基氨基)-4,4-二氟-2-甲基丁-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 229)(70mg)。

[1476] 对Cpd 229的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 229-En1和Cpd 229-En2。

[1477] N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 235)的合成。

[1478] 

[1479] 步骤1:在室温下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(500mg,1.765mmol)在DMF(5.0mL)的溶液中添加HATU(1.342g,3.530mmol)、DIPEA(2.154mL,12.355mmol)并搅拌10min。10min后,添加1-氨基-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸甲酯氢溴酸盐(Int-08)(696.18mg,3.000mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)稀释,用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用3%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂来纯化,得到2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯,为浅黄色固体(300mg,40.82%)。

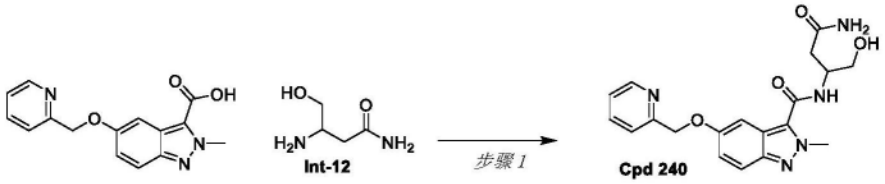
[1480] 步骤2:在0℃下,向2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环丙烷-1-甲酸甲酯(300mg,0.720mmol)在乙醇(5.0mL)的溶液中分批添加$NaBH_4$(81.70mg,2.161mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩并且将获得的残余物用水(30mL)稀释并用DCM(2x30mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC TRIART C18(150X25mm),10μm,流速:20ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/20,2/20,10/40,14.60/40,14.61/98,18/98,18.10/20,21/20,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到N-[2,2-二氟-1-(羟甲基)环丙基]-2-甲

基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 235)(140mg,50.03%)。

[1481] 对Cpd 235的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 235-En1和Cpd 235-En2

[1482] 以与Cpd 235-En1和Cpd 235-En2所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物::Cpd 237-En1,Cpd 237-En2,Cpd 239-En1,Cpd 239-En2,Cpd 241-En1,Cpd 241-En2,Cpd 242,Cpd 243-En1,Cpd 243-En2,Cpd 251-En1,Cpd 251-En2,Cpd 252-En1,Cpd 252-En2

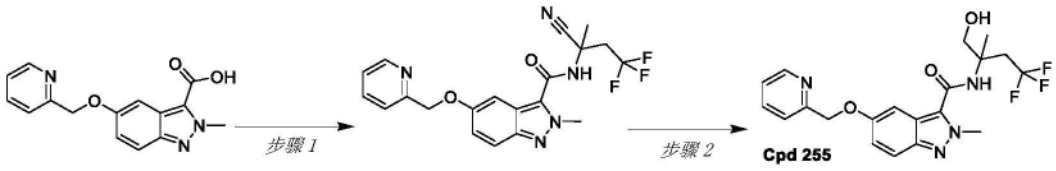
[1483] 4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺(Cpd 240)的合成。

[1484] 

[1485] 步骤1:在0℃下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(0.35g,1.23mmol)和3-氨基-4-羟基丁酰胺三氟乙酸(Int-12)(0.657g,5.56mmol)在DMF(14mL)的溶液中添加HATU(0.94g,2.47mmol)和DIPEA(1.1mL,6.17mmol)。将反应混合物混合物在氮气气氛下在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(50mL)稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到2-甲基-N-(5-氧代四氢呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺。将2-甲基-N-(5-氧代四氢呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(700mg,1.91mmol)在25%氨水(15mL)中的溶液在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC Triant C18(25X150):5μm,流速:20ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/30,2/30,8/45,17/45,17.10./98,18/98,18.10/30,21/30,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到4-羟基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-2H-吲唑-3-基}甲酰胺基)丁酰胺(Cpd 240)(120mg,16%)。

[1486] 对Cpd 240的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 240-En1和Cpd 240-En2

[1487] 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 255)的合成。

[1488] 

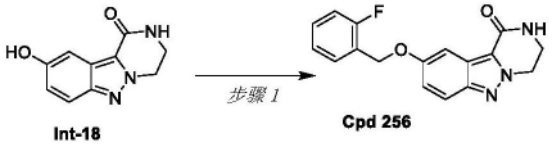
[1489] 步骤1:在室温下,向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酸(200mg,0.706mmol)在ACN(25mL)的溶液中添加2-氨基-4,4,4-三氟-2-甲基丁腈盐酸盐(Int-17)(265.4mg,1.412mmol)和三氯化磷(0.2mL)。将反应混合物在密封管中在100℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(15mL)稀释,用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用25%EtOAc的pet醚溶液作为洗脱剂来纯化,得到N-(2-氰基-4,4,4-三氟丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(100mg,33.93%)。^1H NMR(400MHz,

$CDCl_3$)δppm:8.59(d,1H),7.71-7.75(m,2H),7.53(d,1H),7.27(t,1H),7.16(dd,1H),6.88(d,1H),6.12(s,1H),5.31(s,2H),4.43(s,3H),3.26-3.33(m,1H),3.04-3.10(m,1H),2.03(s,3H).

[1490] 步骤2:在室温下,向N-(2-氰基-4,4,4-三氟丁-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(300mg,0.719mmol)在甲苯(20mL)、水(20mL)的溶液中添加多聚甲醛(215.917mg,7.194mmol)和[Ru(对伞花烃)Cl_2]$_2$(44.05mg,0.072mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物冷却至室温并在硅藻土床上过滤,用EtOAc(15mL)洗涤,用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC的水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC TRIART C18(150X25mm),10μm,流速:20ml/min,方法:(以min为单位的T/B的%):0/60,2/60,10/60,13/60,13.2/100.18/100,18.10/40,22/40,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温]。将所需级分蒸发并冻干,得到2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2H-吲唑-3-甲酰胺(Cpd 255)(150mg,49.36%)。

[1491] 对Cpd 255的外消旋混合物进行制备型手性SFC,得到Cpd 255-En1和Cpd 255-En2

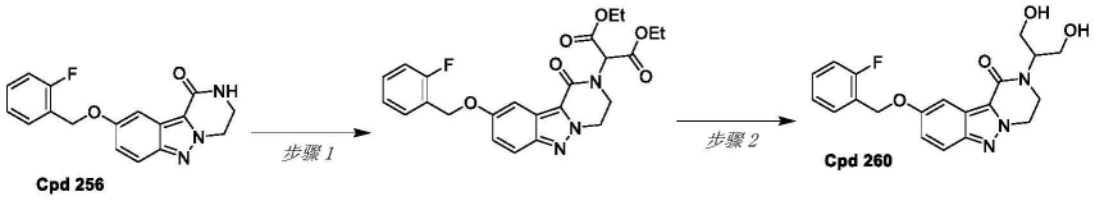
[1492] 9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 256)的合成。

[1493] 

[1494] 步骤1:在室温下,向9-羟基-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-1(2H)-酮(Int-18)(150mg,0.738mmol)在DMF(10.0mL)的溶液中添加1-(溴甲基)-2-氟苯(153.49mg,0.812mmol)和碳酸钾(306.075mg,2.215mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(10mL)淬灭,用10%MeOH的DCM(3x10mL)溶液萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶FCC,使用70%至80%EtOAc的pet醚溶液的梯度来纯化,得到9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 256)(115mg,50%)。

[1495] Cpd 257以与Cpd 256所述类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当试剂和纯化方法)制备。

[1496] 2-(1,3-二羟基丙-2-基)-9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 260)的合成。

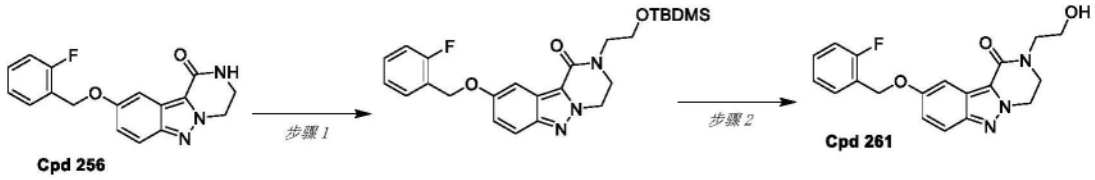
[1497] 

[1498] 步骤1:在0℃下,向9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 256)(200mg,0.642mmol)在DMF(5.0mL)的溶液中添加NaH(46.25mg,1.927mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min。然后,在0℃下添加2-溴丙二酸二乙酯(230.375mg,0.964mmol)的DMF(2mL)溶液。将反应混合物在60℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用冷水(10mL)淬灭,用EtOAc(3x10mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶

FCC,使用70%至80%EtOAc的pet醚溶液的梯度来纯化,得到2-(9-((2-氟苄基)氧基)-1-氧代-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-2(1H)-基)丙二酸二乙酯,为固体(150mg,96%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.67(d,1H),7.52-7.57(m,2H),7.30-7.34(m,1H),7.08-7.19(m,3H),6.22(s,1H),5.19(s,2H),4.69-4.72(m,2H),4.28-4.35(m,4H),4.12-4.15(m,2H),1.34(t,6H).

[1499] 步骤2:在0℃下,向2-(9-((2-氟苄基)氧基)-1-氧代-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-2(1H)-基)丙二酸二乙酯(150mg,0.320mmol)在乙醇(20.0mL)的溶液中添加$NaBH_4$(75.52mg,1.917mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20h。完成后,将反应混合物用冷水(3mL)淬灭,减压浓缩。将残余物通过硅胶FCC,使用70%至80%EtOAc的石油醚溶液的梯度来纯化,得到2-(1,3-二羟基丙-2-基)-9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 260),为灰白色固体(83mg,55%)。

[1500] 9-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-(2-羟乙基)-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 261)的合成。

[1501] 

[1502] 步骤1:在0℃下,向9-[(2-氟苯基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 256)(100mg,0.321mmol)在DMF(6mL)的搅拌溶液中添加NaH(60%分散体的矿物油溶液,15.4mg,0.642mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min。然后,在0℃下添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(115.2mg,0.482mmol)的DMF(2mL)溶液。将反应混合物在70℃下加热16h。完成后,将反应混合物用冰冷的水(10mL)淬灭并且将获得的固体过滤,用冷水(10mL)、正戊烷(10mL)洗涤并在高真空下干燥,得到2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-9-((2-氟苄基)氧基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-1(2H)-酮(90mg,60%),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.67(d,1H),7.56--7.54(m,2H),7.33-7.31(m,1H),7.20-7.17(m,1H),7.16-7.07(m,2H),5.19(s,2H),4.62(d,2H),4.05-4.01(m,2H),3.91(t,2H),3.75(t,2H),0.88(s,9H),0.07(s,6H).

[1503] 步骤2:在0℃下,向氟化氢-吡啶(65%-70%,0.298mL,1.703mmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中添加吡啶(0.386mL,1.703mmol)。将反应混合物搅拌10min。然后,在0℃下添加2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-9-((2-氟苄基)氧基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-b]吲唑-1(2H)-酮(80mg,0.170mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(1mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(pH~7)中和。将固体过滤,用冷水(10mL)洗涤,随后用正戊烷洗涤,然后在高真空下干燥。将化合物通过制备型HPLC纯化。将所需级分蒸发并冻干,得到9-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-(2-羟乙基)-1H,2H,3H,4H-吡嗪并[1,2-b]吲唑-1-酮(Cpd 261)(30mg,49%),为灰白色固体。

[1504] 分析数据

[1505]

Cpd 代码	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
Cpd 001	417.2	(400MHz, DMSO) δ = 1.61-1.68 (m, 2H), 2.25 (d, J=14.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.64 - 3.76 (m, 6H), 4.22 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.04 (dd, J=2.4.-9.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.2, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).
Cpd 002 - En1	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ = 2.91 - 3.06 (m, 3H), 3.23 - 3.32 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 5.10 - 5.16 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 2.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
Cpd 002 - En2	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ =2.91 - 3.06 (m, 3H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.60 - 4.68 (m, 1H), 5.10 - 5.16 (m, 2H), 7.09 - 7.10 (m, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
Cpd 003 - En1	470.1	: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 1.73 - 1.80 (m, 2H), 2.49 - 2.50 (m, 1H), 2.62 - 2.67 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.46-4.53 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 2H),

[1506]

		7.10-7.15 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.73-8.75 (m, 2H).
Cpd 003 - En2	470.1	(400 MHz, DMSO-d6) : δ = 1.73 - 1.83 (m, 2H), 2.49 - 2.51 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.73-8.75 (m, 2H).
Cpd 104	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.588 (ddd, 1H), 8.536 (s, 1H), 7.843 (td, 1H), 7.581 (dd, 2H), 7.356 (ddd, 1H), 7.161 (d, 1H), 7.085 (dd, 1H), 5.237 (s, 2H), 4.798 (t, 1H), 4.224 (s, 3H), 3.594 (d, 2H), 0.815 (dt, 4H).
Cpd 120	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.353 (d, 1H), 7.711 (s, 1H), 7.606 (dd, 1H), 7.139 (d, 1H), 7.025 (dd, 1H), 5.346 (s, 2H), 4.236 (s, 3H), 4.114 - 4.014 (m, 1H), 3.907 (ddd, 2H), 3.433 (td, 2H), 2.642 (s, 3H), 1.873 (ddt, 2H), 1.678 (dtd, 2H).
Cpd 122	-	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 13.5 (Br S, 1H),8.73 (d, 1H), 8.26 (d, 1H). 7.80-7.70 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.37 (s, 3H).
Cpd 123	287.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 13.11 (bs, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.42-7.38 (d, 2H), 7.07-7.05 (d, 1H), 6.387 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
Cpd 124	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.827 (s, 1H), 7.705 (s, 1H), 7.594 (d, 1H), 7.234 (d, 1H), 7.014 (dd, 1H), 5.313 (s, 2H), 4.934 (td, 1H), 4.213 (s, 3H), 3.761 - 3.706 (m, 2H), 3.691 (d, 2H), 3.660 (dd, 2H), 2.635 (s, 3H), 2.240 (d, 2H), 1.655 (ddd, 2H).

[1507]

Cpd 125	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.611 - 8.565 (m, 1H), 8.044 (d, 1H), 7.857 (td, 1H), 7.633 (dd, 2H), 7.512 (s, 1H), 7.436 (d, 1H), 7.363 (ddd, 1H), 7.218 (s, 1H), 7.122 (dd, 1H), 5.205 (s, 2H), 4.523 (dt, 1H), 4.278 (s, 3H), 3.813 (d, 2H).
Cpd 126	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.066 (d, 1H), 7.757 (s, 1H), 7.618 (d, 1H), 7.585 (s, 1H), 7.427 (s, 1H), 7.229 (s, 1H), 7.020 (d, 1H), 5.334 (s, 2H), 4.539 (s, 1H), 4.271 (s, 3H), 3.820 (d, 2H), 2.628 (s, 3H).
Cpd 127	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.587 (d, 1H), 7.850 (td, 1H), 7.623 (d, 1H), 7.587 (d, 1H), 7.394 - 7.334 (m, 2H), 7.232 (d, 1H), 7.099 (dd, 1H), 5.182 (s, 2H), 4.942 (t, 2H), 4.237 (s, 3H), 3.679 (dd, 2H), 3.606 (dd, 2H), 1.351 (s, 3H).
Cpd 128 - En1	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.628 (d, 1H), 8.580 (ddd, 1H), 7.845 (td, 1H), 7.638 (d, 1H), 7.567 (dd, 1H), 7.354 (ddd, 1H), 7.188 - 7.085 (m, 2H), 5.181 (q, 2H), 4.515 (s, 1H), 4.229 (s, 3H), 3.152 (d, 1H), 2.952 (d, 1H), 2.876 (dd, 1H), 2.704 - 2.584 (m, 1H), 1.791 (ddd, 2H).
Cpd 128 - En2	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.624 (d, 1H), 8.580 (ddd, 1H), 7.844 (td, 1H), 7.638 (d, 1H), 7.568 (d, 1H), 7.353 (ddd, 1H), 7.189 - 7.084 (m, 2H), 5.181 (q, 2H), 4.554 - 4.458 (m, 1H), 4.229 (s, 3H), 3.201 - 3.092 (m, 1H), 2.944 (d, 1H), 2.859 (dd, 1H), 2.634 (t, 1H), 1.877 - 1.714 (m, 2H).
Cpd 129	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.597 - 7.547 (m, 1H), 7.350 (s, 1H), 7.120 (d, 1H), 6.976 (dd, 1H), 4.959 (td, 2H), 4.237 (s, 3H), 3.958 (d, 2H), 3.679 (dd, 2H), 3.596 (dd, 2H), 2.761 (h, 1H), 2.136 - 2.050 (m, 2H), 1.982 - 1.802 (m, 4H), 1.360 (s, 3H).

[1508]

Cpd 130	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.967 (d, 1H), 7.621 - 7.572 (m, 1H), 7.513 (s, 1H), 7.271 (d, 1H), 7.208 (s, 1H), 7.004 (dd, 1H), 5.037 (t, 1H), 4.513 (d, 1H), 4.266 (s, 3H), 4.033 - 3.953 (m, 2H), 3.800 (t, 2H), 2.854 - 2.699 (m, 1H), 2.139 - 2.050 (m, 2H), 1.982 - 1.799 (m, 4H).
Cpd 131	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.607 (d, 1H), 7.411 (s, 1H), 7.267 (d, 1H), 7.208 (s, 1H), 7.015 (dd, 1H), 5.106 (s, 2H), 4.969 (tt, 2H), 4.244 (d, 3H), 3.696 (dd, 2H), 3.614 (dd, 2H), 2.419 (s, 3H), 1.372 (s, 3H).
Cpd 132 - En1	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 9.001 (s, 1H), 8.837 (d, 1H), 7.651 (d, 1H), 7.169 (d, 1H), 7.082 (dd, 1H), 5.359 - 5.251 (m, 2H), 4.249 (s, 3H), 3.775 (s, 2H), 3.317 (s, 1H), 3.168 (s, 2H), 2.539 (s, 1H), 2.424 (s, 3H), 2.161 - 2.000 (m, 2H).
Cpd 132 - En2	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 9.001 (s, 1H), 8.828 (d, 1H), 7.650 (d, 1H), 7.169 (d, 1H), 7.081 (dd, 1H), 5.359 - 5.241 (m, 2H), 4.833 (s, 1H), 4.248 (s, 3H), 3.786 (d, 1H), 3.459 - 3.266 (m, 2H), 2.424 (s, 3H), 2.176 - 1.963 (m, 4H).
Cpd 141	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.020 (d, 1H), 7.630 (d, 1H), 7.541 (s, 1H), 7.437 (d, 1H), 7.254 (s, 1H), 7.247 - 7.203 (m, 1H), 7.037 (dd, 1H), 5.141 (s, 2H), 5.094 - 5.041 (m, 1H), 4.618 - 4.484 (m, 1H), 4.274 (d, 3H), 3.816 (t, 2H), 2.414 (d, 3H).
Cpd 142	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.744 (d, 1H), 7.648 (d, 1H), 7.534 (s, 1H), 7.491 (d, 1H), 7.258 (s, 1H), 7.219 (s, 1H), 7.048 (dd, 1H), 5.132 (s, 2H), 4.434 (dd, 1H), 4.278 (s, 3H), 4.194 (qd, 1H), 2.409 (s, 3H), 1.187 (d, 3H).

[1509]

Cpd 143	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.963 (d, 1H), 7.596 (dd, 1H), 7.506 (s, 1H), 7.265 (d, 1H), 7.202 (s, 1H), 7.000 (dd, 1H), 5.024 (t, 1H), 4.508 (dt, 1H), 4.265 (s, 3H), 3.939 - 3.859 (m, 2H), 3.794 (t, 2H), 2.360 (dt, 1H), 1.800 (dq, 2H), 1.619 (tdd, 2H), 1.588 - 1.489 (m, 2H), 1.347 (ddd, 2H).
Cpd 144	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.572 (d, 1H), 7.347 (s, 1H), 7.115 (d, 1H), 6.974 (dd, 1H), 4.236 (s, 3H), 3.861 (d, 2H), 3.673 (d, 2H), 3.591 (d, 2H), 2.354 (p, 1H), 1.842 - 1.747 (m, 2H), 1.655 - 1.581 (m, 2H), 1.609 - 1.512 (m, 2H), 1.398 - 1.308 (m, 2H), 1.356 (s, 3H).
Cpd 145	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.168 (s, 1H), 7.598 (d, 1H), 7.407 (s, 1H), 7.199 - 7.143 (m, 2H), 7.001 (dd, 1H), 4.268 (s, 2H), 3.918 (d, 2H), 2.366 (p, 1H), 1.799 (ddd, 3H), 1.598 (s, 6H), 1.675 - 1.489 (m, 4H), 1.357 (dq, 2H).
Cpd 146	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.644 - 7.598 (m, 1H), 7.381 (s, 1H), 7.125 (d, 1H), 7.059 (dd, 1H), 4.932 (t, 2H), 4.246 (s, 3H), 4.028 (s, 2H), 3.683 (dd, 2H), 3.595 (dd, 2H), 1.422 - 1.373 (m, 2H), 1.360 (s, 3H), 1.225 - 1.175 (m, 2H).
Cpd 147	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.740 (s, 1H), 7.616 (d, 1H), 7.296 (d, 1H), 7.274 (s, 1H), 7.011 (dd, 1H), 5.286 (s, 2H), 4.890 (t, 1H), 4.259 (s, 3H), 3.769 (d, 6H), 2.635 (s, 3H).
Cpd 148	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.024 (d, 1H), 7.643 (d, 1H), 7.508 (s, 1H), 7.273 (d, 1H), 7.202 (s, 1H), 7.082 (dd, 1H), 5.040 (d, 1H), 4.509 (dt, 1H), 4.272 (s, 3H), 4.066 (s, 2H), 3.798 (t, 2H), 1.448 - 1.354 (m, 2H), 1.219 - 1.165 (m, 2H).

[1510]

Cpd 149	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 7.765 (s, 1H), 7.721 (d, 1H), 7.645 (d, 1H), 7.524 (s, 1H), 7.486 (d, 1H), 7.219 (s, 1H), 7.041 (dd, 1H), 5.328 (s, 2H), 5.124 (d, 1H), 4.427 (dd, 1H), 4.277 (s, 3H), 4.196 (td, 1H), 2.626 (s, 3H), 1.186 (d, 3H).
Cpd 150	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.610 (t, 1H), 7.722 (s, 1H), 7.638 (d, 1H), 7.263 (d, 1H), 7.046 (dd, 1H), 6.232 (tt, 1H), 5.344 (s, 2H), 4.275 (s, 3H), 3.789 (tdd, 2H), 2.642 (s, 3H).
Cpd 151 - En1	404.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (s, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.18-5.17 (t, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.98-3.77 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).
Cpd 151 - En2	404.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 9.00 (s, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.18-5.17 (t, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.98-3.77 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).
Cpd 152	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.612 - 8.545 (m, 2H), 7.855 (td, 1H), 7.636 (d, 1H), 7.598 (dt, 1H), 7.360 (ddd, 1H), 7.324 (d, 1H), 7.119 (dd, 1H), 5.220 (s, 2H), 4.770 - 4.678 (m, 2H), 4.269 (s, 3H), 3.543 (q, 2H), 3.503 - 3.398 (m, 3H), 3.193 (dt, 1H), 2.438 - 2.355 (m, 1H), 2.086 - 1.984 (m, 1H).
Cpd 153	-	1H NMR (600 MHz, DMSO) d 8.616 - 8.542 (m, 2H), 7.855 (td, 1H), 7.636 (d, 1H), 7.598 (dd, 1H), 7.392 - 7.302 (m, 2H), 7.119 (dd, 1H), 5.220 (s, 2H), 4.773 - 4.673 (m, 2H), 4.269 (s, 3H), 3.543 (q, 2H), 3.502 - 3.391 (m, 3H), 3.193 (dt, 1H), 2.441 - 2.351 (m, 1H), 2.035 (dq, 1H).
Cpd 154 - En1	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.96 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.08-7.06 (d, 2H), 5.31-5.17 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.82 (s,

[1511]

		3H), 3.78 (m, 1H), 1.57 (m, 3H).
Cpd 154 - En2	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.96 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.08-7.06 (d, 2H), 5.31-5.17 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 1.57 (m, 3H).
Cpd 155 - En1	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.03-7.00 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.17-5.16 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 1.57 (s, 3H).
Cpd 155 - En2	387.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03-7.00 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.17-5.16 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 1.57 (s, 3H).
Cpd 156	387.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).
Cpd 157 - En1	404.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.94 (s,1H), 7.76 (s, 1H), 7.65-7.62 (d, 1H),7.54(bs, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.00-3.98 (d, 1H), 3.81-3.78 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 157 - En2	404.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.94 (s,1H), 7.76 (s, 1H), 7.65-7.62 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.00-3.98 (d, 1H), 3.81-3.78 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

[1512]

Cpd 158 - En1	391	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.91 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.79-3.76 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.71-1.68 (d, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 2H).
Cpd 158 - En2	391	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.91 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.79-3.76 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.71-1.68 (d, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 2H).
Cpd 159 - En1	373.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.01 - 6.97 (dd, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 4H).
Cpd 159 - En2	373.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 4H).
Cpd 160 - En1	404.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.96 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.40-7.37 (d, 2H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.18-5.10 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.98-3.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).
Cpd 160 - En2	404.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.93 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.19-5.17 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.01-3.77 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

[1513]

Cpd 161 - En1	359.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 2H).
Cpd 161 - En2	359.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.91- 7.83 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.27 (bs, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.31 -3.18 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 1H), 0.62-052 (m, 2H),0.35 (d, 2H).
Cpd 162 - En1	384.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.59-8.58(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.67-7.62 (d, 2H), 7.51-(s, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.14-7.11 (d, 1H), 5.19-5.17 (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).
Cpd 162 - En2	384.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.59-8.58(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.67-7.62 (d, 2H), 7.51-(s, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.19-5.17 (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).
Cpd 163 - En1	414.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.0 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 5H)
Cpd 163 - En2	414.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.01 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.33 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 5H).
Cpd 164 - En1	410.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 4H), 7.07 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.24 (s,

[1514]

		3H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H).
Cpd 164 - En2	410.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (bs, 1H),7.07 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.38 (m, 2H).
Cpd 165 - En1	359.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.15 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 0.63 - 0.56 (m, 2H),0.36 - 0.33 (m, 2H).
Cpd 165 - En2	359.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.15 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.31(m, 2H)
Cpd 166 - En1	413.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (bs, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H).
Cpd 166 - En2	413.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (bs, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H)
Cpd 167 - En1	363.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.93 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.31 (s, 1H), 7.04-7.01 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 2H), 4.46-4.43 (t, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.25-4.23 (d, 2H), 3.98-3.96 (d, 1H), 3.80-3.77 (d, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

[1515]

Cpd 167 - En2	363.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.04-7.01 (d, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 2H), 4.46-4.43 (t, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.25-4.23 (d, 2H), 3.99-3.96 (d, 1H), 3.80-3.77 (d, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 168 - En1	396.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.69 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H) 5.21 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.42 - 2.37 (m,2H)
Cpd 168 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.70 (s, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 2.42 - 2.37 (m,2H).
Cpd 169 - En1	410.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.56 (d, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 5H).
Cpd 169 - En2	410.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.56 (d, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 5H).
Cpd 170 -En1	416.2	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.01 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 5H).
Cpd 170 -En2	416.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.24

[1516]

		(s, 3H), 4.19 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 5H),
Cpd 171 -En1	413.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H).
Cpd 171 -En2	413.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H).
Cpd 172 - En1	307.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (bs, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.82 (s, 4H), 1.56 (s, 3H)
Cpd 172 - En2	307.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (bs, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.82 (s, 4H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 173 - En1	361.3	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.28 (s,3H), 4.01 - 3.95 (m, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.56 (s,3H),1.23 (s, 1H).
Cpd 173 - En2	361.3	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H),7.26 (d, 1H), 7.00 (dd,1H), 5.16 (t, 1H), 4.28 (s,3H), 3.98 (d, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.96 -1.82 (m, 4H), 1.56 (s,3H),1.23 (s, 1H).

[1517]

Cpd 174 - En1	398.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.56 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 174 - En2	398.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.56 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.18 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 175 - En1	445.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (bs, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 5H), 7.39 - 7.07 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H).
Cpd 175 - En2	445.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.73 (bs, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 5H), 7.39 - 7.07 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H).
Cpd 176 - En1	445.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.02 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.23 (s, 3H),3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 2H).
Cpd 176 - En2	445.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.00 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 5H), 7.40 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 5.30 (s, 3H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.67- 3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 1H),3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 2H).
Cpd 177 - En1	464.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.33 (s, 3H), 5.21 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.64 (d, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.22 - 3.20 (m, 1H),

[1518]

		2.54 - 2.40 (m, 2H).
Cpd 177 - En2	464.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.33 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.64 (d, 2H), 3.31(s, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.50 (m,2H).
Cpd 178 - En1	464.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.79 - 8.70 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H).
Cpd 178 - En2	464.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.75- 8.70 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.30 (s,3H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 2.58 - 2.30 (m, 2H)
Cpd 179 - En1	388.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 1H), 5.19-5.13 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).
Cpd 179 - En2	388.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 1H), 5.19-5.13 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).
Cpd 180 - En1	396.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m,

[1519]

		1H).
Cpd 180 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 1H).
Cpd 181 - En1	398.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, 2H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.40-7.37 (d, 2H), 7.11-7.08 (d, 3H), 5.14 (m, 3H), 4.28 (s, 3H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.156 (s, 1H), 2.312 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
Cpd 181 - En2	398.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, 2H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.40-7.37 (d, 2H), 7.11-7.08 (d, 3H), 5.14 (m, 3H), 4.28 (s, 3H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.156 (s, 1H), 2.312 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
Cpd 182 - En1	425.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.28 (tt, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 1.44 (s, 3H).
Cpd 182 - En2	425.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.28 (tt, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.24 (t, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 1.44 (s, 3H),
Cpd 183 - En1	478.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (s, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.14 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 2.62 (d, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H).

[1520]

Cpd 183 - En2	478.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.13 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H).
Cpd 184 - En1	430.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (t, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 2.96 (bs, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)
Cpd 184 - En2	430.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).
Cpd 185 - En1	418.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.22 (t, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H),
Cpd 185 - En2	418.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.23 (t, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H),
Cpd 186 - En1	492.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (d, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (brm, 6H), 2.44-2.37 (m, 2H).
Cpd 186 - En2	492.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (brm, 6H),

[1521]

		2.44 - 2.38 (m, 2H)
Cpd 187 - En1	357.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.94 (s, 1H),7.67 (d, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.61 - 6.32 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 5H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 187 - En2	357.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.60 - 6.33 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 5H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 188 - En1	398.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.58 (d, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H), 5.18 (s, 3H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)
Cpd 188 - En2	398.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.58 (d, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H), 5.19 (s, 3H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 3.96 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).
Cpd 189	398.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.58 - 8.56 (m, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 2H), 5.05 (bs, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H).
Cpd 190 - En1	384.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.71 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (bs, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.18 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 3.98 (d, 1H),3.80 (d, 1H), 1.56 (s, 3H)

[1522]

Cpd 190 - En2	384.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.71 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.08 (dd, 1H), 5.18 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 3.98 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 191 - En1	433.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (bs, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.42 - 7.06 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.19 (bs, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.79 (d, 1H),1.56 (s, 3H)
Cpd 191 - En2	433.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.96 (bs, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.42 - 7.06 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.20 (bs, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.97 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.56 (s, 3H).
Cpd 192 - En1	452.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 - 8.73 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.38 (d,1H), 7.30 (bs, 1H), 7.08 (dd,1H), 5.32 (s, 2H), 5.14 (t, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 1.55 (s,3H).
Cpd 192 - En2	452.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.38 (d,1H), 7.30 (bs, 1H), 7.08 (dd,1H), 5.32 (s, 2H), 5.13 (t, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H),1.55 (s,3H).
Cpd 193 - En1	478.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.80 - 7.75 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.47 (s, 3H).
Cpd 193 - En2	478.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.74 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.47 (s, 3H).

[1523]

Cpd 194 - En1	401.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.97 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.16 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)
Cpd 194 - En2	401.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.97 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 5.16 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)
Cpd 195 - En1	432.3	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 6H).
Cpd 195 - En2	432.3	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 6H).
Cpd 196	375.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.90 (s, 1H), 7.62-7.59 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.23 (d, 1H), 7.01-6.99 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.03-3.91 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.12-1.03 (dd, 3H).
Cpd 197	-	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 13.6 (Br S, 1H), 7.69 (d 1H), 7.49 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (s, 3H).
Cpd 198	301.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.66 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.37 (s,

[1524]

		3H).
Cpd 199	-	(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 13.52 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
Cpd 201 - En1	405.36	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1H), 7.83 -7.86 (m, 2 H),7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 6.09 - 6.34 (m, 1 H), 5.20 - 5.23 (m, 3 H), 4.21 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 1.23 (s, 3 H);
Cpd 201 - En2	405.36	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 - 8.58 (m, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 2 H),7.56 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 2 H), 6.09 - 6.40 (m, 1 H), 5.20 - 5.23 (m, 3 H), 4.21 (s, 3 H), 3.59- 3.68 (m, 2 H), 2.52 - 2.67 (m, 1 H), 2.28 - 2.49 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H)
Cpd 202 - En1	473.23	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.73 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.91 (S, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H),7.64 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07- 7.10 (m, 1H), 6.08-6.38 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.16 (t, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 1.41 (s, 3H)
Cpd 202 - En2	473.23	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.73 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.91 (S, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H),7.64 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07- 7.10 (m, 1H), 6.08-6.38 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.16 (t, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.49-2.67 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 1.41 (s, 3H)
Cpd 203 - En1	422.26	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7.87 (S, 1 H), 7.57 - 7.61 (M, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H),7.04 (dd, 1 H), 6.11 - 6.41 (m, 1 H), 5.22 (t, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 2.57 - 2.66 (m, 1 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H);

[1525]

Cpd 203 - En2	422.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7.87 (S, 1 H), 7.57 - 7.61 (M, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H),7.04 (dd, 1 H), 6.11 - 6.40 (m, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 2.50 - 2.67 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H);
Cpd 204	365.29	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.95 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.13 - 7.16 (dd, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 4.13 - 4.22 (m, 2 H).
Cpd 205	327.33	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 - 8.60 (m, 1 H), 8.27 (t, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.59 (q, 2 H), 3.43 (q, 2 H).
Cpd 206	363.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11.88 (s, 1 H), 8.73 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 4.29 (s, 3 H).
Cpd 207	396.28	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 - 8.58 (m, 1 H), 8.44 (t, 1 H), 7.83 (dt, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.33 - 7.35 (m, 1 H), 7.12 - 7.15 (t, 2 H), 5.22 (s, 2 H) 4.24 (s, 3 H), 3.25 (s, 2 H), 2.49 (s, 6 H), 2.23 (s, 2 H) ,0.90 (s, 6 H).
Cpd 208	423.19	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.83 (t, 1 H), 8.60 - 8.62 (m, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 4 H), 7.49 - 7.52 (m, 3 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.10- 7.13 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.09 - 4.16 (m, 5 H).
Cpd 209	459.34	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.88 (s, 1 H), 8.58 - 8.59 (m, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 4 H), 7.52 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 (dt, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.70 (d,

[1526]

		2 H), 4.22 (s, 3 H)
Cpd 210	439.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.90 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.11 - 7.43 (m, 8 H), 5.22 (s, 2 H), 4.59 (d, 2 H), 4.27 (s, 3 H)
Cpd 211 - En1	422.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.0 (s ,1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.43 - 4.36 (m, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.02 - 2.99 (m, 2 H), 2.94 - 2.90 (m, 1 H), 2.76 (t, 1 H), 2.59 (t, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1 H).
Cpd 211 - En2	422.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.0 (s ,1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.43 - 4.36 (m, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.02 - 2.90 (m, 2 H), 2.75 (t, 1 H), 2.66 (t, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H).
Cpd 212 - En1	402.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.66 - 7.63 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 (t, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 2 H), 5.19 (q, 2 H), 4.40 - 4.35 (m, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.00 - 2.89 (m, 2 H), 2.77 - 2.67 (m, 2 H), 2.5 (m, 1 H), 2.12 - 2.07 (m, 1 H), 1.95 - 1.88 (m, 1 H).
Cpd 212 - En2	402.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.14 - 7.11 (m, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 4.41 - 4.34 (m, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.0 - 2.92 (m, 2 H), 2.89 - 2.64 (m, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 2.12 - 2.06 (m, 1 H), 1.98 - 1.87 (m, 1 H)
Cpd 213 - En1	422.3	(400.32 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.01 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.02-7.05 (dd, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 4.17 (t, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.83 (d, 2 H), 2.58 (t, 1 H), 2.43 (s, 4 H), 2.05-2.19 (m, 1

[1527]

		H).
Cpd 213 - En2	422.3	(400.32 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.01 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.02-7.05 (dd, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 4.17 (t, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.83 (d, 2 H), 2.58 (t, 1 H), 2.43 (s, 4 H), 2.05-2.19 (m, 1 H).
Cpd 214 - En1	402.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.84 - 7.87 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H),7.10 (s, 1H), 5.23 (s, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 4.14 (bs, 1H), 3.01 (d, 2 H), 2.7 (bs, 2 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 2.38 (t, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H).
Cpd 214 - En2	402.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.84 - 7.87 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H),7.10 (s, 1H), 5.23 (s, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 4.14 (bs, 1H), 3.01 (d, 2 H), 2.7 (bs, 2 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 2.38 (t, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H).
Cpd 215 - En1	372.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.00 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.01-7.04 (dd, 1 H), 5.13 (d, 2 H), 4.37 (t, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.32 (s, 1 H), 2.91-3.02 (m, 3 H), 2.77-2.79 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.78 (d, 1 H).
Cpd 215 - En2	372.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.00 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.01-7.04 (dd, 1 H), 5.13 (d, 2 H), 4.37 (t, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.32 (s, 1 H), 2.91-3.02 (m, 3 H), 2.77-2.79 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.78 (d, 1 H)
Cpd 216 - En1	352.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.08 - 7.11 (m, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 4.35 -

[1528]

		4.36 (m, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 2.91 -2.98 (m, 2 H), 2.72 - 2.78 (m, 2 H), 1.98 - 2.03 (m, 1 H), 1.70 - 1.72 (m, 1 H)
Cpd 216 - En2	352.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.60 (dd, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.35 - 4.39 (m, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 2.92 - 2.99 (m, 2 H), 2.74 - 2.79 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.68 - 1.75 (m, 1 H);
Cpd 217	403	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.68 (S, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (dd, 1 H) 5.27 (t, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 3.67 (d, 2 H), 2.90 (t, 4 H).
Cpd 218	444.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 12.85 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.89 - 7.83 (m, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.38 - 7.36 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.39 (s, 3 H).
Cpd 219	427.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 - 8.59 (m, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.03 (brs, 1 H), 4.23 - 4.26 (m, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.91 - 3.94 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H).
Cpd 220 - En1	421.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.76 (d, 1 H), 8.58 - 8.60 (m, 1 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 5.07 - 5.12 (q, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 3.73 (br s, 2 H),
Cpd 220 - En2	421.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.77 (d, 1 H), 8.58-8.60 (m, 1 H), 7.83-7.87 (dt, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47-7.50 (m, 2

[1529]

		H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 5.07-5.12 (q, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 3.68-3.76 (m, 2 H).
Cpd 221 - En1	404.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.64 (d, 1 H), 8.60 (d, 2 H), 7.77 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.50 (d 1 H), 7.44 (s 1 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.33 - 7.30 (m, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 5.28 - 5.19 (m, 3 H), 5.05 (t, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 3.89 -3.81 (m, 2 H)
Cpd 221 - En2	404.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.64 (d, 1 H), 8.60 (d, 2 H), 7.77 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.50 (d 1 H), 7.44 (s 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 5.19 - 5.28 (m, 3 H), 5.05 (t, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H).
Cpd 223 - En1	435.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.87 (d, 1 H), 8.60 - 8.59 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H) 7.64 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 2 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 4 H), 5.24 - 5.18 (m, 3 H), 4.76 (t, 1 H), 4.18 (s, 3 H), 3.53 - 3.43 (m, 2 H), 2.10 - 2.03 (m, 1 H), 1.98 - 1.91 (m, 1 H).
Cpd 223 - En2	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.87 (d, 1 H), 8.60 - 8.59 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H) 7.64 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 2 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 4 H), 5.24 - 5.18 (m, 3 H), 4.76 (t, 1 H), 4.18 (s, 3 H), 3.53 - 3.43 (m, 2 H), 2.10 - 2.03 (m, 1 H), 1.98 - 1.91 (m, 1 H).
Cpd 226-En1	409.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.87 - 7.82 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 1 H), 5.24 - 5.13 (m, 3 H), 4.38 - 4.34 (m, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.60 - 3.55 (m, 1 H), 3.48 - 3.42 (m, 1 H), 2.70 -2.60 (m, 2 H).

[1530]

Cpd 226-En2	409.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 - 8.58 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.87 - 7.82 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 1 H), 5.24 -5.14 (m, 3 H), 4.37 - 4.34 (m, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.59 - 3.56 (m, 1 H), 3.46 - 3.45 (m, 1 H), 2.67 -2.60 (m, 2 H).
Cpd 227 - En1	477.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 (d, 2H), 7.84 (t, 1 H),7.65 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.034 (m, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 2 H), 5.28 (t, 1 H), 5.10-5.19 (m, 2 H), 4.90 (d, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 3.67 (d, 2 H);
Cpd 227 - En2	477.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 (d, 2H), 7.84 (t, 1 H),7.65 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.034 (m, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 2 H), 5.28 (t, 1 H), 5.10-5.19 (m, 2 H), 4.90 (d, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 3.67 (d, 2 H)
Cpd 228 - En1	391.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.12 - 7.09 (m, 1 H), 6.36 - 6.05 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 3.59 - 3.47 (m, 2 H), 2.25 - 2.16 (m, 2 H).
Cpd 228 - En2	391.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.12 - 7.09 (m, 1 H), 6.36 - 6.05 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 3.60 - 3.46 (m, 2 H), 2.25 - 2.12 (m, 2H).
Cpd 229 - En1	432.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.86 - 7.81 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.10 (t, 3 H), 6.36 - 6.06 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 2.78 (d, 1 H), 2.70 - 2.62 (m, 2 H), 2.32 - 2.18 (m, 7 H), 1.42 (s, 3 H).

[1531]

Cpd 229 - En2	432.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.84 (t, 1 H) 7.82 (d, 1 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 7.10 (t, 2 H), 6.36 - 6.06 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 2.78 - 2.70 (m, 1 H), 2.68 - 2.61 (m, 2 H), 2.33 - 2.16 (m, 7 H), 2.15 (s, 3 H).
Cpd 230 - En1	419.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 - 8.59 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.82 - 7.86(m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.09 - 7.12 (m, 2 H), 6.08 - 6.39 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.62 (d, 1 H), 3.53 - 3.56 (d, 1 H), 3.27 - 3.39 (m, 3 H), 2.67 (s, 1 H), 2.31 - 2.61 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H)
Cpd 230 - En2	419.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 - 8.59 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.82 - 7.86(m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.09 - 7.12 (m, 2 H), 6.08 - 6.39 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.62 (d, 1 H), 3.53 - 3.56 (d, 1 H), 3.27 - 3.39 (m, 3 H), 2.67 (s, 1 H), 2.31 - 2.61 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H)
Cpd 232 - En1	383.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.12 - 7.14 (dd, 1H), 5.23 (s, 2 H), 5.16 (t, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.76 (d, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H)
Cpd 232 - En2	383.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.82 - 7.86 (dt, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.12 - 7.14 (dd, 1H), 5.23 (s, 2 H), 5.16 (t, 1 H), 4.23 (s, 3 H), 3.76 (d, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H)
Cpd 234	416.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.87 - 7.83 (dt, 1 H), 7.70-7.67 (m, 2 H), 7.62 - 7.58 (m, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.15 - 7.12 (dd, 1 H),

[1532]

		5.20 - 5.17 (m, 3 H), 4.57 - 4.18 (m, 2 H), 4.29 (s, 3 H), 4.17 - 4.13 (q, 1 H), 3.84 - 3.79 (q, 1 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 2.39 - 2.32 (m, 1H).
Cpd 235 - En1	389.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (dt, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.09 - 7.12 (dd, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 5.15 (t, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.85 - 3.89 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (m, 1 H), 1.89 - 1.96 (m, 1 H), 1.73 - 1.80 (m, 1 H).
Cpd 235 - En2	389.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (dt, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.09 - 7.12 (dd, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 5.15 (t, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.85 - 3.89 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (m, 1 H), 1.73 - 1.96 (m, 2 H).
Cpd 237 - En1	403.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.75 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (dt, 1 H), 7.61 - 7.57 (q, 2 H), 7.37 - 7.34 (dt, 1 H), 7.18 (q, 1 H), 7.10- 7.07 (dd, 1 H), 6.16 - 5.87 (dt, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.85 - 3.81 (dd, 1 H), 3.77 - 3.73 (dd, 1 H), 1.81 - 1.75 (m, 1 H), 1.26 (d, 2 H).
Cpd 237 - En2	403.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.75 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (dt, 1 H), 7.61 - 7.57 (q, 2 H), 7.37 - 7.34 (dt, 1 H), 7.18 (q, 1 H), 7.10 - 7.07 (dd, 1 H), 6.16 - 5.87 (dt, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.85 - 3.81 (dd, 1 H), 3.77 - 3.73 (dd, 1 H), 1.79 - 1.75 (m, 1 H), 1.25 (d, 2 H).
Cpd 238 - En1	433.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.63 (d, 1 H), 8.59 (t, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.12 - 7.08 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H),

[1533]

		5.55 (q, 1 H), 5.22 (q, 2 H), 5.04 (t, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.91 - 3.87 (m, 2 H), 3.47 - 3.44 (m, 1 H), 1.06 - 0.98 (m, 4 H).
Cpd 238 - En2	433.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.64 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.61 (t, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.12 - 7.08 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 5.55 (q, 1 H), 5.22 (q, 2 H), 5.04 (t, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.89 (t, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 1 H), 1.06 - 0.97 (m, 4 H).
Cpd 239 - En1	421.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 - 7.83 (dt, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.61 - 7.58 (m, 2 H), 7.39 - 7.34 (m, 2 H), 7.15 - 7.12 (dd, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.06 (bs, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.80 (s, 5 H), 1.72 (s, 3 H).
Cpd 239 - En2	421.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 - 7.83 (dt, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.61 - 7.58 (m, 2 H), 7.39 - 7.34 (m, 2 H), 7.15 - 7.12 (dd, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.06 (bs, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.80 (s, 5 H), 1.72 (s, 3 H).
Cpd 240 - En1	384.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.86 - 7.84 (m, 1 H), 7.61 (t, 2 H), 7.46 (br s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.90 (t, 1 H), 4.34 - 4.32 (m, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.56 - 3.54 (m, 1 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 2.49 - 2.46 (m, 2 H);
Cpd 240 - En2	384.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.86 - 7.84 (m, 1 H), 7.61 (t, 2 H), 7.46 (br s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.94 (br s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.90 (t, 1 H), 4.36 - 4.32 (m, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 3.57 - 3.44 (m, 2 H), 2.48 - 2.44 (m, 2 H)
Cpd 241 - En1	411.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.61 (dd, 1 H), 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.82

[1534]

		- 7.86 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 5.16 - 5.23 (t, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 3 H), 3.59 - 3.63 (m, 2 H), 3.16 - 3.17 (m, 2 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 1.62 - 1.65 (m, 2 H), 1.38 - 1.41 (m, 2 H)
Cpd 241 - En2	411.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 5.16 - 5.23 (t, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 3 H), 3.59 - 3.63 (m, 2 H), 3.16 - 3.17 (m, 2 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 1.62 - 1.65 (m, 2 H), 1.38 - 1.41 (m, 2 H).
Cpd 242	475.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (dt, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.36 -7.39 (m, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.22 - 5.26 (m, 3 H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.61 - 3.69 (m, 2 H).
Cpd 243 - En1	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.73 (d, 2 H), 8.61 - 8.59 (m, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.90 - 7.85 (m, 1 H), 7.61 (t, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.10 - 7.07 (dd, 1 H), 5.23 - 5.14 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 4.63 - 4.57 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 3.66 - 3.61 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 3.35 - 3.29 (m, 1 H), 3.15 - 3.09 (m, 1 H).
Cpd 243 - En2	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.73 (d, 2 H), 8.61 - 8.59 (m, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.90 - 7.85 (m, 1 H), 7.61 (t, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.10 - 7.07 (dd, 1 H), 5.23 - 5.14 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 4.63 - 4.57 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 3.66 - 3.61 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 3.35 - 3.29 (m, 1 H), 3.15 - 3.09 (m, 1 H).

[1535]

Cpd 245 - En1	409.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H),7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.40 (br s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.26 (s, 3 H), 4.06 - 4.07 (m, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 2.33 - 2.38 (m, 1 H)
Cpd 245 - En2	409.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H),7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.41 (br s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.26 (s, 3 H), 4.06 - 4.07 (m, 1 H), 3.36 - 3.45 (m, 2 H), 2.54 - 2.55 (m, 1 H), 2.36 - 2.50 (m, 1 H);
Cpd 246 - En1	420.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.65 (d, 1 H), 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.14 - 7.11 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.56 - 4.52(m, 1H), 4.23 (s, 3 H), 3.31 - 3.23 (m, 1 H), 3.15 - 3.06 (m, 2 H), 2.91 - 2.87 (m, 1 H), 2.80 - 2.67 (m, 2 H);
Cpd 246 - En2	420.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.65 (d, 1 H), 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.14 - 7.11 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.23 (s, 3 H), 3.29 - 3.23 (m, 1 H), 3.16 - 3.06 (m, 2 H), 2.91 - 2.87 (m, 1 H) 2.80 - 2.67 (m, 2 H);
Cpd 248 - En1	430.4	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 7.86 - 7.81 (m, 1 H), 7.68 - 7.64 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 - 7.33 (m, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.34 - 6.04 (m, 1 H), 5.26 - 5.17 (m, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.14 (d, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.67 - 2.54 (m, 3 H), 2.39 - 2.23 (m, 2 H), 1.59 - 1.54 (m, 1 H), 1.46 - 1.39 (m, 2 H)
Cpd 248 - En2	430.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 (d, 1 H), 7.86 - 7.81 (m, 1 H), 7.68 - 7.64 (m, 2

[1536]

		H), 7.55 (d, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 - 7.33 (m, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.34 - 6.03 (m, 1 H), 5.26 - 5.17 (m, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 3.13 (d, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 3 H), 2.39 - 2.32 (m, 1 H), 2.28 - 2.23 (m, 1 H), 1.59 -1.54 (m, 3 H);
Cpd 251 - En1	407.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 7.85 (dt, 1 H), 7.64 - 7.57 (m, 3 H), 7.38 - 7.34 (m, 2 H), 7.13 - 7.10 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 5.21 - 5.20 (m, 3 H), 4.92 (t, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.81 - 3.73 (m, 5 H).
Cpd 251 - En2	407.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 7.85 (dt, 1 H), 7.64 - 7.57 (m, 3 H), 7.38 - 7.35 (m, 2 H), 7.12 - 7.10 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 5.21 - 5.18 (m, 3 H), 4.92 (bs, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.81 - 3.76 (m, 5 H).
Cpd 252 - En1	418.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.17 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 - 7.10 (m, 2 H), 5.12 - 5.22 (m, 2 H), 4.96 (brs, 1 H), 4.47 - 4.52 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.49 - 3.51 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 2.98 - 3.04 (m, 1 H).
Cpd 252 - En2	418.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.60 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.17 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 - 7.10 (m, 2 H), 5.12 - 5.22 (m, 2 H), 4.96 (brs, 1 H), 4.47 - 4.52 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.49 - 3.51 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 2.98 - 3.04 (m, 1 H).
Cpd 253 - En1	396.3	(400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87- 7.83 (m, 2 H), 7.65 - 7.59 (m,

			2 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 3.69 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 (s, 1 H), 3.25 - 3.19 (m, 1 H), 2.49 - 2.41 (m, 2 H)
	Cpd 253 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87- 7.83 (m, 2 H), 7.65 - 7.59 (m, 2 H), 7.38 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.13 - 7.10 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 3.69 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 (s, 1 H), 3.25 - 3.19 (m, 1 H), 2.49 - 2.41 (m, 2 H)
	Cpd 254 - En1	395.1	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.79 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 5.27 (t, 1 H), 5.20 (s, 2H), 4.79 - 4.85 (m, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.83 - 3.87 (m, 1 H), 3.12 - 3.81 (m, 1H).
[1537]	Cpd 254 - En2	395.1	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.79 (d, 1 H), 8.57 - 8.58 (m, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 5.27 (t, 1 H), 5.18 (s, 2H), 4.79 - 4.85 (m, 1 H), 4.25 (m, 3 H), 3.83 - 3.87 (m, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 1H).
	Cpd 255 - En1	423.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.64 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.97 (t, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 3.62 - 3.69 (m, 2 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 2.66 - 2.74 (m, 3 H), 1.44 (s, 3 H).
	Cpd 255 - En2	423.5	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.57 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.84 (dt, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.55 (t, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 2 H), 7.09 - 7.12 (m, 2 H), 5.20 - 5.23 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 3.64 - 3.66 (m, 2 H), 3.12 - 3.19 (m, 1 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H).

Cpd 256	312.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.20 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.57 - 7.61 (dt, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.07 - 7.09 (dd, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.58 (t, 2 H), 3.69 - 3.72 (m, 2 H)
Cpd 257	294.1	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.19 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.32 - 7.42 (m, 4 H), 7.10 (dd, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.57 (t, 2 H), 3.68 - 3.72 (m, 2 H)
Cpd 258 - En1	385.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.99 (s, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.54 - 3.68 (m, 4 H), 3.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H).
Cpd 258 - En2	385.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.59 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H),7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.19 (s, 2H), 4.99 (s, 1 H), 4.22 (s, 3 H), 3.54 - 3.68 (m, 4 H), 3.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H).
Cpd 259	357.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 8.58 - 8.59 (d, 1 H), 792 - 7.94 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (t, 1 H), 7.58 - 7.63 (t, 2 H), 7.35 - 7.38 (t, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.08 - 7.11 (dd, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.76 - 4.79 (t, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 4.01 - 4.06 (m, 1 H), 3.57 - 3.60 (t, 4 H)
Cpd 260	386.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7.66 (d, 1 H), 7.61 - 7.57 (m, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.07 - 7.10 (dd, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.77 (t, 2 H), 4.55 - 4.63 (m, 3 H), 3.86 (t, 2 H), 3.61 - 3.64 (m, 4 H)
Cpd 261	356.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7.69 (d, 1 H), 7.59 (dt, 1 H), 7.44 - 7.41 (m, 2 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.07 (dd, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.82 (brs, 1 H), 4.64 (t, 2 H), 3.94 (t, 2 H), 3.63 - 3.57 (m, 4 H)
Cpd 262	374.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7.98 (d, 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 2 H), 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 7.29 - 7.23 (m, 3 H), 7.04 (dd, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.77 (t, 2 H), 4.25 (s, 3 H), 4.08 - 4.00 (m, 1 H), 3.61 - 3.58 (m, 4 H).

[1538]

[1539]

[1540] 手性分析数据

[1541]

手性 SFC						
Cpd 代码	柱 名称	共溶剂	共 溶剂%	流 速 [g/min]	RT [min]	*纯 度 [%]*
Cpd 002 - En1	(8)	MeOH	40	3	1.13	99.7
Cpd 002 - En2	(8)	MeOH	40	3	3.1	97.7
Cpd 003 - En1	(9)	MeOH	15	3	5.29	99.3
Cpd 003 - En2	(9)	MeOH	15	3	6.53	96.4
Cpd 151 - En1	(11)	0.3% IPAmine 的 MeOH 溶液	50	2	3.4	99.7
Cpd 151 - En2	(11)	0.3% IPAmine 的 MeOH 溶液	50	2	3.82	99.9
Cpd 154 - En1	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	2.62	>99.9
Cpd 154 - En2	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	3.09	99.8
Cpd 155 - En1	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	5.08	>99.9
Cpd 155 - En2	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	6.14	99.7
Cpd 157 - En1	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	70	2	3.12	>99.9
Cpd 157 - En2	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	70	2	3.88	99.8
Cpd 159 - En1	(1)	MeOH	30	3	2.91	98.8
Cpd 159 - En2	(1)	MeOH	30	3	3.52	95.9

[1542]

Cpd 160 - En1	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	3.89	>99.9
Cpd 160 - En2	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	60	2	4.73	98.1
Cpd 161 - En1	(6)	MeOH	70	3	2.8	99.8
Cpd 161 - En2	(6)	MeOH	70	3	3.54	99.5
Cpd 162 - En1	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	70	2	10.57	>99
Cpd 162 - En2	(11)	0.3%IPAmine 的 MeOH 溶液	70	2	12.87	>99
Cpd 163 - En1	(4)	MeOH	40	4	6.99	99
Cpd 163 - En2	(4)	MeOH	40	4	9.13	95.5
Cpd 164 - En1	(1)	MeOH	40	3	2.53	99.9
Cpd 164 - En2	(1)	MeOH	40	3	4.76	99.8
Cpd 165 - En1	(9)	EtOH	25	3	6.49	99.8
Cpd 165 - En2	(9)	EtOH	25	3	7.62	99.6
Cpd 166 - En1	(7)	MeOH	50	4	3.99	99.9
Cpd 166 - En2	(7)	MeOH	50	4	5.45	99.7
Cpd 167 - En1	(7)	0.3% IPAmine 的 MeOH 溶液	50	2	4.58	99.5
Cpd 167 - En2	(7)	0.3% IPAmine 的 MeOH 溶液	50	2	5.11	99.3
Cpd 168 - En1	(1)	MeOH	40	3	2.41	99.5
Cpd 168 - En2	(1)	MeOH	40	3	3.64	96
Cpd 169 -	(10)	0.5%DEA 的 MeOH	40	3	2.68	99.9

[1543]

En1		溶液				
Cpd 169 - En2	(10)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	3.56	99.8
Cpd 170 - En1	(5)	MeOH	35	3	3.41	99.9
Cpd 170 - En2	(5)	MeOH	35	3	4.29	99.2
Cpd 171 - En1	(5)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	3.58	99.9
Cpd 171 - En2	(5)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	4.15	99.1
Cpd 172 - En1	(2)	MeOH	40	3	2.9	99.5
Cpd 172 - En2	(2)	MeOH	40	3	6.8	99.8
Cpd 173 - En1	(2)	IPA	30	3	2.62	99.7
Cpd 173 - En2	(2)	IPA	30	3	3.87	97.9
Cpd 174 - En1	(1)	MeOH	40	3	2.04	98.9
Cpd 174 - En2	(1)	MeOH	40	3	2.91	88.4
Cpd 175 - En1	(10)	MeOH	40	3	2.25	99.9
Cpd 175 - En2	(10)	MeOH	40	3	3.01	99.7
Cpd 177 - En1	(5)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	3.03	99.8
Cpd 177 - En2	(5)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	3.68	99.2
Cpd 178 - En1	(9)	MeOH	30	3	4.3	99.9
Cpd 178 - En2	(9)	MeOH	30	3	4.87	97.7
Cpd 179 - En1	(11)	0.5%IPAmine 的 MeOH 溶液	25	2	10.2	>99.9

[1544]

Cpd 179 - En2	(11)	0.5%IPAmine 的 MeOH 溶液	25	2	11.56	97.6
Cpd 180 - En1	(3)	MeOH	40	3	4.42	99.8
Cpd 180 - En2	(3)	MeOH	40	3	5.44	99.3
Cpd 181 - En1	(11)	0.1%NH3 的 MeOH 溶液	70	2	5.91	92.3
Cpd 181 - En2	(11)	0.1%NH3 的 MeOH 溶液	70	2	7.07	96.8
Cpd 183 - En1	(7)	MeOH	30	3	2.57	99.9
Cpd 183 - En2	(7)	MeOH	30	3	3.46	99.5
Cpd 185 - En1	(1)	MeOH	35	3	1.56	99.5
Cpd 185 - En2	(1)	MeOH	35	3	2.4	99.3
Cpd 186 - En1	(3)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	4.1	99.9
Cpd 186 - En2	(3)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	7.18	99.8
Cpd 188 - En1	(10)	MeOH	40	3	1.88	99.7
Cpd 188 - En2	(10)	MeOH	40	3	2.29	99.3
Cpd 190 - En1	(1)	MeOH	35	3	2.45	99.3
Cpd 190 - En2	(1)	MeOH	35	3	3.21	97.4
Cpd 192 - En1	(1)	IPA	20	3	4.2	99.5
Cpd 192 - En2	(1)	IPA	20	3	5.63	95.2
Cpd 193 - En1	(1)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	20	3	2.47	99.2
Cpd 193 -	(1)	0.5%DEA 的 MeOH	20	3	3.29	95.1

[1545]

En2		溶液				
Cpd 194 - En1	(1)	MeOH	40	3	1.82	99
Cpd 194 - En2	(1)	MeOH	40	3	2.52	97.5
Cpd 195 - En1	(7)	MeOH	40	3	5.13	99.9
Cpd 195 - En2	(7)	MeOH	40	3	7.25	98.8
Cpd 201 - En1	(13)	MeOH	25	3	2.33	99.9
Cpd 201 - En2	(13)	MeOH	25	3	3.35	99.7
Cpd 203 - En1	(16)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	15	3	4.32	99.9
Cpd 203 - En2	(16)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	15	3	5.22	96.5
Cpd 211 - En1	(15)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	1.97	99.9
Cpd 211 - En2	(15)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	3.29	99.8
Cpd 212 - En1	(2)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	30	3	2.21	99.7
Cpd 212 - En2	(2)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	30	3	3.71	99.2
Cpd 213 - En1	(2)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	25	3	4.16	99.2
Cpd 213 - En2	(2)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	25	3	6.7	99.4
Cpd 214 - En1	(2)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	1.64	99.9
Cpd 214 - En2	(2)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	3.59	99.9
Cpd 215 - En1	(3)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	35	3	7.08	99.9
Cpd 215 - En2	(3)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	35	3	10.68	99.6
Cpd 216 -	(2)	0.5%DEA 的 MeOH	30	3	4.64	99.5

[1546]

En1		溶液					
Cpd 216 - En2	(2)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	6.57	98.6
Cpd 220 - En1	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	1.85	99.7
Cpd 220 - En2	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	6.96	99.9
Cpd 221 - En1	(2)	MeOH	50	3	4.76	99.7
Cpd 221 - En2	(2)	MeOH	50	3	9.25	97
Cpd 223 - En1	(7)	MeOH	40	4	3.81	99.8
Cpd 223 - En2	(7)	MeOH	40	4	5.7	98.6
Cpd 226- En1	(7)	MeOH	20	3	4.97	99.7
Cpd 226- En2	(7)	MeOH	20	3	8.22	99.1
Cpd 227 - En1	(7)	MeOH	15	3	1.8	99.9
Cpd 227 - En2	(7)	MeOH	15	3	2.84	99.5
Cpd 228 - En1	(7)	MeOH	30	3	4.92	98.4
Cpd 228 - En2	(7)	MeOH	30	3	7.26	99.9
Cpd 229 - En1	(7)	MeOH	30	3	2.36	99.9
Cpd 229 - En2	(7)	MeOH	30	3	6.9	99.9
Cpd 230 - En1	(7)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	2.8	99.7
Cpd 230 - En2	(7)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	5.02	99.1
Cpd 232 - En1	(17)	0.5%DEA 的 EtOH 溶液	20	3	6.5	99.9
Cpd 232 -	(17)	0.5%DEA 的 EtOH	20	3	7.6	99.4

[1547]

En2		溶液					
Cpd 235 - En1	(2)	MeOH	30	3	1.68	99.9
Cpd 235 - En2	(2)	MeOH	30	3	3.8	99.9
Cpd 237 - En1	(3)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	25	3	2.24	99.9
Cpd 237 - En2	(3)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	25	3	4.06	99.4
Cpd 238 - En1	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	4	2.29	99.8
Cpd 238 - En2	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	4	3.94	98.5
Cpd 239 - En1	(7)	MeOH	30	3	12.16	99.9
Cpd 239 - En2	(7)	MeOH	30	3	15.79	99.8
Cpd 240 - En1	(3)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	4.14	99.4
Cpd 240 - En2	(3)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	4.85	95.1
Cpd 241 - En1	(5)	MeOH	25	3	2.11	99.1
Cpd 241 - En2	(5)	MeOH	25	3	2.56	94
Cpd 243 - En1	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	9.36	99.9
Cpd 243 - En2	(7)	0.5%IPAmine 的 IPA 溶液	40	3	12.19	99.4
Cpd 245 - En1	(14)	MeOH	10	3	1.82	99.8
Cpd 245 - En2	(14)	MeOH	10	3	2.37	98.5
Cpd 246 - En1	(2)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	1.69	99.9
Cpd 246 - En2	(2)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	3.31	97.1
Cpd 248 -	(7)	EtOH	35	3	3.58	99.7

[1548]

Cpd 248 - En1	(7)	EtOH	35	3	4.47	99.8
Cpd 248 - En2						
Cpd 251 - En1	(17)	MeOH	40	3	3.65	99.8
Cpd 251 - En2	(17)	MeOH	40	3	4.79	99.4
Cpd 252 - En1	(4)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	6.43	97.7
Cpd 252 - En2	(4)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	40	3	7.84	99.9
Cpd 253 - En1	(12)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	2.83	99.9
Cpd 253 - En2	(12)	0.5%DEA 的 MeOH 溶液	30	3	3.21	99.9
Cpd 254 - En1	(7)	MeOH	15	3	4.41	99.9
Cpd 254 - En2	(7)	MeOH	15	3	5.71	99.8
Cpd 258 - En1	(3)	MeOH	30	3	3.32	99.9
Cpd 258 - En2	(3)	MeOH	30	3	4.01	99.5

[1549] Chiralpak AD-3(4.6*150mm)3.5μm＝(1);Chiralpak AD-H(4.6*250mm)5μm＝(2);Chiralpak IC(4.6*250mm)5μm＝(3);Chiralpak IE-3(4.6*150mm)3μm＝(4);Chiralpak IF-3(4.6*150mm)3μm＝(5);Chiralpak IF(4.6*250mm)5μm＝(6);Chiralpak IG-3(4.6*150mm)3μm＝(7);ChiralCel OD-3(4.6*150mm)3μm＝(8);ChiralCel OH-3(4.6*150mm)3μm＝(9);ChiralCel OZ-3(4.6*150mm)3μm＝(10);C-AMYLOSE A＝(11);(R,R)WHELK-01(4.6*150mm)3.5μm＝(12)CHIRALART Amylose-C-Neo(4.6*250mm)5μm＝(13);CHIRALCE OJ-H(4.6*150mm)5μm＝(14);CHIRALCEL OD-H(4.6*250mm)5μm＝(15);LUX CELLULOSE-2(4.6*150mm)3μm＝(16);LUX CELLULOSE-4(4.6*250mm)5μm＝(17)。

[1550]

手性 HPLC						
Cpd 代码	柱	A/B 相	A/B 比率	流 速 [mL/min]	RT [min]	*纯 度 [%]*
Cpd 158 - En1	(2)	Hex/EtOAc/ EtOH/IPAmine	70/15/15/0.1	1	5.96	>99
Cpd 158 - En2	(2)	Hex/EtOAc/ EtOH/IPAmine	70/15/15/0.1	1	6.87	98.1
Cpd 176 - En1	(3)	n-Hex / IPA	50 / 50	1	7.95	99.9
Cpd 176 - En2	(3)	n-Hex / IPA	50 / 50	1	15.98	99.9
Cpd 182 - En1	(1)	n-Hex / EtOH	90 /10	1	19.71	99.8
Cpd 182 - En2	(1)	n-Hex / EtOH	90 /10	1	25.94	99.8
Cpd 187 - En1	(5)	nHex / EtOH	80 / 20	1	12.61	99.6
Cpd 187 - En2	(5)	nHex / EtOH	80 / 20	1	16.15	97.6
Cpd 191 - En1	(4)	nHex / EtOH	90 / 10	1	14.25	98.7
Cpd 191 - En2	(4)	nHex / EtOH	90 / 10	1	16.89	99.1
Cpd 202 - En1	(6)	nHex / EtOH:IPA (1:1)	90/10	1	18.44	99.6
Cpd 202 - En2	(6)	nHex / EtOH:IPA (1:1)	90/10	1	20.33	95
Cpd 255 - En1	(7)	MeOH.NH3 / ACN	0.2 / 99.8	0.5	12.4	99.8
Cpd 255 - En2	(7)	MeOH.NH3 / ACN	0.2 / 99.8	0.5	14.35	99.6

[1551] Chiralcel ODH(250x4.6mm)5μm＝(1);Chiralpak IA(4.6x250mm)5μm＝(2);Chiralpak IG(250x4.6mm)5μm＝(3);Lux Amylose-2(250x4.6mm)5μm＝(4);Lux Cellulose-2(250x4.6mm)5μm＝(5);Chiralcel OX-H(250x4.6mm)5μm＝(6);Chiralpak IC(4.6x250mm)5μm＝(7)。

[1552] B部分

[1553] 监测TRPM3离子通道驱动的Ca2+摄取。

[1554] 为了监测本发明的化合物对小鼠TRPM3α2(mTRPM3)离子通道的抑制,使用了利用mTRPM3α2或hTRPM3过表达细胞系(flip-in HEK293)的细胞系统。用导致Ca^{2+}内流的孕烯醇酮硫酸盐(PS)(50μM)刺激/打开TRPM3通道。

[1555] 对于mTRPM3,用钙响应染料Fluor-4 AM酯(Invitrogen)测量细胞内Ca^{2+}。将细胞培

养至80％-90％汇合,用Versene(Invitrogen)洗涤并通过与0.05％胰蛋白酶(Invitrogen)短时间温育而从表面分离。通过添加完全细胞培养基(DMEM、glutamax、10％FCS、NEAA、Pen-Strep)终止胰蛋白酶化过程。将细胞收集并在室温下重悬于不含钙的Krebs缓冲液中。

[1556] 在细胞接种(±2000个细胞/孔到黑色384孔板(Greiner)中)之前,将稀释的化合物与溶解在含有钙的Krebs缓冲液中的PS一起添加到测定板中。这产生了2.4mM Ca^{2+}测定溶液。在细胞添加后,立即在Envision荧光读取器(Perkin Elmer)上通过485nM的激发波长和535nM的发射波长来读取板。

[1557] 将非PS刺激的对照与用PS(50μM)和媒介物刺激的条件进行比较,计算通道抑制。本发明的化合物抑制该活性的能力测定如下:抑制百分比＝[1-((针对存在测试化合物的样品测定的RFU-针对含有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU)除以(在媒介物的存在下测定的RFU-针对含有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU))]*100。

[1558] 下表描述了测试的实施例化合物cpd 001-262的活性。所有测试的化合物在Fluo-4 AM测定中都显示出活性。活性范围A、B和C是指Fluo-4AM测定中的IC50值,如下所示:“A”:IC_{50}<1μM;“B”:1μM≤IC_{50}≤20μM以及“C”:IC_{50}>20μM。

[1559]

Cpd 代码	IC50	Cpd 代码	IC50	Cpd 代码	IC50
Cpd 001	B	Cpd 100	B	Cpd 178 - En2	A
Cpd 002 - En1	C	Cpd 101	B	Cpd 179 - En1	B
Cpd 002 - En2	B	Cpd 102	C	Cpd 179 - En2	A
Cpd 003 - En1	A	Cpd 103	B	Cpd 180 - En1	A
Cpd 003 -	B	Cpd 104	C	Cpd 180 -	B

[1560]

En2				En2	
Cpd 004	B	Cpd 105	B	Cpd 181 - En1	C
Cpd 005	B	Cpd 106	B	Cpd 181 - En2	B
Cpd 006	C	Cpd 107	B	Cpd 182 - En1	A
Cpd 007	A	Cpd 108	B	Cpd 182 - En2	A
Cpd 008	B	Cpd 109	B	Cpd 183 - En1	A
Cpd 009	B	Cpd 110	B	Cpd 183 - En2	B
Cpd 010 - Dia1	B	Cpd 111	C	Cpd 184 - En1	B
Cpd 010 - Dia2	B	Cpd 112	C	Cpd 184 - En2	B
Cpd 011 - Dia1	B	Cpd 113	B	Cpd 185 - En1	B
Cpd 011 - Dia2	B	Cpd 114	C	Cpd 185 - En2	A
Cpd 012	B	Cpd 115	B	Cpd 186 - En1	B
Cpd 013	B	Cpd 116	A	Cpd 186 - En2	B
Cpd 014	B	Cpd 117	C	Cpd 187 - En1	C
Cpd 015	B	Cpd 118	B	Cpd 187 - En2	B
Cpd 016	A	Cpd 119	B	Cpd 188 - En1	B
Cpd 017	B	Cpd 120	C	Cpd 188 - En2	A
Cpd 018	B	Cpd 121	A	Cpd 189	A
Cpd 019	C	Cpd 122	B	Cpd 190 - En1	B
Cpd 020	B	Cpd 123	C	Cpd 190 -	A

[1561]

				En2	
Cpd 021	A	Cpd 124	C	Cpd 191 - En1	A
Cpd 022	B	Cpd 125	B	Cpd 191 - En2	A
Cpd 023	B	Cpd 126	B	Cpd 192 - En1	A
Cpd 024	B	Cpd 127	A	Cpd 192 - En2	A
Cpd 025	A	Cpd 128 - En1	B	Cpd 193 - En1	B
Cpd 026	A	Cpd 128 - En2	C	Cpd 193 - En2	C
Cpd 027	B	Cpd 129	B	Cpd 194 - En1	A
Cpd 028	B	Cpd 130	A	Cpd 194 - En2	A
Cpd 029	B	Cpd 131	B	Cpd 195 - En1	C
Cpd 030	C	Cpd 132 - En1	B	Cpd 195 - En2	A
Cpd 031	B	Cpd 132 - En2	B	Cpd 196	B
Cpd 032	B	Cpd 133	C	Cpd 197	B
Cpd 033	B	Cpd 134	B	Cpd 198	B
Cpd 034	B	Cpd 135	B	Cpd 199	C
Cpd 035	B	Cpd 136	B		
Cpd 036	B	Cpd 137	A		
Cpd 037	C	Cpd 138	B		
Cpd 038	B	Cpd 139	B		
Cpd 039	C	Cpd 140	C		
Cpd 040	B	Cpd 141	A		
Cpd 041	B	Cpd 142	B		
Cpd 042	B	Cpd 143	A		
Cpd 043	B	Cpd 144	C		
Cpd 044	B	Cpd 145	B		
Cpd 045	C	Cpd 146	C		

[1562]

Cpd 046	B	Cpd 147	B		
Cpd 047	B	Cpd 148	B		
Cpd 048	B	Cpd 149	A		
Cpd 049	C	Cpd 150	B		
Cpd 050	B	Cpd 151 - En1	A		
Cpd 051	B	Cpd 151 - En2	B		
Cpd 052	B	Cpd 152	B		
Cpd 053	C	Cpd 153	C		
Cpd 054	B	Cpd 154 - En1	C		
Cpd 055	B	Cpd 154 - En2	A		
Cpd 056 - Dia1	B	Cpd 155 - En1	C		
Cpd 056 - Dia2	C	Cpd 155 - En2	B		
Cpd 057	B	Cpd 156	B		
Cpd 058	C	Cpd 157 - En1	B		
Cpd 059	C	Cpd 157 - En2	A		
Cpd 060	B	Cpd 158 - En1	B		
Cpd 061	B	Cpd 158 - En2	C		
Cpd 062	C	Cpd 159 - En1	B		
Cpd 063	B	Cpd 159 - En2	A		
Cpd 064	B	Cpd 160 - En1	B		
Cpd 065	B	Cpd 160 - En2	A		
Cpd 066	C	Cpd 161 - En1	A		

[1563]

Cpd 067	C	Cpd 161 - En2	C		
Cpd 068	B	Cpd 162 - En1	B		
Cpd 069	C	Cpd 162 - En2	A		
Cpd 070	A	Cpd 163 - En1	A		
Cpd 071	B	Cpd 163 - En2	B		
Cpd 072	B	Cpd 164 - En1	B		
Cpd 073	B	Cpd 164 - En2	B		
Cpd 074	B	Cpd 165 - En1	B		
Cpd 075	B	Cpd 165 - En2	C		
Cpd 076	B	Cpd 166 - En1	B		
Cpd 077	B	Cpd 166 - En2	A		
Cpd 078	B	Cpd 167 - En1	C		
Cpd 079	C	Cpd 167 - En2	C		
Cpd 080 - Dia1	B	Cpd 168 - En1	B		
Cpd 080 - Dia2	C	Cpd 168 - En2	A		
Cpd 081	B	Cpd 169 - En1	C		
Cpd 082	B	Cpd 169 - En2	A		
Cpd 083	B	Cpd 170 - En1	B		
Cpd 084	B	Cpd 170 -	B		

[1564]

		En2			
Cpd 085	B	Cpd 171 - En1	A		
Cpd 086	B	Cpd 171 - En2	B		
Cpd 087	B	Cpd 172 - En1	C		
Cpd 088	C	Cpd 172 - En2	B		
Cpd 089	A	Cpd 173 - En1	A		
Cpd 090	B	Cpd 173 - En2	B		
Cpd 091	B	Cpd 174 - En1	B		
Cpd 092	B	Cpd 174 - En2	A		
Cpd 093	B	Cpd 175 - En1	A		
Cpd 094	B	Cpd 175 - En2	B		
Cpd 095	B	Cpd 176 - En1	A		
Cpd 096	B	Cpd 176 - En2	B		
Cpd 097	A	Cpd 177 - En1	A		
Cpd 098	B	Cpd 177 - En2	B		
Cpd 099	A	Cpd 178 - En1	A		

Cpd 代码	IC50
Cpd 201 - En1	A
Cpd 201 - En2	A

Cpd 代码	IC50
Cpd 221 - En1	B
Cpd 221 - En2	B

Cpd 代码	IC50
Cpd 242	C
Cpd 243 - En1	C

[1565]

Cpd 202 - En1	A	Cpd 223 - En1	C	Cpd 243 - En2	C
Cpd 202 - En2	A	Cpd 223 - En2	C	Cpd 245 - En1	C
Cpd 203 - En1	A	Cpd 226- En1	A	Cpd 245 - En2	C
Cpd 203 - En2	A	Cpd 226- En2	C	Cpd 246 - En1	C
Cpd 204	C	Cpd 227 - En1	A	Cpd 246 - En2	A
Cpd 205	C	Cpd 227 - En2	C	Cpd 248 - En1	C
Cpd 206	B	Cpd 228 - En1	A	Cpd 248 - En2	B
Cpd 207	C	Cpd 228 - En2	C	Cpd 251 - En1	C
Cpd 208	C	Cpd 229 - En1	B	Cpd 251 - En2	C
Cpd 209	C	Cpd 229 - En2	C	Cpd 252 - En1	C
Cpd 210	C	Cpd 230 - En1	C	Cpd 252 - En2	C
Cpd 211 - En1	B	Cpd 230 - En2	B	Cpd 253 - En1	A
Cpd 211 - En2	A	Cpd 232 - En1	B	Cpd 253 - En2	B
Cpd 212 - En1	B	Cpd 232 - En2	A	Cpd 254 - En1	B
Cpd 212 - En2	C	Cpd 234	A	Cpd 254 - En2	C
Cpd 213 - En1	B	Cpd 235 - En1	C	Cpd 255 - En1	B
Cpd 213 - En2	C	Cpd 235 - En2	B	Cpd 255 - En2	B
Cpd 214 - En1	C	Cpd 237 - En1	B	Cpd 256	C
Cpd 214 - En2	B	Cpd 237 -	C	Cpd 257	C

[1566]

Cpd 215 - En1	C
Cpd 215 - En2	B
Cpd 216 - En1	C
Cpd 216 - En2	B
Cpd 217	B
Cpd 218	C
Cpd 219	C
Cpd 220 - En1	C
Cpd 220 - En2	C

En2	
Cpd 238 - En1	B
Cpd 238 - En2	B
Cpd 239 - En1	C
Cpd 239 - En2	C
Cpd 240 - En1	C
Cpd 240 - En2	C
Cpd 241 - En1	B
Cpd 241 - En2	C

Cpd 258 - En1	B
Cpd 258 - En2	B
Cpd 259	B
Cpd 260	A
Cpd 261	B
Cpd 262	B