



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120097859 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 06

(21) 申请号 202510253725.X	C07C 311/03 (2006.01)
(22) 申请日 2020.02.19	C07C 311/05 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07C 323/25 (2006.01)
62/807,642 2019.02.19 US	C07C 271/20 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 231/12 (2006.01)
202080028466.6 2020.02.19	C07D 295/13 (2006.01)
(71) 申请人 加利福尼亚大学董事会	A61K 31/415 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61K 31/5375 (2006.01)
申请人 尚华创新公司	A61K 31/27 (2006.01)
(72) 发明人 P·M·英格兰 M·P·雅各布森	A61K 31/165 (2006.01)
R·贝雷西斯	A61K 31/18 (2006.01)
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司	A61K 31/404 (2006.01)
72002	A61P 25/16 (2006.01)
专利代理师 安琪 张晓威	A61P 25/28 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 25/18 (2006.01)
C07C 235/20 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
C07C 235/88 (2006.01)	A61P 21/00 (2006.01)
	A61P 35/00 (2006.01)

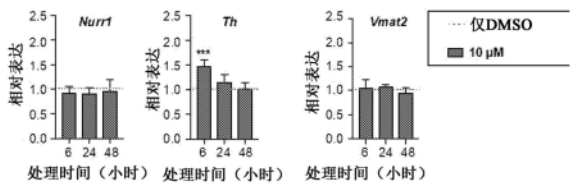
权利要求书7页 说明书336页
序列表（电子公布） 附图7页

(54) 发明名称

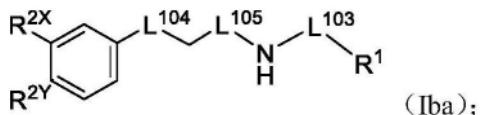
NURR1受体调节剂

(57) 摘要

本文尤其描述了Nurr1受体调节剂和其用途。一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。



1. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有式



L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或者经取代或未经取代的亚烷基;

L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、或-OC(O)-;

L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基、或者经取代或未经取代的亚杂烷基;

R^1 为卤素、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-OCX¹₃、-OCH₂X¹、-OCHX¹₂、-CN、-SO_{n1}R^{1D}、-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}、-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}、-N(O)_{m1}、-NR^{1A}R^{1B}、-C(O)R^{1C}、-SC(O)R^{1C}、-C(O)OR^{1C}、-C(O)NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-SR^{1D}、-SeR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、-NR^{1A}C(O)OR^{1C}、-NR^{1A}OR^{1C}、-N₃、-SSR^{1D}、-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}、-SP(O)(OH)₂、E、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;

E 为亲电子部分;

R^{2X} 为卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-OCX²₃、-OCH₂X²、-OCHX²₂、-CN、-SO_{n2}R^{2D}、-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}、-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}、-N(O)_{m2}、-NR^{2A}R^{2B}、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)NR^{2A}R^{2B}、-OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;

R^{2Y} 为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-OCX²₃、-OCH₂X²、-OCHX²₂、-CN、-SO_{n2}R^{2D}、-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}、-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}、-N(O)_{m2}、-NR^{2A}R^{2B}、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)NR^{2A}R^{2B}、-OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 各自独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基; 与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基; 与同一氮原子连接的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;

$n1$ 和 $n2$ 独立地为 0 到 4 的整数;

$m1$ 、 $m2$ 、 $v1$ 和 $v2$ 独立地为 1 或 2; 并且

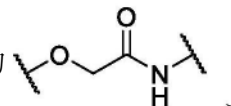
X^1 和 X^2 独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I。

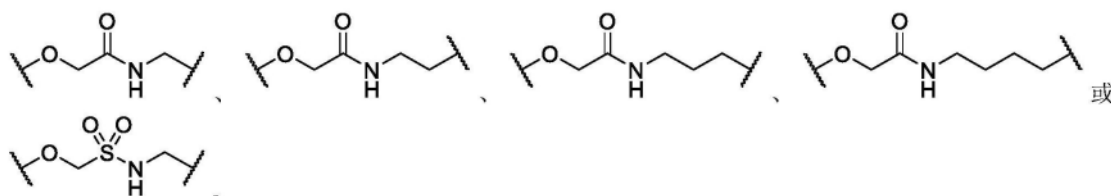
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{2X} 和 R^{2Y} 为卤素。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{2X} 和 R^{2Y} 为 -Cl。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 L^{104} 为 -O-。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^{105} 为 $-C(O)-$ 。
 6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的亚烷基。
 7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的 C_1-C_6 亚烷基。
 8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的 C_1-C_4 亚烷基。
 9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^{103} 为键。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $-L^{104}-CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为 、



11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 为氢、 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、E、经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

E为亲电子部分；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基。

12. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 为氢、 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、E、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的2元到6元杂烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

E为亲电子部分；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的2元到6元杂烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

R^{10} 为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-$

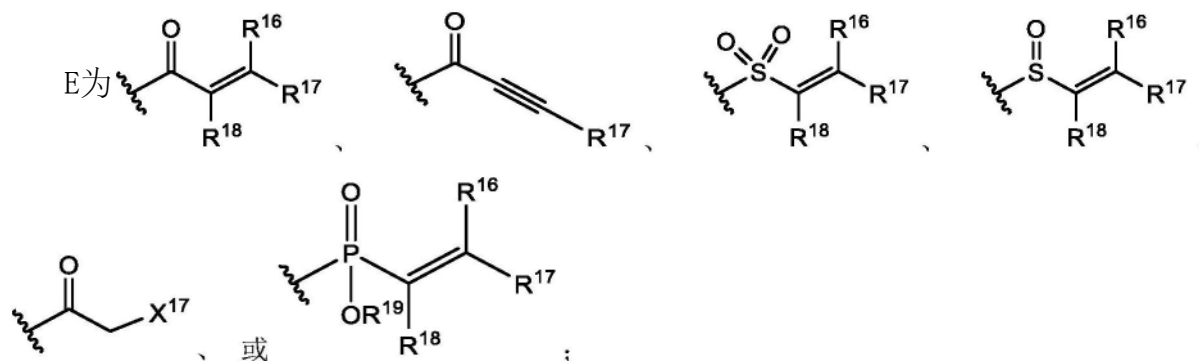
CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹¹取代或未经取代的C₁-C₄烷基、R¹¹取代或未经取代的2元到4元杂烷基、R¹¹取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹¹取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹¹取代或未经取代的苯基或R¹¹取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

R¹¹为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹²取代或未经取代的C₁-C₄烷基、R¹²取代或未经取代的2元到4元杂烷基、R¹²取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹²取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹²取代或未经取代的苯基或R¹²取代或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

R¹²为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、未经取代的C₁-C₄烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的C₅-C₆环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

13. 根据权利要求1所述的化合物，其中R¹为-SH、-SC(O)CH₃或-SSCH₃。

14. 根据权利要求1所述的化合物，其中R¹为E；并且

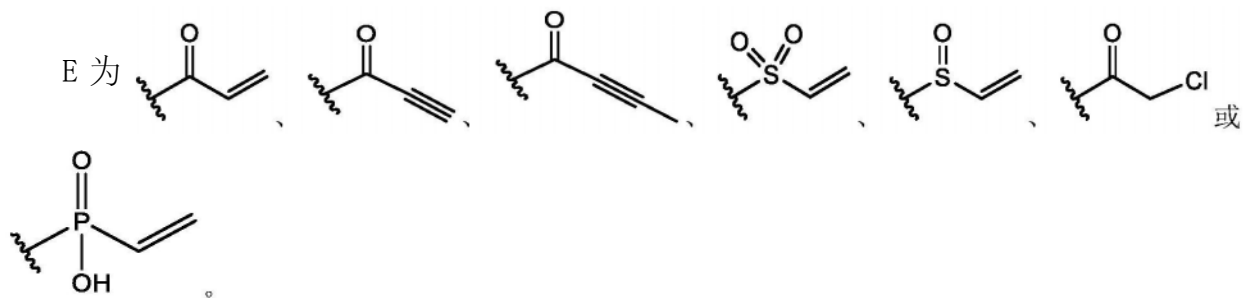


其中

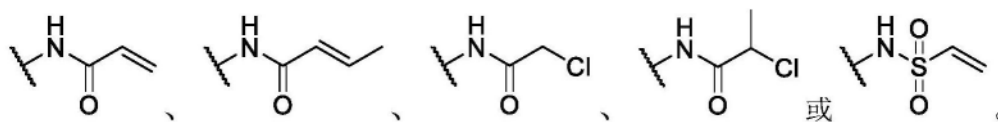
R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基；并且

X¹⁷为-F、-Cl、-Br或-I。

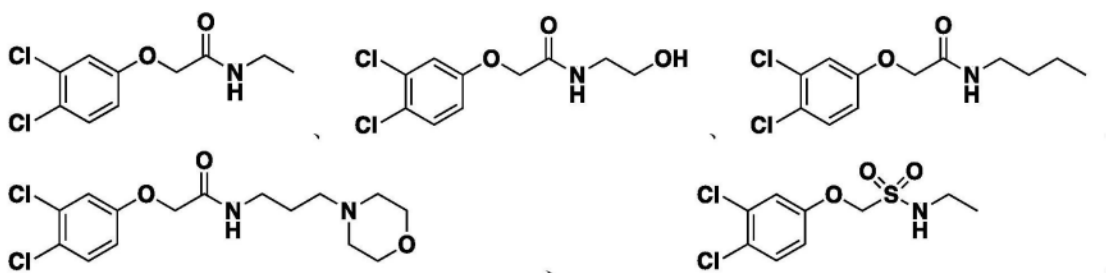
15. 根据权利要求1所述的化合物，其中R¹为E；并且

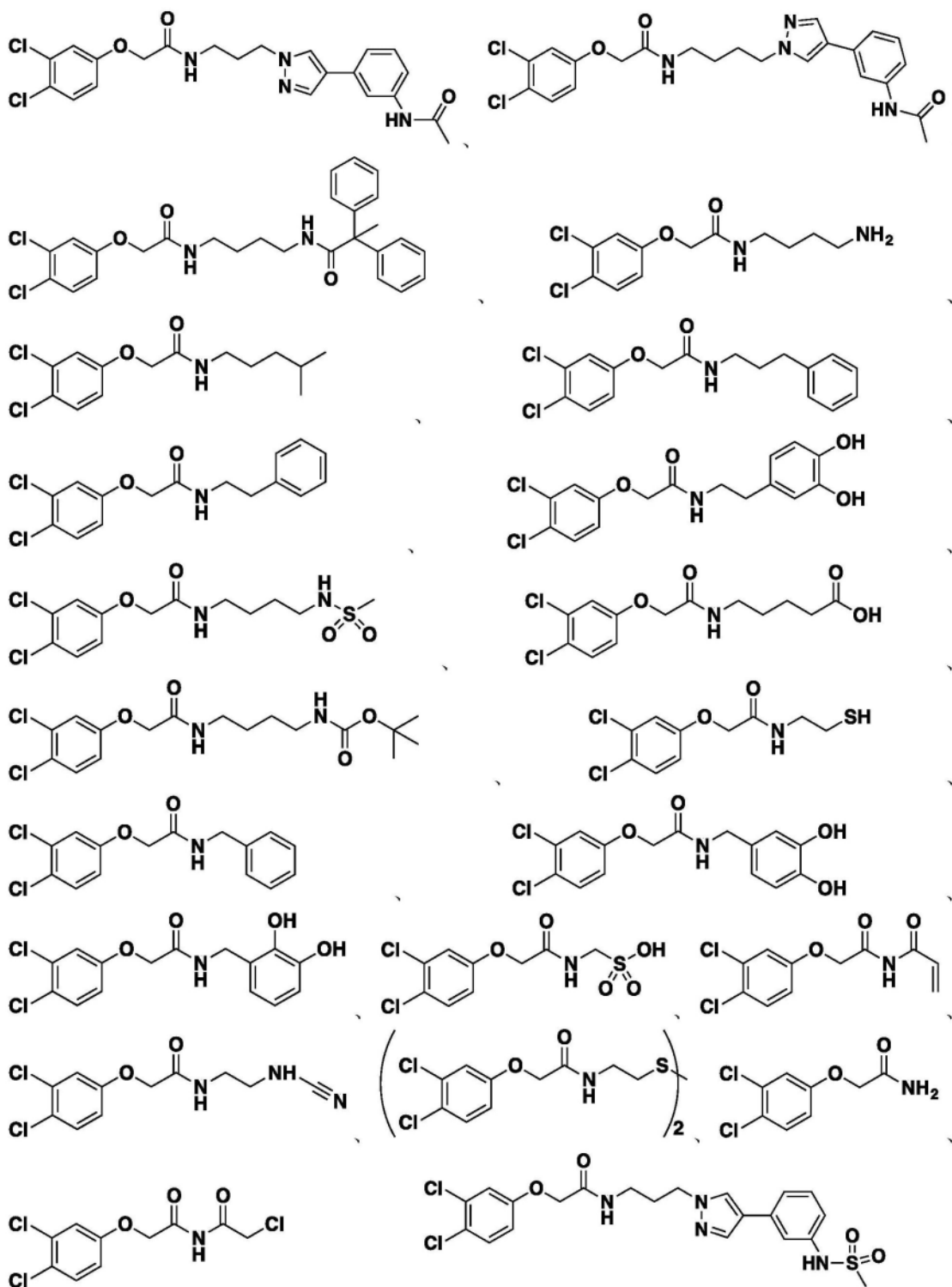


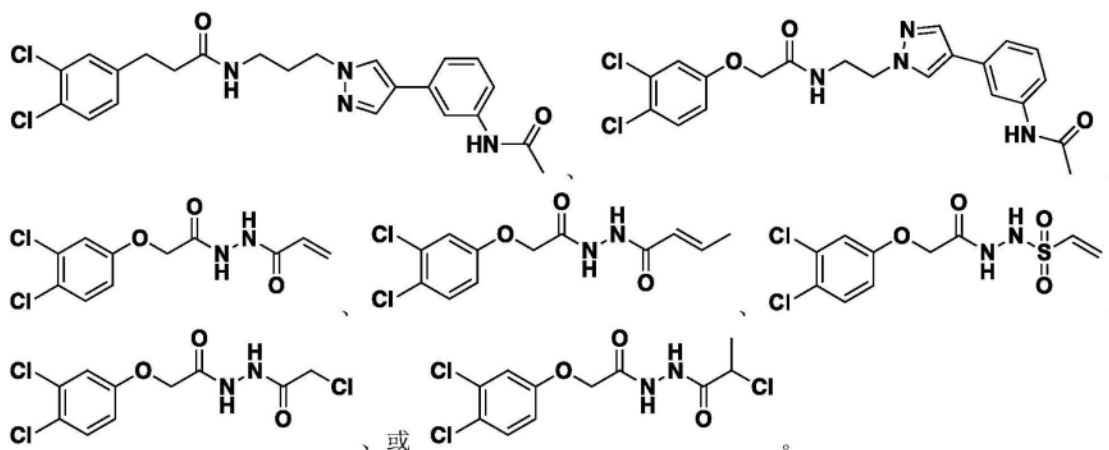
16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 为



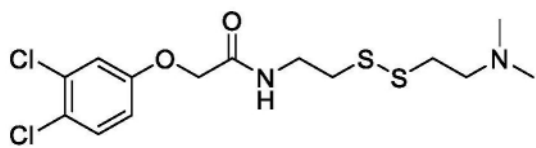
17. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有下式:







18. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物不是



19. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

20. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的药物中的用途。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。

22. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的癌症的药物中的用途。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、粘液表皮样癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾上腺皮质癌或宫颈癌。

24. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节有需要的受试者的Nurr1活性水平的药物中的用途。

25. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加细胞的Nurr1活性水平的药物中的用途。

26. 根据权利要求1到18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加细胞的多巴胺水平的药物中的用途。

27. 一种药物组合物,其包括5,6-二羟基吲哚(DHI)和药学上可接受的赋形剂。

28. 5,6-二羟基吲哚(DHI)在制备用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的药物中的用途。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。

30. 5,6-二羟基吲哚(DHI)在制备用于治疗有需要的受试者的癌症的药物中的用途。

31. 根据权利要求30所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、粘液表皮样癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾上腺皮质癌或宫颈癌。

NURR1受体调节剂

[0001] 本申请是2020年2月19日提交的发明名称为“NURR1受体调节剂”的中国专利申请202080028466.6的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2019年2月19日提交的美国临时申请第62/807,642号的权益,所述申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0004] 对作为ASCII文件提交的“序列列表”、表格或计算机程序列表附录的引用

[0005] 写入创建于2020年1月14日、字节数为19,310、机器格式为IBM-PC、采用MS Windows操作系统的文件048536-637001W0_Sequence_Listing_ST25.txt中的序列列表通过引用并入本文。

[0006] 就联邦资助的研究和开发中的发明权利的声明

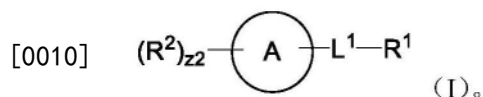
[0007] 本发明是在国立卫生研究院授予的合同第R01 NS108404号的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

背景技术

[0008] 目前有超过一百万美国人患有帕金森氏病(Parkinson's disease, PD),并且每年诊断出大约60,000例新病例。在估计90%的PD患者中,疾病的原因是未知的,没有明确的遗传或环境起源。PD最显著的神经病理学特征是黑质致密部中多巴胺能神经元的进行性变性和随之而来的纹状体中多巴胺水平的降低,这表现为运动功能受损(例如,强直、震颤、运动迟缓)。尽管特发性PD的分子基础仍未完全了解,但已提出包含氧化应激、线粒体功能障碍和多巴胺稳态失调。目前,没有阻止或甚至减缓PD的进展的可行的治疗方法。现有疗法通过以下三种机制之一增加多巴胺能信号传导来缓解PD症状:(1)通过增加其生物合成前体L-DOPA的量来增加多巴胺水平;(2)通过抑制多巴胺的代谢酶(单胺氧化酶(MAO)、COMT)来阻断多巴胺的分解;(3)通过直接使多巴胺受体激动来模拟多巴胺的活性。然而,这些药物只能部分地缓解症状,并且可以产生显著的副作用,尤其是随着疾病的进展。迫切需要新型疗法来对抗PD的症状和进展。本文中尤其公开了本领域中的这些和其它问题的解决方案。

发明内容

[0009] 一方面,提供了一种具有以下式的化合物:



[0011] 环A为芳基或杂芳基。

[0012] L^1 为 L^{101} - L^{102} - L^{103} 。

[0013] L^{101} 为键、-S(O)₂-、-N(R¹⁰¹)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁰¹)-、-N(R¹⁰¹)C(O)-、-N(R¹⁰¹)C(O)NH-、-NHC(O)N(R¹⁰¹)-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、 L^{104} - L^{105} 、 L^{104} -NH- L^{105} 或 L^{104} -

$\text{CH}_2\text{-L}^{105}$ 。

[0014] L^{102} 为键、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{102})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{102})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{102})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{102})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{102})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基。

[0015] L^{103} 为键、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{103})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{103})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{103})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{103})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{103})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基。

[0016] L^{104} 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0017] L^{105} 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基。

[0018] R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氢、氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0019] R^1 为氢、卤素、 $-\text{CX}^1_3$ 、 $-\text{CHX}^1_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCX}^1_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCHX}^1_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m1}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1C}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{OR}^{1D}$ 、 $-\text{SR}^{1D}$ 、 $-\text{SeR}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{SO}_2\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1C}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{OR}^{1C}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SSR}^{1D}$ 、 $-\text{SiR}^{1A}\text{R}^{1B}\text{R}^{1C}$ 、 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 E 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0020] E 为亲电子部分。

[0021] R^2 独立地为卤素、 $-\text{CX}^2_3$ 、 $-\text{CHX}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{OCX}^2_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{OCHX}^2_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n2}\text{R}^{2D}$ 、 $-\text{SO}_{v2}\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m2}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{OR}^{2D}$ 、 $-\text{SR}^{2D}$ 、 $-\text{SeR}^{2D}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{SO}_2\text{R}^{2D}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2C}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{OR}^{2C}$ 、 $-\text{N}_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0022] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、

OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的R^{1A}和R^{1B}取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的R^{2A}和R^{2B}取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0023] n1和n2独立地为0到4的整数。

[0024] m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0025] X¹和X²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0026] z2为0到5的整数。

[0027] 一方面,提供了药物组合物,其包含本文所描述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0028] 一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0029] 一方面,提供了一种调节有需要的受试者的Nurr1活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0030] 一方面,提供了一种增加细胞的Nurr1活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。

[0031] 一方面,提供了一种增加细胞的多巴胺水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。

附图说明

[0032] 图1A-1C:Nurr1-筛选命中复合物的晶体结构揭示了两种不同的配体结合位点和受体构象。图1A:筛选命中19.49和10.25的结构。图1B:与Cys566共价结合的19.49筛选命中结构。图1C:与Cys566共价结合的10.25筛选命中结构。

[0033] 图2A-2B:化合物85(图2A)和87(图2B)均以高纳摩尔亲和力与Nurr1配体结合结构域结合。通过微型热泳测量结合。

[0034] 图3A-3B:化合物85(图3A)和87(图3B)刺激MN9D细胞中Nurr1靶基因的转录。基因表达相对于Hprt归一化。

[0035] 图4A-4D:用于选择化合物的反应方案。

具体实施方式

[0036] I. 定义

[0037] 本文所使用的缩写具有化学领域和生物学领域内的常规含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0038] 当通过从左到右书写的常规化学式说明取代基时,所述取代基同等地涵盖由从右到左书写结构所产生的化学上相同的取代基,例如,-CH₂O-等同于-OCH₂-。

[0039] 除非另外说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,意指直链(即,无支链的)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和、单不饱和的或多不饱和的,并且

可以包含单价、二价和多价基团。烷基可以包含指定数量的碳(例如, C_1-C_{10} 意指一个碳到十个碳)。烷基是未环化的链。饱和烃基的实例包含但不限于如以下的基团: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包含但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧连接体(-O-)附接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。烯基可以包含多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。炔基可以包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0040] 除非另外说明, 否则术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团, 如(但不限于)通过 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 所例示的。通常, 烷基(或亚烷基)将具有1到24个碳原子, 其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明, 否则术语“亚烯基”本身或作为另一取代基的一部分, 意指衍生自烯烃的二价基团。

[0041] 除非另外说明, 否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如, O、N、P、Si 和 S)的稳定直链或支链或其组合, 并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化, 并且氮杂原子可以任选地被季铵化。一个或多个杂原子(例如, N、S、Si 或 P)可以放置在杂烷基的任何内部位置处或位于烷基与分子的其余部分连接的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包含但不限于: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 和 $-CN$ 。多达两个或三个杂原子可以是连续的, 例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。杂烷基部分可以包含一个杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。杂烷基部分可以包含两个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。杂烷基部分可以包含三个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。杂烷基部分可以包含四个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。杂烷基部分可以包含五个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。杂烷基部分可以包含多达8个任选地不同的杂原子(例如, O、N、S、Si 或 P)。除非另外说明, 否则术语“杂烯基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个双键的杂烷基。杂烯基可以任选地包含多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。除非另外说明, 否则术语“杂炔基”本身或与另一术语的组合意指包含至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0042] 类似地, 除非另外说明, 否则术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团, 如(但不限于)通过 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 所例示的。对于亚杂烷基, 杂原子还可以占据链末端(例如, 亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)中的任一个或两个。仍进一步地, 对于亚烷基和亚杂烷基连接基团, 连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如, 式 $-C(O)_2R'$ 表示 $-C(O)_2R'$ 和 $-R'C(O)_2$ 两者。如上文所描述的, 如本文所使用的杂烷基包含通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团, 如 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 和/或 $-SO_2R'$ 。应

当理解,在叙述如-NR'R"等特定杂烷基之后叙述“杂烷基”的情况下,术语杂烷基和-NR'R"不是冗余的或相互排斥的。相反,叙述特定杂烷基以增加清晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除如-NR'R"等特定杂烷基。

[0043] 除非另外说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外地,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子连接的其余部分的位置。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包含但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一个取代基的一部分意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0044] 除非另有说明,否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一个取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外地,如“卤代烷基”等术语意指包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤(C₁-C₄)烷基”包含但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0045] 除非另外说明,否则术语“酰基”意指-C(O)R,其中R是经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0046] 除非另外说明,否则术语“芳基”意指多元不饱和的芳香族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起(即,稠环芳基)或共价连接的多个环(优选地,1个到3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(如N、O或S)的芳基(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且一个或多个氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包含稠环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是杂芳环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起,其中一个环具有5个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环为杂芳基环的两个环。同样,6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包含苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、嘌呤基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文所描述的可接受取代基的基团。单独或作为另一取代基的一部分,“亚芳基”和“亚杂芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取

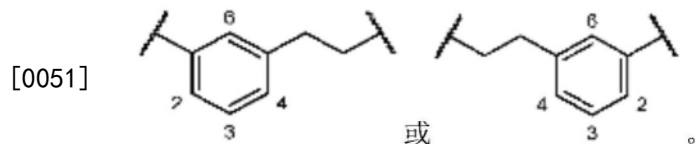
代基可以是与环杂原子氮连接的-O-。

[0047] 螺环是其中相邻环通过单个原子连接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是经取代或未经取代的,并且可以具有与螺环集合中的其它单个环不同的取代基。螺环内的各个环的可能取代基是相同环(当不是螺环的一部分时)的可能取代基(例如,环烷基环或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或者经取代或未经取代的亚杂环烷基,并且螺环基团内的各个环可以是前一列表的任何环,包含具有一种类型的所有环(例如,所有环是取代的亚杂环烷基,其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基)。当提及螺环系统时,杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环系统时,经取代的螺环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0048] 符号“~”表示化学部分与分子或化学式的其余部分附接的点。

[0049] 如本文所使用的,术语“氧代基”意指与碳原子双连接的氧。

[0050] 术语“烷基亚芳基”是与亚烷基部分(在本文中也被称为亚烷基连接子)共价连接的亚芳基部分。在实施例中,烷基亚芳基基团具有下式:



[0052] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头上(例如,在碳2、3、4或6处)用以下取代(例如,用取代基取代):卤素、氧代基、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-Cl₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂CH₃、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、经取代或未经取代的C₁-C₅烷基或经取代或未经取代的2元到5元杂烷基)。在实施例中,烷基亚芳基是未经取代的。

[0053] 以上术语中的每一个术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包含所指示的基团的经取代和未经取代的形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0054] 烷基和杂烷基的取代基(包含通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)可以是选自但不限于以下的各种基团中的一种或多种:-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR'C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR'''、-NR-C(NR'R'')=NR''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''NR'''R'''、-CN、-NO₂、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)-OR''、-NR'OR'',数的范围在零到(2m'+1),其中m'为此类基团中碳原子的总数。R、R'、R''、R'''和R'''各自优选地独立地指代氢、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R'基团、R''基团、R'''基团和R'''基团那样,独立地选择R基团中的每一个。当R'和R''与同一氮原子连接时,其可以与所述氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。例如,-NR'R''包含但不

限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据对取代基的以上讨论,本领域的技术人员将理解,术语“烷基”意指包含包括与除氢基之外的基团连接的碳原子的基团,如卤代烷基(例如, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) 和酰基(例如, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)。

[0055] 类似于针对烷基所描述的取代基,芳基和杂芳基的取代基是变化的,并且选自例如以下: $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、卤素、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}'''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{ONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{NR}'''\text{R}''''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、氟代(C_1 - C_4)烷氧基和氟代(C_1 - C_4)烷基、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{OR}''$, 数的范围为零到芳香族环系上的开放价的总数;并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选地独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各 R' 基团、 R'' 基团、 R''' 基团和 R'''' 基团那样,独立地选择R基团中的每一个。

[0056] 环(例如,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下,取代基可以与环原子中的任何环原子(遵循化学价规则)连接,并且在稠环或螺环的情况下,被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基与环而非特定原子连接(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时,多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可以任选地不同。在环与分子的其余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下,连接点可以是环的任何原子,并且在稠环或螺环的情况下,可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且所述环、稠环或螺环被示出为具有又一个浮动取代基(包含但不限于与分子的其余部分的连接点)的情况下,浮动取代基可以与杂原子连接。当环杂原子被示出与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢结合(例如,两个键与环原子结合并且第三键与氢结合的环氮)时,当杂原子与浮动取代基连接时,取代基将理解为替换氢,同时遵循化学价规则。

[0057] 两个或更多个取代基可以被任选地连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这种所谓的成环取代基通常(尽管不是必须的)附接到环状碱基结构上。在一个实施例中,环形成取代基与基础结构的邻近成员连接。例如,与环状基础结构的邻近成员连接的两个环形成取代基产生稠环结构。在另一个实施例中,环形成取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个环形成取代基产生螺环结构。在又一个实施例中,环形成取代基与基础结构的非邻近成员连接。

[0058] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成通式为 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的环,其中T和U独立地为 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CRR}'-$ 或单键,并且q是0到3的整数。替代性地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代,其中A和B独立地为 $-\text{CRR}'-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 或单键,并且r是1到4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地用双键置换。可替代地,芳基或

杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地用式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$ 的取代基替代, 其中 s 和 d 独立地为 0 到 3 的整数, 并且 X' 为 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基 R 、 R' 、 R'' 和 R''' 优选地独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

[0059] 如本文所使用的, 术语“杂原子”或“环杂原子”旨在包含氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、磷 (P)、硒 (Se) 和硅 (Si)。在实施例中, 术语“杂原子”或“环杂原子”意指包含氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、磷 (P) 和硅 (Si)。

[0060] 如本文所使用的, “取代基”意指选自以下部分的基团:

[0061] (A) 氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基 (例如, 2 元到 8 元杂烷基、2 元到 6 元杂烷基或 2 元到 4 元杂烷基)、未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基 (例如, 3 元到 8 元杂环烷基、3 元到 6 元杂环烷基或 5 元到 6 元杂环烷基)、未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基、或苯基) 或未经取代的杂芳基 (例如, 5 元到 10 元杂芳基、5 元到 9 元杂芳基或 5 元到 6 元杂芳基), 以及

[0062] (B) 烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、杂烷基 (例如, 2 元到 8 元杂烷基、2 元到 6 元杂烷基或 2 元到 4 元杂烷基)、环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基 (例如, 3 元到 8 元杂环烷基、3 元到 6 元杂环烷基或 5 元到 6 元杂环烷基)、芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基、或苯基)、杂芳基 (例如, 5 元到 10 元杂芳基、5 元到 9 元杂芳基或 5 元到 6 元杂芳基), 所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:

[0063] (i) 氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未经取代的杂烷基 (例如, 2 元到 8 元杂烷基、2 元到 6 元杂烷基或 2 元到 4 元杂烷基)、未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未经取代的杂环烷基 (例如, 3 元到 8 元杂环烷基、3 元到 6 元杂环烷基或 5 元到 6 元杂环烷基)、未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基、或苯基) 或未经取代的杂芳基 (例如, 5 元到 10 元杂芳基、5 元到 9 元杂芳基或 5 元到 6 元杂芳基), 以及

[0064] (ii) 烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、杂烷基 (例如, 2 元到 8 元杂烷基、2 元到 6 元杂烷基或 2 元到 4 元杂烷基)、环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基 (例如, 3 元到 8 元杂环烷基、3 元到 6 元杂环烷基或 5 元到 6 元杂环烷基)、芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基、或苯基)、杂芳基 (例如, 5 元到 10 元杂芳基、5 元到 9 元杂芳基或 5 元到 6 元杂芳基), 所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:

[0065] (a) 氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-$

ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基、或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基),以及

[0066] (b) 烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、杂烷基(例如,2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)、杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基),所述基团被至少一个选自以下的取代基取代:氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基、或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基)。

[0067] 如本文所使用的,“大小受限的取代基(size-limited substituent/size-limited substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的C₁-C₂₀烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2元到20元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C₃-C₈环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3元到8元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5元到10元杂芳基。

[0068] 如本文所用的,“低级取代基(lower substituent/lower substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的C₁-C₈烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2元到8元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C₃-C₇环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3元到7元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5元到9元杂芳基。

[0069] 在一些实施例中,本文化合物中描述的每个经取代集团被至少一个取代基取代。更具体地,在一些实施例中,本文化合物中所述的每个经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的

亚杂芳基被至少一个取代基取代。在其它实施例中,这些基团中的至少一个或全部用至少一个大小受限的取代基取代。在其它实施例中,这些基团中的至少一个或全部用至少一个低级取代基取代。

[0070] 在本文化合物的其它实施例中,每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2元到20元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3元到8元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的 C_6 - C_{10} 芳基,和/或每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5元到10元杂芳基。在本文化合物的一些实施例中,每个经取代或未经取代的亚烷基是经取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 亚烷基,每个经取代或未经取代的亚杂烷基是经取代或未经取代的2元到20元亚杂烷基,每个经取代或未经取代的亚环烷基是经取代或未经取代的 C_3 - C_8 亚环烷基,每个经取代或未经取代的亚杂环烷基是经取代或未经取代的3元到8元亚杂环烷基,每个经取代或未经取代的亚芳基是经取代或未经取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,和/或每个经取代或未经取代的亚杂芳基是经取代或未经取代的5元到10元亚杂芳基。

[0071] 在一些实施例中,每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的 C_1 - C_8 烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2元到8元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3元到7元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的 C_6 - C_{10} 芳基,和/或每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5元到9元杂芳基。在一些实施例中,每个经取代或未经取代的亚烷基是经取代或未经取代的 C_1 - C_8 亚烷基,每个经取代或未经取代的亚杂烷基是经取代或未经取代的2元到8元亚杂烷基,每个经取代或未经取代的亚环烷基是经取代或未经取代的 C_3 - C_7 亚环烷基,每个经取代或未经取代的亚杂环烷基是经取代或未经取代的3元到7元亚杂环烷基,每个经取代或未经取代的亚芳基是经取代或未经取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,和/或每个经取代或未经取代的亚杂芳基是经取代或未经取代的5元到9元亚杂芳基。在一些实施例中,化合物是以下实施例章节、附图或表格中所述的化学物种。

[0072] 在实施例中,经取代或未经取代的部分(例如,经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基和/或经取代或未经取代的亚杂芳基)是未经取代的(例如,分别是未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基、未经取代的亚烷基、未经取代的亚杂烷基、未经取代的亚环烷基、未经取代的亚杂环烷基、未经取代的亚芳基和/或未经取代的亚杂芳基)。在实施例中,经取代或未经取代的部分(例如,经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基和/或经取代或未经取代的亚杂芳基)是经取代的(例如,分别为经取代的烷基、经取代的

杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚杂芳基和/或经取代的亚杂烷基)。

[0073] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基取代,其中如果经取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基不同。

[0074] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个大小受限的取代基取代,其中如果经取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基不同。

[0075] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个低级取代基取代,其中如果经取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基不同。

[0076] 在实施例中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基不同。

[0077] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;根据绝对立体化学,可以定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体等距形式以及单独的异构体均涵盖在本公开的范围内。本公开的化合物不包含本领域中已知的太不稳定而无法进行合成和/或分离的化合物。本公开旨在包含呈外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或几何不对称的其它中心时,并且除非另外指明,否则意图是这些化合物包含E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0078] 如本文所使用的,术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子,并且因此具有相同分子量但在原子的结构布置或配置方面不同的化合物。

[0079] 如本文所使用的,术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易由一种异构形式转化

为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0080] 对于本领域的技术人员将显而易见的是,本公开的某些化合物可以以互变异构形式存在,所述化合物的所有此类互变异构形式均处于本公开的范围。

[0081] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还旨在包含所述结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R配置和S配置。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体混合物和非对映异构体混合物均处于本公开的范围。

[0082] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意欲包含不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有除了由氘或氚替换氢或由 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围。

[0083] 本公开的化合物在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子处还可以含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围。

[0084] 应注意,在整个申请中,替代方案书写在Markush基团中,例如含有多于一个可能氨基酸的每个氨基酸位置中。特别设想了,Markush基团的每个成员应单独考虑,从而包括另一实施例,并且Markush基团不应被理解为单一单位。

[0085] 如本文所使用的,术语“生物缀合物”和“生物缀合物接头”是指生物缀合物反应性基团或生物缀合物反应性部分的原子或分子之间产生的缔合。缔合可以是直接的或间接的。例如,本文提供的第一生物缀合物反应性基团(例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}$ -羧基琥珀酰亚胺或-马来酰亚胺)与第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基、含硫氨基酸、胺、含有氨基酸的胺侧链或羧酸盐)之间的缀合可以例如通过共价键或接头(例如第二接头的第一接头)直接进行,或例如通过非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华(van der Waals)相互作用(例如,偶极-偶极、偶极诱导的偶极、伦敦分散)、环堆积(π 效应)、疏水相互作用等)间接进行。在实施例中,生物缀合物或生物缀合物接头是使用生物缀合物化学(即,两个生物缀合物反应性基团的缔合)形成的,包括但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤、活性酯的反应)、亲电取代(例如,烯胺反应)以及碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,迈克尔反应、狄尔斯-阿尔德加成)。这些和其它有用的反应在以下中文献进行了讨论:例如, March,《高级有机化学(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)》,第3版,约翰威利父子公司(John Wiley & Sons),纽约(New York),1985;Hermanson,《生物缀合物技术(BIOCONJUGATE TECHNIQUES)》,学术出版社(Academic Press),圣地亚哥(San Diego),1996;和Feeney等人,《蛋白质的修饰(MODIFICATION OF PROTEINS)》;化学进展系列,第一卷,198,美国化学学会(American Chemical Society),华盛顿特区(Washington, D.C.),1982。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,卤代乙酰基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,吡啶基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,N-羧基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施例中,第一生物缀合

物反应性基团(例如,-磺基-N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如氨基)。

[0086] 用于本文的生物缀合物化学的有用的生物缀合物反应性部分包含,例如:

[0087] (a) 羧基及其各种衍生物,包含但不限于N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯并三唑酯、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代酯、对硝基苯基酯、烷基、烯基、炔基和芳香族酯;

[0088] (b) 羟基,所述羟基可以转化为酯、醚、醛等;

[0089] (c) 卤代烷基,其中卤化物可以之后用例如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳负离子或烷氧离子等亲核基团置换,由此导致新的基团共价连接在卤素原子的位点处;

[0090] (d) 亲二烯基,所述亲二烯基能够参与狄尔斯-阿尔德反应,如例如马来酰亚胺基或马来酰亚胺基团;

[0091] (e) 醛基或酮基,所述醛基或酮基使得可以通过羰基衍生物(如例如亚胺、腙、半卡巴腙或肟)的形成或通过如格氏(Grignard)加成或烷基锂加成等机制进行随后的衍生化;

[0092] (f) 磺酰卤基,所述磺酰卤基用于随后与胺反应,例如以形成磺酰胺;

[0093] (g) 硫醇基,所述硫醇基可以转化为二硫化物,与酰基卤反应,或与如金等金属连接,或与马来酰亚胺反应;

[0094] (h) 胺基或巯基(例如,存在于半胱氨酸中),所述胺基或巯基可以被例如酰化、烷基化或氧化;

[0095] (i) 烯烃,所述烯烃可以经历例如环加成、酰化、迈克尔加成等;

[0096] (j) 环氧化物,所述环氧化物可以与例如胺和羟基化合物反应;

[0097] (k) 亚磷酰胺和可用于核酸合成的其它标准官能团;

[0098] (l) 金属氧化硅连接;

[0099] (m) 与反应性磷基(例如膦)的金属连接,以形成例如磷酸二酯键;

[0100] (n) 使用铜催化的环加成点击化学将叠氮化物连接到炔烃;以及

[0101] (o) 生物素缀合物可以与抗生物素蛋白或抗生蛋白链菌素(streptavidin)反应,以形成抗生物素蛋白-生物素复合物或抗生蛋白链菌素-生物素复合物。

[0102] 生物缀合物反应性基团可以选择,使得其不参与或干扰本文所描述的缀合物的化学稳定性。可替代地,可以通过保护基团的存在来保护反应性官能团不参与交联反应。在实施例中,生物缀合物包括衍生自如马来酰亚胺等不饱和键与巯基的反应的分子实体。

[0103] “类似物(Analog/analogue)”或“衍生物”是根据其在化学和生物学内的普通一般含义使用的,并且是指例如在一个原子被不同元素的原子替换中,或在特定官能团存在的情况下,或一个官能团被另一个官能团替换中,或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学中,与另一化合物(即,所谓的“参考”化合物)在结构上类似但在组成上不同的化合物。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当,但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0104] 如本文所使用的,术语“一个(a/an)”意指一个或多个。另外,如本文所使用的,短语“被……取代”意指指定基团可以被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如,当如烷基或杂芳基等基团“被未经取代的C₁-C₂₀烷基或未经取代的2元到20元杂烷基取代”时,所述基团可以含有一个或多个未经取代的C₁-C₂₀烷基,和/或一个或多个未经取代的2元到20元杂烷基。

[0105] 此外,在部分被R取代基取代的情况下,所述基团可以被称为“经R取代的(R-substituted)”。在部分被R取代的情况下,所述部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选地不同。当在化学属(如式(I))的描述中存在特定R基团时,可以使用罗马字母符号来区分所述特定R基团的每种外观。例如,在存在多个 R^{13} 取代基的情况下,每个 R^{13} 取代基可以被区分为 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} 等,其中 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} 等中的每一个均在 R^{13} 的定义范围内定义并且任选地不同。

[0106] 对本公开的化合物的描述受本领域技术人员已知的化学连接原理的限制。因此,在基团可被多个取代基中的一个或多个取代时,选择此类取代以便符合化学连接原理并且得到并非固有地不稳定和/或将是本领域的普通技术人员已知的如可能在环境条件(如水性、中性和几种已知生理条件)下不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学连接原理经由环杂原子附接到分子的其余部分,从而避免固有不安定的化合物。

[0107] 术语“药学上可接受的盐”旨在包含根据在本文所述化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的碱(纯净的或于合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包含钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的所希望的酸纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包含衍生自以下无机酸的酸加成盐:如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自以下相对无毒的有机酸的盐:如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等。还包含如精氨酸盐等氨基酸的盐,以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见,例如,Berge等人,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》,1977,66,1-19)。本公开的某些特定化合物含有允许这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团两者。

[0108] 因此,本公开的化合物可以以如具有药学上可接受的酸的盐的形式存在。本公开包含此类盐。此类盐的非限制性示例包含盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或它们的包含外消旋混合物的混合物)、丁二酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸(诸如谷氨酸)的盐和季铵盐(例如,碘甲烷、碘乙烷等)。这些盐可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0109] 化合物的中性形式优选通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式可以在某些物理性质上不同于各种盐形式,如在极性溶剂中的溶解度。

[0110] 除盐形式外,本公开还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是易于在生理条件下经历化学变化从而提供本公开的化合物的那些化合物。本文所述的化合物的前药可以在施用后在体内转化。另外,可以在离体环境中(如例如当与合适的酶或化学试剂接触时)通过化学或生化方法将前药转化为本公开的化合物。

[0111] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包含水合形式)存在。一般来讲,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且被涵盖在本公开的范围。本公开的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。一般来讲,所有物理形式对于由本公开所设想的用途是等效的,并且旨在处于本公开的范围。

[0112] 多肽或细胞在其为人造或经过工程化的或衍生自人造或经过工程化的蛋白质或核酸或含有人造或经过工程化的蛋白质或核酸(例如,非天然的或非野生型的)时是“重组的”。例如,插入到载体或任何其它异源位置中,例如重组生物体的基因组中,使得其不与通常侧接如其在自然界中发现的多核苷酸的核苷酸序列缔合的多核苷酸是重组多核苷酸。在体外或体内由重组多核苷酸表达的蛋白质是重组多肽的实例。同样,自然界中未出现的多核苷酸序列(例如天然存在的基因的变体)是重组的。

[0113] “共施用物”意指在施用一种或多种另外的疗法的同时、恰好之前或恰好之后,施用本文所描述的组合物。本发明的化合物可以单独施用或可以共施用于患者。共施用意指包含单独或组合地同时或依序投与化合物(多于一种化合物)。因此,制剂还可以在需要时与其它活性物质组合(例如以减少代谢性降解)。

[0114] 如本文所使用的“细胞”是指执行足以保持或复制其基因组DNA的代谢功能或其它功能的细胞。细胞可以通过本领域的公知方法来识别,所述方法包含:例如,存在完整膜、利用特定染料染色、繁殖后代的能力,或者如有配子,与第二配子结合产生可存活子代的能力。细胞可以包含原核细胞和真核细胞。原核细胞包含但不限于细菌。真核细胞包含但不限于酵母细胞和源自植物和动物的细胞,例如哺乳动物细胞、昆虫(例如,夜蛾)细胞和人细胞。当细胞是天然地不黏附的或通过例如胰蛋白酶消化而处理成不粘附于表面时,它们可能是有用的。

[0115] 术语“治疗(treating或treatment)”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病状的任何指标,包含任何客观或主观参数,如,消除;缓解;减轻症状或使得损伤、病理或病状对患者而言更易忍受;减缓变性或衰退的速度;或使变性的最终点较少衰退;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包含身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。例如,本文呈现的某些方法通过降低癌症的发生率和/或引起癌症的缓解来成功地治疗癌症。在本文所描述的组合物或方法的一些实施例,治疗癌症包含减慢癌细胞的生长或扩散速率、减少转移或减少转移性肿瘤的生长。术语“治疗”及其缀合包含预防伤害、病理学、病状或疾病。在实施例,治疗是预防。在实施例,治疗不包含预防。在实施例,治疗(treating或treatment)不是预防性治疗。

[0116] “有效量”是相对于不存在化合物,足以使化合物实现所陈述目的的量(例如实现其所施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、降低信号传导路径、降低疾病或病状的一种或多种症状)。当在此上下文中提及时,“有效量”的实例是足以促成治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量,所述量也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和此短语的语法等同物)的“减少”意指降低一种或多种症状的严重程度或频率,或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当向受试者施用时,将具有预期的预防效果的药物的量,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病理或病状或其症状发作(或复发)的可能性。完全预防效果不一定通过施用一次剂量发生,并且可以在仅施用一系列剂量之后发生。因此,预防有效量可以按一次或多次施用形式施用。如本文所

使用的,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所使用的,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。如本文所使用的,“活性增加量”是指相对于不存在激动剂的情况,降低酶的活性所需的激动剂的量。如本文所使用的,“功能增加量”是指相对于不存在激动剂的情况,增加酶或蛋白质的功能所需的激动剂的量。精确量将取决于治疗的目的,并且将可由本领域的技术人员使用已知的技术确定(参见例如,Lieberman,《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》(第1-3卷,1992);Lloyd,《医药学配混的艺术、科学和技术(The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》(1999);Pickar,《剂量计算(Dosage Calculations)》(1999);以及《雷明顿:医药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版,2003,Gennaro编辑,利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott,Williams&Wilkins))。

[0117] “对照”或“对照实验”根据其一般和普通的含义使用,并且是指其中如在平行实验中一样对实验的受试者或试剂进行处理的实验,不同之处在于省略了实验的程序、试剂或变量。在一些情况下,对照在评价实验效果时被用作比较的标准。在一些实施例,对照是在不存在如本文(包含实施例、实例、图或表)所描述的化合物的情况下,蛋白质的活性的度量(例如,信号传导途径)。

[0118] “接触”根据其普通一般含义使用,并且是指使至少两个不同的物种(例如,包含生物分子或细胞的化学化合物)变得足够接近以进行反应、相互作用或物理触摸的过程。然而,应当理解,所得反应产物可以直接由添加试剂之间的反应产生,或者由可以在反应混合物中产生的一种或多种添加试剂的中间体产生。

[0119] 术语“接触”可以包含允许两个物种反应、相互作用或物理接触,其中所述两个物种可以是如本文所描述的化合物和细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、病毒、脂滴、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)。在一些实施例中,接触包含允许本文所描述的化合物与涉及信号传导途径的细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、病毒、脂滴、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)相互作用。

[0120] 如本文所定义的,关于蛋白质的术语“活化(activation/activate/activating等)”是指将蛋白质从初始未活化或去活化状态转化为生物活化衍生物。术语参考在疾病中降低的蛋白质的活化(activation)或使活化(activating)、敏化或上调信号转导或酶促活性或量。

[0121] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情况下,与不存在激动剂的情况下的表达或活性相比,表达或活性高1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

[0122] 如本文所定义的,关于细胞组分-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指在不存在抑制剂的情况下,相对于细胞组分的活性或功能负面影响(例如,降低)细胞组分的活性或功能(例如,降低细胞组分刺激的信号传导途径(例

如,蛋白质、离子、脂质、病毒、脂滴、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子))。在实施例中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的细胞组分的浓度或水平,负面地影响(例如降低)细胞组分的浓度或水平。在一些实施例中,抑制是指疾病或疾病的症状减少。在一些实施例中,抑制是指信号转导途径或信号传导途径活性的降低(例如,涉及细胞组分的途径的降低)。因此,抑制至少部分地包含部分或完全阻断刺激、降低、预防或延迟活化、脱敏或下调信号传导途径或酶活性或细胞组分的量。

[0123] 可互换地,术语“抑制剂(inhibitor)”、“阻遏物(repressor)”、“拮抗剂(antagonist)”或“下调剂(downregulator)”是指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情况下,与不存在拮抗剂的情况下的表达或活性相比,表达或活性低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。

[0124] 术语“调节剂”是指相对于在不存在组合物的情况下,增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子的靶标的物理状态(例如,目标可以是细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、病毒、脂滴、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子))。

[0125] 术语“表达”包含涉及多肽产生的任何步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰以及分泌。可以使用用于检测蛋白质的常规技术(例如,ELISA、蛋白质印迹、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)来检测表达。

[0126] 术语“调节(modulate)”根据其一般和普通的含义使用,并且是指改变或更改一个或多个性质的动作。“调节(Modulation)”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,当应用于调节剂对靶蛋白的效果时,调节意思指通过增加或降低靶分子的特性或功能或者靶分子的量来进行改变。

[0127] “患者”或“有需要的受试者”是指遭受或易于遭受可以通过施用如本文所提供的药物组合物进行治疗的疾病或病状的活生物体。非-限制性实例包含人、其它哺乳动物、牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其它非-哺乳动物。在一些实施例中,患者是人。

[0128] “疾病”或“病状”是指能够用本文所提供的化合物或方法治疗的患者或受试者所处的状态或健康状况。在一些实施例中,所述疾病是与细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)相关(由其引起)的疾病。在实施例中,疾病是神经退行性疾病。在实施例中,疾病是癌症。

[0129] 如本文所使用的,术语“神经退行性疾病”是指其中受试者的神经系统功能受到损害的疾病或病状。可以用本文所描述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经退行性疾病的实例包含亚历山大病(Alexander's disease)、阿耳珀氏病(Alper's disease)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、共济失调毛细血管扩张、巴滕病(Batten disease)(也被称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴滕病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科

克因综合症 (Cockayne syndrome)、皮质基底节变性、克雅二氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格施谢三氏综合症 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、HIV 相关痴呆、肯尼迪病 (Kennedy's disease)、克腊伯氏病 (Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆 (Lewy body dementia)、马查多·约瑟夫病 (Machado-Joseph disease) (脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化症、多系统萎缩症、发作性嗜睡病、神经疏螺旋体病、帕金森氏病、佩利措伊斯-梅茨巴赫病 (Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、原发性侧索硬化症、朊病毒病、雷夫苏姆氏病 (Refsum's disease)、山德霍夫氏病 (Sandhoff's disease)、谢耳德氏病 (Schilder's disease)、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调 (具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查森-奥尔谢夫斯基病 (Steele-Richardson-Olszewski disease) 或脊髓痨。

[0130] 如本文所使用的术语“炎性疾病”是指表征为异常炎症的疾病或病状 (例如, 与对照相比, 如没有患病的健康人, 炎症水平增加)。炎性疾病的实例包含自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、全身性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、青少年发作的糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎 (Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、修格连氏综合征 (Sjogren's syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病 (Behcet's disease)、克罗恩病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy)、炎症肠病、爱迪生氏病 (Addison's disease)、白癜风、哮喘、变应性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻病、慢性前列腺炎、炎症肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和特应性皮炎)。

[0131] 如本文所使用的, 术语“癌症”是指在哺乳动物 (例如, 人) 中发现的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤, 包含白血病、淋巴瘤、癌和肉瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、髓母细胞瘤、结直肠癌或胰腺癌。另外的实例包含: 霍奇金氏病 (Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's Lymphoma)、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、癌症、恶性胰腺癌、恶性类癌、膀胱癌、癌变前皮肤病灶、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮层癌、内分泌或外分泌胰脏赘瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌瘤、黑色素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0132] 术语“白血病”是指血液形成器官的渐进性、恶性疾病, 并且总体上其特征在于白细胞及其前体在血液和骨髓中的失调增殖和发展。白血病通常在临床上基于以下进行分类: (1) 急性病或慢性病的持续时间和特性; (2) 所涉及的细胞的类型; 髓样 (骨髓性的)、淋巴样 (淋巴性的) 或单核细胞的; 以及 (3) 异常细胞在血液中的数量的增加或非增加-白血病性或非白血病性 (亚白血病性)。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性白血病包含例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血病性白血病、白细胞不增多性

白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯氏白血病 (Gross' leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病 (hemoblastic leukemia)、血胚细胞白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒细胞性白血病、单核细胞性白血病、成骨髓细胞性白血病、骨髓细胞性白血病、骨髓粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利氏白血病 (Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔氏细胞白血病 (Rieder cell leukemia)、希林氏白血病 (Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血性白血病或未分化型细胞白血病。

[0133] 如本文所使用的,术语“淋巴瘤”是指影响造血和淋巴组织的一组癌症。它开始于淋巴细胞,淋巴细胞是主要在淋巴结、脾脏、胸腺和骨髓中发现的血细胞。淋巴瘤的两种主要类型是非霍奇金氏淋巴瘤和霍奇金氏病。霍奇金氏病占有所有诊断的淋巴瘤的约15%。这是与里德-斯泰伯格氏恶性B淋巴细胞 (Reed-Sternberg malignant B lymphocytes) 相关的癌症。非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL) 可以基于癌症的生长速率和所涉及的细胞类型进行分类。存在侵略性 (高级) 和惰性 (低级) 类型的NHL。基于所涉及的细胞类型,存在B细胞和T细胞NHL。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性B细胞淋巴瘤包含但不限于小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外 (MALT) 淋巴瘤、结节性 (单核细胞样B细胞) 淋巴瘤、脾脏淋巴瘤、弥漫性大细胞B淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、成淋巴细胞性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤或前体B淋巴母细胞性淋巴瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性T细胞淋巴瘤包含但不限于皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、多形性大细胞淋巴瘤、蕈样真菌病和前体T淋巴母细胞性淋巴瘤。

[0134] 术语“肉瘤”通常是指由类似于胚胎结缔组织的物质组成的肿瘤,并且通常由包埋在纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞构成。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的肉瘤包含软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑色素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝西氏肉瘤 (Abemethy's sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、威尔姆斯氏肿瘤肉瘤 (Wilms' tumor sarcoma)、子宫内肉瘤、间质肉瘤、尤因氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞的免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞肉瘤、詹恩逊氏肉瘤 (Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤 (Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤 (Rous sarcoma)、浆液性囊肿肉瘤 (serocystic sarcoma)、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0135] 术语“黑色素瘤”应理解为源自皮肤和其它器官的黑色素细胞系统的肿瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的黑色素瘤包含例如肢端雀斑样痣黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性幼年黑色素瘤、克劳德曼黑色素瘤 (Cloudman's melanoma)、S91黑色素瘤、哈丁-帕西黑色素瘤 (Harding-Passey melanoma)、少年黑色素瘤、恶性雀斑样痣、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或浅表扩散性黑色素瘤。

[0136] 术语“癌”是指由上皮细胞组成的恶性新生长,倾向于浸润周围组织并引起转移。

可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌包含例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺性囊性癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底样细胞瘤、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、癌疮(carcinoma cutaneum)、柱状癌、柱状细胞癌、管癌、硬癌、胚胎性癌、髓样癌、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外植癌、溃疡性癌(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶状癌(gelatiniformi carcinoma)、胶样癌(gelatinous carcinoma)、巨大细胞癌、巨细胞癌、腺癌、粒层细胞癌、发母质癌(hair-matrix carcinoma)、多血癌(hematoid carcinoma)、肝细胞癌、许特尔氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻质状癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克龙派切尔氏癌(Krompecher's carcinoma)、库尔奇茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤癌(lipomatous carcinoma)、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、粘液癌、粘液性癌、粘液细胞癌(carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌、粘液质癌(carcinoma mucosum)、粘液样癌、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、骨样癌(osteoid carcinoma)、乳头状癌、门静脉周围癌、浸润前癌、棘细胞癌、软糊状癌(pultaceous carcinoma)、肾脏肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌(carcinoma scroti)、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、毛细管扩张癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、块状癌(carcinoma tuberosum)、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0137] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载剂”是指有助于向受试者施用活性剂并且有助于受试者吸收的物质,并且所述物质可以包含在本发明的组合物中而不会对患者引起显著不良的毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非-限制性实例包含水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和颜料等。此类制剂可以进行灭菌,并且如果需要,可以与不与本发明的化合物有害地反应的助剂混合,所述助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等。本领域的技术人员将认识到,其它药物赋形剂在本发明中是有用的。

[0138] 术语“制剂”旨在包含活性化合物与提供胶囊的载剂形式的包封材料的调配物,在所述胶囊中,具有或不具有其它载剂的活性组分被载剂包围,所述活性组分由此与所述载剂缔合。类似地,包含了扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂以及锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0139] 如本文所使用的,术语“约”意指包含指定值的值的范围,本领域普通技术人员会认为所述值合理地类似于指定值。在实施例,约是指在使用本领域通常可接受的测量结果的标准偏差内。在实施例,约是指扩展至指定值的 $\pm 10\%$ 的范围。在实施例,约包含指定值。

[0140] 如本文所使用的,术语“施用”意指向受试者口服施用、以栓剂形式施用、局部接触、静脉内、腹膜内、肌肉内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓慢释放装置(例如,微型渗透泵)。通过任何途径进行施用,包含肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包含例如静脉内、肌内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其它递送模式包含但不限于使用脂质体调配物、静脉内输注、透皮贴剂等。“共施用”意指本文所描述的组合物在施用一种或多种另外疗法(例如,如化学疗法、荷尔蒙疗法、放射疗法或免疫疗法等癌症疗法)的同时、恰好在之前或恰好在之后施用。本发明的化合物可以单独施用或可以共施用于患者。共施用意指包含单独或组合地同时或依序投与化合物(多于一种化合物)。因此,制剂还可以在需要时与其它活性物质组合(例如以减少代谢性降解)。本发明的组合物可以通过局部途径,配制成涂抹棒、溶液、悬浮液、乳剂、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、果冻、油漆、粉末和气雾剂,经皮递送。

[0141] 本文所描述的化合物可以彼此、与已知可用于治疗与表达疾病相关细胞组分的细胞相关的疾病的其它活性剂或与单独可能无效但可能有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。

[0142] 在一些实施例中,共同施用包含在第二种活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂。共同施用包含同时、近似同时(例如,在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次给予两种活性剂。在一些实施例中,可以通过共同调配来完成共同施用,即制备包含两种活性剂的单一药物组合物。在其它实施例中,活性剂可以分开调配。在另一个实施例中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。

[0143] 本文所描述的化合物可以与常规的神经营退行性疾病治疗共同施用,所述治疗包含但不限于帕金森氏病治疗如左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、司来吉兰(selegiline)、金刚烷胺(amantadine)、多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galanthamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、他克林(tacrine)、多巴胺激动剂(例如,溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole))、抗胆碱能药物(例如,三己芬迪(trihexyphenidyl)、苯托品(benzotropine)、比哌立登(biperiden)、普环啉(procyclidine))和邻苯二酚-O-甲基-转化酶抑制剂(例如,托卡朋(tolcapone)、恩他卡朋(entacapone))。

[0144] 本文所描述的化合物还可以与常规抗炎疾病治疗共同施用,所述治疗包含但不限于镇痛药(例如,对乙酰氨基酚(acetaminophen)、度洛西汀(duloxetine))、非甾体类抗炎药物(例如,阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、双氯芬酸钠(diclofenac))、皮质类固醇(例如,强的松(prednisone)、倍他米松(betamethasone)、可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone))和阿片类药物(例如,可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、吗啡(morphine)、哌替啶(meperidine)、氧可酮(oxycodone))。

[0145] “抗癌剂”按照其普通一般含义使用,并且是指具有抗肿瘤性质或抑制细胞生长或增殖的能力的组合物(例如,化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施例中,抗癌剂是化学治疗剂。在一些实施例中,抗癌剂是本文鉴定的在治疗癌症的方法中具有有效用的药剂。在一些实施例中,抗癌剂是由FDA或除美国以外国家的类似监管机构批准的用于治疗

癌症的药剂。在实施例中,抗癌剂是具有抗肿瘤性质的药剂,其还没有(例如,尚未)被美国以外国家的FDA或类似监管机构批准用于治疗癌症。抗癌剂的实例包含但不限于MEK(例如,MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如,XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法仑(melphalan)、甲氮芥(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亚硝基脲、氮芥(例如,氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、亚乙基亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替哌)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(carmustine)、洛美司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链佐星(streptozocin)、三氮烯(氮烯咪胺(decarbazine))、抗代谢物(例如、5-硫唑嘌呤、亚叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫代鸟嘌呤、喷司他丁(pentostatin)等)、植物生物碱(例如、长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星(doxorubicin)、阿霉素(adriamycin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放线菌素(actinomycin)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂基化合物(例如,顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaloplatin)、卡铂(carboplatin))、蒽醌(例如,米托蒽醌)、经取代的尿素(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴肼(procarbazine))、肾上腺皮质激素抑制剂(例如,米托坦(mitotane)、氨基葡萄糖(aminogluthimide))、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,L-天冬酰胺酶)、促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如,利妥昔单抗(rituxan))、棉子酚(gossypol)、更纳森(genasense)、多元酚E、氯夫辛(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-epi-1,25二羟维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);阿斯扶威(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀(ambamustine);氨密多西(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基乙酰丙酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶;阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲

内酯(andrographolide);血管生成抑制剂(angiogenesis inhibitor);拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背侧化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);细胞凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;无嘌呤核苷酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿宿拉克林(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿西那斯它汀1(axinastatin 1);阿西那斯它汀2;阿西那斯它汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎脱辛(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素III衍生物(baccatin III derivative);巴拉诺尔(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯唑氯辛(benzochlorins);苯甲酰星形孢菌素(benzoylstauroporine); β -内酰胺衍生物; β -阿类汀(beta-alethine);亚阿克拉霉素B(betaclamycin B);桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);必桑郡(bisantrene);双吡丙啶基精胺(bisaziridinylspermine);双萘法德(bisnafide);双脱汀尼A(bistratene A);比折来新(bizelesin);布赖氟雷(breflate);溴匹立明(bropirimine);布朵替坦(budotitane);丁硫氨酸亚砷胺(buthionine sulfoximine);钙泊三醇(calcipotriol);钙磷酸蛋白C;喜树碱(camptothecin)衍生物;金丝雀痘IL-2(canarypox IL-2);卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole);羧基胺基三唑(carboxyamidotriazole);CaRest M3;CARN 700;软骨源性抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(casein kinase inhibitors,ICOS);栗树精胺(castanospermine);杀菌肽B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);卟吩(chlorins);磺酰胺氯代喹喔啉(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺卟啉(cis-porphyrin);克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogue);克霉唑(clotrimazole);克林斯姆汀A(collismycin A);克林斯姆汀B;康普瑞汀A4(combretastatin A4);康普瑞汀类似物(combretastatin analogue);康那根宁(conagenin);克拉泊西汀(crambescidin 816);克立那托(crisnatol);念珠藻素8(cryptophycin 8);念珠藻素A衍生物;克由若辛A(curacin A);环戊烷拉喹(cyclopentantraquinones);环铂(cycloplatam);噻泊米辛(cypemycin);阿糖胞苷烷磷酸酯(cytarabine ocfosphate);溶细胞因子(cytolytic factor);噻脱斯汀(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱水膜海鞘素B(dehydrodidemnin B);德舍瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);第西佛斯米(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);亚丝醌(diaziquone);膜海鞘素B(didemnin B);第多克斯(didox);二乙基去甲精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧杂霉菌素;二苯螺莫司汀(diphenyl spiromustine);二十二醇;多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);多卡米辛SA(duocarmycin SA);依布硒啉(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决可单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitofur);表柔比星;爱普列特(epristeride);雌莫司汀类似物(estramustine analogue);雌激素激动剂(estrogen agonist);雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);依西美坦(exemestane);法屈唑(fadrozole);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非

那雄胺(finasteride);夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀(flezelastine);福噜斯特酮(fluasterone);氟达拉滨(fludarabine);氟代柔红霉素盐酸盐(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美司坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);钆替沙林(gadolinium texaphyrin);硝酸镓(gallium nitrate);加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);白明胶酶抑制剂(gelatinase inhibitor);吉西他滨(gemcitabine);谷胱甘肽抑制剂(glutathione inhibitor);合普素凡(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺(hexamethylene bisacetamide);金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);以密达唑阿瑞酮(imidazoacridones);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂(insulin-like growth factor-1receptor inhibitor);干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍(iobenguane);碘多柔比星(iododoxorubicin);4-甘薯黑斑霉醇(ipomeanol,4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);艾索本加唑(isobengazole);艾索合莫哈力抗林B(isohomohalicondrin B);伊他司琼(itasetron);亚普拉可诺林(jasplakinolide);卡拉莱F(kahalalide F);三乙酸片螺素N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽(lanreotide);莱那米辛(leinamycin);来格司亭(lenograstim);香菇多糖硫酸酯(lentinan sulfate);莱普脱斯达汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞干扰素 α ;亮丙瑞林+雌性激素+黄体酮;抑那通(leuporelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑;线性聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;例索克林安7(lissoclinamide 7);洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立宾(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);特可萨啡林镱(lutetium texaphyrin);力索啡林(lysofylline);裂解肽;美坦辛(maitansine);吗诺斯它汀A(mannostatin A);马马司他(marimastat);马索罗酚(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶解因子抑制剂(matrilysin inhibitor);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);美巴伦(merbarone);美特莱林(meterelin);蛋氨酸酶;胃复安(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配的双链RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);丝裂霉素成纤维细胞生长因子——皂草素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin);米托蒽醌(mitoxantrone);莫法罗汀(mofarotene);莫格拉莫斯提(molgramostim);单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇(mopidamol);多重耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制因子1的疗法;芥末抗癌剂(mustard anticancer agent);米卡泊氧化物B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;密瑞泊伦(myriaporone);N-乙酰基地那林(N-acetyldinaline);N取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);那格瑞斯第(nagrestip);纳洛酮+戊唑辛(naloxone+pentazocine);纳帕林(napavin);纳啡特品(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性肽链内切酶(neutral endopeptidase);尼鲁米特(nilutamide);

尼萨米辛(nisamycin);一氧化氮调节剂(nitric oxide modulator);硝基氧抗氧化剂(nitroxide antioxidant);尼图林(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥可森诺(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥拉辛(oracin);口腔细胞因子诱导物;奥马铂(ormaplatin);奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);奥呋诺辛(oxaunomycin);帕拉氨(palauamine);帕密脱合唑辛(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);巴拉巴汀(parabactin);泊泽尼普定(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培地辛(peldesine);木聚硫钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁(pentostatin);朋脱若唑(pentrozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇(perillyl alcohol);芬那兹诺辛(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼(picibanil);盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);普莱斯汀A(placetin A);普莱斯汀B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合体;铂化合物;铂-三胺复合体;卟吩姆钠(porfimer sodium);甲基丝裂霉素(porfiromycin);强的松(prednisone);丙基双茛酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑吡啶(pyrazoloacridine);吡哆酸化血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼斯基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铼Re 186(rhenium Re 186etidronate);根霉素(rhizoxin);酶性核酸(ribozymes);RII维甲酰胺(RII retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);鲁必吉诺B1(rubiginone B1);鲁泊基(ruboxyl);沙芬戈(safingol);萨因脱匹(saintopin);SarCNU;萨考啡脱A(sarcophytol A);沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;司莫司汀(semustine);衰老源性抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(sodium borocaptate);苯基乙酸钠(sodium phenylacetate);索沃罗(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);斯帕磷酸(sparfosic acid);霉素D(spicamycin D);螺莫司汀(spiromustine);斯耐潘定(splenopentin);软海绵素1;角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯第匹氨(stipiamide);溶基质素抑制剂(stromelysin inhibitor);素飞诺辛(sulfinosine);超活性血管活性肠肽拮抗剂;苏拉第斯塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆素(swainsonine);合成粘多糖(synthetic glycosaminoglycans);他莫司汀(tallimustine);他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);喃氟啉(tegafur);吐鲁拉利(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫唑胺(temozolomide);替尼泊苷(teniposide);四氯脱氧化物;四唑茗(tetrazomine);萨力巴拉斯汀(thaliblastine);西奥考拉林(thiocoraline);促血小板生成素;促血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone);乙基初卟啉锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯二茂钛(titanocene)

bichloride);脱普森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸(tretinoin);三乙酰尿苷(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦源性生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦瑞奥林B(variolin B);载体系统、红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦胺(veramine);维尔丁斯(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨(vinorelbine);长春花碱(vinxaltine);维它汀(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilasorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素、更生霉素(Dactinomycin)、博来霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);醋酸阿美坦醌(ametantrone acetate);氨鲁米特(aminogluthetimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑;氨茴霉素(anthramycin);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他;苄替哌(benzodepa);比卡鲁胺;盐酸必桑郡(bisantrene hydrochloride);二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新;硫酸博来霉素(bleomycin sulfate);布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明;白消安(busulfan);放线菌素C(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂(carboplatin);卡莫司汀(carmustine);盐酸卡米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新;西地芬戈(cedefingol);瘤可宁(chlorambucil);西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate);环磷酰胺(cyclophosphamide);阿糖胞苷(cytarabine);达卡巴嗪(dacarbazine);盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride);地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate);亚丝醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride);依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride);厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌莫司汀(estramustine);雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate);氟尿嘧啶;氟环胞苷(fluorocitabine)磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride);羟基脲;盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride);异环磷酰胺;伊莫拉明(iimofosine);白介素II(包含重组白介素II,或r1L.sub.2),干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride);醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑;醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);

盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚;美登素(maytansine);盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride);醋酸甲地孕酮(megestrol acetate);醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔;巯嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠(methotrexate sodium);氯苯氨啉(metoprine);美妥替派(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡星(mitocarcin);密脱克罗明(mitocromin);丝裂菌褶素(mitogillin);丝裂马菌素(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦(mitotane);盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride);霉酚酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazole);诺加霉素(nogalamycin);奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺;胍血生(pipobroman);派泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素(plicamycin);普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素(puromycin hydrochloride);吡唑霉素(pyrazofurin);利波腺苷(riboaprime);罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride);司莫司汀;辛曲秦(simtrazene);磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀;螺铂(spiroplatin);链黑菌素(streptonigrin);链脲菌素(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠;喃氟啉;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫唑胺;替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);噻替派;噻唑羧胺核苷(tiazofurin);替拉扎明;枸橼酸托瑞米芬(toremifene citrate);醋酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西瑞宾(triciribine phosphate);三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸酯;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride);乌拉莫司汀(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱(vinblastine sulfate);硫酸长春新碱(vincristine sulfate);长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸长春罗新(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate);硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏氯唑;折尼铂;净司他丁(zinostatin);盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)、将细胞阻止在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的药剂(例如,Taxol.TM(紫杉醇)、Taxotere.TM、包括紫杉烷骨架的化合物、Erbulazole(即,R-55104)、尾海兔素10(即,DLS-10和NSC-376128)、羧乙基磺酸米伏布尔(Mivobulin isethionate)(即,如CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(即,如NVP-XX-A-296)、ABT-751(雅培(Abbott),即,E-7010)、奥图来尔亭(Altorhyrtin)(例如,奥图来尔亭A和奥图来尔亭C)、海绵抑制素(Spongistatin)(例如,海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8和S海绵抑制素9)、盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride)(即,LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(Epothilone)(例如,埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(即,脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(即,KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素AN-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(即,

BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(即,脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、澳瑞他汀(Auristati)PE(即,NSC-654663)、索利多亭(Soblidotin)(即,TZT-1027)、LS-4559-P(法玛西亚(Pharmacia),即,LS-4577)、LS-4578(法玛西亚,即,LS-477-P)、LS-4477(法玛西亚)、LS-4559(法玛西亚)、RPR-112378(安内特(Aventis))、硫酸长春新碱、DZ-3358(第一制药(Daiichi))、FR-182877(藤泽(Fujisawa),即,WS-9885B)、GS-164(武田(Takeda))、GS-198(武田)、KAR-2(匈牙利科学院(Hungarian Academy of Sciences))、BSF-223651((巴斯夫)BASF,即,ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(礼来/诺华(Lilly/Novartis))、SDZ-268970(礼来/诺华)、AM-97(阿马德/协和发酵(Armad/Kyowa Hakko))、AM-132(阿马德)、AM-138(阿马德/协和发酵)、IDN-5005(意迪那(Indena))、念珠藻素52(即,LY-355703)、AC-7739(味之素(Ajinomoto),即,AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(味之素,即,AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐维酰胺(Vitilevuamide)、妥布赖森(Tubulysin)A、卡纳登素(Canadensol)、矢车菊黄素(Centaureidin)(即,NSC-106969)、T-138067(杜拉瑞克(Tularik),即,T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(派克休斯研究所(Parker Hughes Institute),即,DDE-261和WHI-261)、H10(堪萨斯州立大学)、H16(堪萨斯州立大学)、奥克西丁(Oncocidin)A1(即,BTO-956和DIME)、DDE-313(派克休斯研究所)、斐吉诺莱(Fijianolide)B、莱利霉素(Laulimalide)、SPA-2(派克休斯研究所)、SPA-1(派克休斯研究所,即,SPIKET-P)、3-IAABU(细胞骨架/西奈山伊坎医学院(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine),即,MF-569)、纳可辛(Narcosine)(也被称为NSC-5366)、纳司卡滨(Nascapine)D-24851(爱斯达制药(Asta Medica))、A-105972(雅培)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(细胞骨架/西西奈山伊坎医学院,即,MF-191)、TMPN(亚利桑那州立大学)、双钒乙酰丙酮(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(杜拉瑞克)、莫那撒尔(Monsatrol)、依那斯纳(Inanocine)(即,NSC-698666)、3-IAABE(细胞骨架/西西奈山伊坎医学院)、A-204197(雅培)、T-607(图拉里克(Tuiarik),即,T-900607)、RPR-115781(安内特)、伊斯罗宾(Eleutherobin)(如脱甲基伊斯罗宾(Desmethyleleutherobin)、脱乙酰基伊斯罗宾(Desaetyeleutherobin)、异伊斯罗宾(Isoeleutherobin)A和Z-伊斯罗宾)、卡巴斯德(Caribaeoside)、卡利贝林(Caribaeolin)、软海绵素(Halichondrin)B、D-64131(爱斯达制药)、D-68144(爱斯达制药)、含氯环肽(Diazonamide)A、A-293620(雅培)、NPI-2350(涅柔斯(Nereus))、根薯酮内酯(Taccalonolide)A、TUB-245(安内特)、A-259754(雅培)、第在斯汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿斯丁(Phenylahistin)(即,NSCL-96F037)、D-68838(爱斯达制药)、D-68836(爱斯达制药)、肌基质蛋白(Myoseverin)B、D-43411(Zentaris公司,即,D-81862)、A-289099(雅培)、A-318315(雅培)、HTI-286(即,SPA-110,三氟醋酸盐)(惠氏(Wyeth))、D-82317(Zentaris公司)、D-82318(Zentaris公司)、SC-12983(NCI)、瑞瓦斯汀磷酸钠(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007(国立卫生研究院(National Health Research Institutes))、SSR-250411(赛诺菲(Sanofi))、类固醇(例如,地塞米松)、非那雄胺(finasteride)、芳香酶抑制剂、如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙瑞林(leuprolide)等促性腺激素释放素激动剂(GnRH)、肾上腺皮质类固醇(例如,强的松)、孕酮(例如,己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如,二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如,三苯氧胺

(tamoxifen))、雄激素(例如,丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(fluoxymesterone))、抗雄激素(例如,氟他胺(flutamide))、免疫刺激剂(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如,抗CD33单克隆抗体-加利霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法(例如,与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 缀合的抗CD20单克隆抗体等)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、更生霉素、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、依曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、维莫非尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)-靶向疗法或治疗剂(例如,吉非替尼(IressaTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、西妥昔单抗(cetuximab)(ErbixTM)、拉帕替尼(lapatinib)(TykerbTM)、帕尼单抗(panitumumab)(VectibixTM)、凡德他尼(vandetanib)(CaprelsaTM)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼(desmethyl erlotinib)、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等。抗癌剂的一部分是单价抗癌剂(例如,上面列出的药剂的单价形式)。

[0146] 在治疗疾病的治疗用途中,本发明的药物组合物中使用的化合物可以每日约0.001mg/kg到约1000mg/kg的初始剂量施用。日剂量范围可以为约0.01mg/kg到约500mg/kg、或约0.1mg/kg到约200mg/kg、或约1mg/kg到约100mg/kg或约10mg/kg到约50mg/kg。然而,剂量可以根据患者的需要、所治疗病状的严重程度以及所采用的化合物或药物而变化。例如,可以根据在特定患者中诊断出的癌症的类型和阶段来凭经验确定剂量。在本发明的上下文中,向患者施用的剂量应足以随时间推移而在患者体内产生有益治疗反应。剂量的大小也将取决于在特定患者中施用化合物所伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度。针对具体情况来确定适当的剂量是在执业者的技能之内的。通常,治疗开始于比化合物的最优剂量小的较小剂量。此后,以小的增量来增加剂量,直到在多个情况下达到最佳效果。为了方便起见,可以将每日总剂量分成几份,并根据需要在一天中分批施用。

[0147] 本文所描述的化合物可以彼此、与已知可用于治疗癌症的其它活性剂或与单独可能无效但可能有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。

[0148] 在与疾病(例如,蛋白质相关疾病、与细胞组分相关的疾病)相关的物质或物质活性或功能的上下文中,术语“相关”或“与...相关”意指所述疾病(例如,神经退行性疾病、癌症)(全部或部分)由所述物质或物质活性或功能引起,或所述疾病的症状(全部或部分)由所述物质或物质活性或功能引起,或所述疾病或所述疾病的症状可以通过调节(例如,抑制或活化)物质(例如,细胞组分)来治疗。例如,与蛋白质聚集体相关的神经退行性疾病可以是(完全或部分)由异常蛋白质聚集引起的神经退行性疾病或其中疾病的特定症状由异常蛋白质聚集(完全或部分)引起的神经退行性疾病。如本文所使用,如果病原体可以是治疗

疾病的靶,则其被描述为与疾病相关。例如,与异常蛋白质聚集相关的神经退行性疾病或与蛋白质聚集相关的神经退行性疾病可以用蛋白质聚集调节剂治疗。

[0149] 如本文所使用的,术语“异常”是指与正常不同。当用于描述酶促活性时,异常是指大于或小于正常对照或正常非患病对照样品的平均的活性。异常活性可以指代引起疾病的活性的量,其中使异常活性返回到正常或非疾病相关联的量(例如,通过施用化合物或使用如本文所描述的方法)会导致疾病或一种或多种疾病症状减少。

[0150] 如本文所使用的,术语“亲电”是指能够接受电子密度的化学基团。“亲电取代基”、“亲电化学部分”或“亲电子部分”是指缺电子化学基团、取代基或部分(单价化学基团),其可以通过接受电子对或电子密度与如亲核试剂等给电子基团反应以形成键。在一些实施例中,化合物的亲电子取代基能够与半胱氨酸残基反应。在一些实施例中,亲电取代基能够与半胱氨酸残基形成共价键并且可以被称为“共价半胱氨酸修饰部分”或“共价半胱氨酸修饰取代基。”亲电取代基与半胱氨酸的巯基之间形成的共价键可以是可逆的或不可逆的键。在一些实施例中,化合物的亲电子取代基能够与赖氨酸残基反应。在一些实施例中,化合物的亲电子取代基能够与丝氨酸残基反应。在一些实施例中,化合物的亲电子取代基能够与蛋氨酸残基反应。

[0151] 如本文所使用的“亲核”是指能够提供电子密度的化学基团。

[0152] 当应用于核酸或蛋白质时,术语“分离的”表示所述核酸或蛋白质基本上不含在天然状态下与其缔合的其它细胞组分。它可以例如处于均质状态并且可以处于干燥状态或水溶液中。纯度和均质性通常使用分析化学技术,如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱法确定。制剂中存在的主要蛋白质基本上得以纯化。

[0153] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸和合成氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的氨基酸以及后来被修饰的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸以及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指基本化学结构与天然存在的氨基酸相同(即, α 碳与氢、羧基、氨基以及R基团结合)的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸亚砷、蛋氨酸甲基砷。所述类似物具有被修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或被修饰的肽主链,但基本化学结构保持与天然存在的氨基酸相同。氨基酸模拟物是指结构不同于氨基酸的一般化学结构但以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化合物。术语“非天然存在的氨基酸”和“非天然氨基酸”是指自然界中未发现的氨基酸类似物、合成氨基酸和氨基酸模拟物。

[0154] 氨基酸在本文通过其通常已知的三字母符号或通过IUPAC-IUB生物化学命名委员会(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)推荐的单字母符号来表示。同样,核苷酸可以通过其普遍接受的单字母代码来表示。

[0155] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,其中所述聚合物在实施例中可以与不由氨基酸组成的部分缀合。所述术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是对应天然存在的氨基酸的人造化学模拟物的氨基酸聚合物,以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0156] 氨基酸或核苷酸碱基的“位置”由编号表示,所述编号基于其相对于N末端(或5'端)的位置顺序地标识参考序列中的每个氨基酸(或核苷酸碱基)。由于在确定最佳比对时必须考虑缺失、插入、截短、融合等,故通常测试序列中的通过仅从N末端进行计数而确定的

氨基酸残基的编号不一定与其在参考序列中的对应位置的编号相同。例如,在变体相对于比对的参考序列具有缺失的情况下,变体中将不存在与参考序列中的缺失位点处的位置相对应的氨基酸。在比对的参考序列中有插入的情况下,该插入将不对应于参考序列中的编号的氨基酸位置。在截短或融合的情况下,参考序列或比对序列中可能存在不对应于相应序列中任何氨基酸的氨基酸段。

[0157] 当在对给定氨基酸或多核苷酸序列进行编号的上下文中使用时,术语“相对于...进行编号”或“对应于...进行编号”是指在将给定氨基酸或多核苷酸序列与参考序列进行比较时,对指定参考序列的残基进行编号。

[0158] 术语“蛋白质复合物”根据其简单的普通含义使用并且指与另外的物质(例如,另一种蛋白质、蛋白质亚基或化合物)相关的蛋白质。蛋白质复合物通常具有明确的四级结构。蛋白质与另外的物质之间的缔和可以是共价键。在实施例1中,蛋白质与另外的物质(例如,化合物)之间的缔和是通过非共价相互作用进行的。在实施例2中,蛋白质复合物是指一组两条或更多条多肽链。蛋白质复合物中的蛋白质通过非共价蛋白质-蛋白质相互作用连接。蛋白质复合物的非限制性实例是蛋白酶体。

[0159] 术语“蛋白质聚集体”根据其简单的普通含义使用并且指蛋白质(例如,错误折叠的蛋白质)的异常收集或积累。蛋白质聚集体通常与疾病(例如,淀粉样变性)相关。通常,当蛋白质由于氨基酸序列的变化或破坏正常非共价相互作用的天然环境的变化而错误折叠,并且错误折叠的蛋白质没有得到纠正或降解时,未折叠/错误折叠的蛋白质可能聚集。存在可以形成的三种主要类型的蛋白质聚集体:无定形聚集体、寡聚体和淀粉样原纤维。在实施例3中,蛋白质聚集体被称为聚集体(aggregates)。

[0160] 术语“Nurr1”或“NR4A2”是指在人脑中由NR4A2基因编码的蛋白质。Nurr1是核受体,并且在维持脑多巴胺能系统中起着关键作用。术语“Nurr1”可以指人NR4A2的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez4929、Uniprot P43354、RefSeq NM_006186.3或RefSeq NP_006177.1)。在实施例4中,Nurr1具有以下氨基酸序列:

[0161] MPCVQAQYGSSPQGASPASQSYHSSGEYSSDFLTPEFVKFSMDLTNTEITATTSLSFSTFMDNYS
TGVDVKPPCLYQMPLSGQQSSIKVEDIQMHNYQQHSHLPPQSEEMMPHSGSVYYKPSSPPTPTTPGFQVQHSPMWD
DPGSLHNFHQNYVATTHMIEQRKTPVSRLSLFSFKQSPPGTPVSSCQMRFDGPHVPMNPEPAGSHHVVDGQTFVAV
PNPIRKPA SMGFPLQIGHASQLLDTQVPSPPSRGSNEGLCAVCGDNAACQHYGVRTCEGCKGFFKRTVQKNAK
YVCLANKNCPVDKRRRNRCQYCRFQKCLAVGMVKEVVRTDSLKGRRGR LPSKPKSPQEPSPPSPVSLISALVRAH
VDSNPAMTSLDYSRFQANPDYQMSGDDTQHIQQFYDLLTGSMETIRGWAEKIPGFADLPKADQDLLFESAFLELFV
LRLAYRSNPVEGKLIFCNGVVLHRLQCVRGFGWIDSIVEFSSNLQNMNIDISAFSCIAALAMVTERHGLKEPKRV
EELQNKIVNCLKDHVTFNNGGLNRPNYLSKLLGKLPELRTLCTQGLQRIFYLKLEDLVPPPAIIDKLFLDTLPF
(SEQ ID NO:1)。

[0162] 术语“垂体同源框3”或“Pitx3”是指编码RIEG/PITX同源框家族成员的基因,所述家族属于同源域蛋白的双类蛋白,并且充当转录因子。Pitx3涉及多巴胺能神经元的维持。术语“Pitx3”可以指人Pitx3的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 5309、Uniprot 075364、RefSeq NM_005029.3或RefSeq NP_005020.1)。在实施例5中,Pitx3具有以下氨基酸序列:

[0163] MEFGLLSEAEARSPALSLSDAGTPHPQLPEHGCKGQEHSDSEKASASLPGGSPEDGSLKKKQRRQRTH

FTSQQLQLEATFQRNRYPD MSTREEIAVWNTL TEARVRVWFKNRRAKWRKRERSQQ AELCKGSFAAPLGGLVPPY
EEVYPGYSYGNWPPKALAPPLAAKTFPFAFNSVNVGPLASQPVFSPSSIAASMVP SAAAAPGTVPGPGALQGLGG
GPPGLAAPAVSSGAVSCPYASAAAAAASSPYVYRDPCNSSLASRLKAKQHASF SYPVHGP PPAANLSPCQY
AVERPV (SEQ ID NO:2)。

[0164] 术语“酪氨酸羟化酶”或“酪氨酸3-单加氧酶”是指负责催化氨基酸L-酪氨酸转化为L-3,4-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)的酶。在人中,酪氨酸羟化酶由TH基因编码。术语“TH”可以指人TH的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 7054、Uniprot P07101、RefSeq NM_199292.2或RefSeq NP_954986.2)。在实施例中,TH具有以下氨基酸序列:

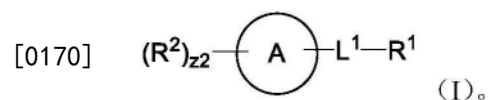
[0165] MPTPDATTPQAKGFRRVSELDAKQAEAIMVRGQGAPGSLTGSPWPGTAAPAASYTPTPRSPRFIGR
RQSLIEDARKEREA AVAAAAA AVPSEPGDPLEAVAFEEKEGKAVLNLLFS PRATKPSALSRAVKVFETFEAKIHHL
ETRPAQRPRAGGPHLEYFVRLEVRRGDLAALLSGVRQVSEDVRS PAGPKVPWFPRK VSEL DKCHHLVTKFDPDL DL
DHPGFSDQVYRQRRLIAEIAFQYRHGDPIPRVEYTAEEIATWKEVYTTLKGLYATHACGEHLEAFALLERFSGYR
EDNIPQLEDVSRFLKERTGFQLRPVAGLLSARDFLASLAFRVFQCTQYIRHASSPMHSPEPDCCHELLGHVPM LAD
RTFAQFSQDIGLASLGASDEEIEKLSTLYWFTVEFGLCKQNGEVKAYGAGLLSSYGELLHCLSEEPEIRAFDPEAA
AVQPYQDQTYQSVYFVSESFSDAKDKLSYASRIQRPFSVKFDPYTLAIDVLDSPQAVRRSLEGVQDELDTLAHAL
SAIG (SEQ ID NO:3)。

[0166] 术语“囊泡单胺转运蛋白2”或“VMAT2”是指将如多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和组胺等神经递质从细胞溶质转运到突触小泡的完整膜蛋白。术语“VMAT2”可以指人VMAT2的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 6571、Uniprot Q05940、RefSeq NM_003054.4或RefSeq NP_003045.2)。在实施例中,VMAT2具有以下氨基酸序列:

[0167] MALSELALVRWLQESRRSRKLILFIVFLALLLDNMLLTVVVPIIPSYLYSIKHEKNATEIQTARPVHT
ASISDSFQSIFSYYDNSTMVTGNATRD LTLHQTATQHMTNASAVPSDCPSEDKDLLNENVQVGLLFASKATVQLI
TNPFIGLLTNRIGYPIPIFAGFCIMFVSTIMFAFSSSYAFLLIARSLQGIGSSCSSVAGMGLASVYTDDEERGNV
MGIALGGLAMGVLVGPPFGSVLYEFVGKTAPFLVLAALVLLDGAIQLFVLQPSRVQPESQKGTPLTLLKDPYILI
AAGSICFANMGIAMLEPALPIWMMETMCSRKWLGVAFLPASISYLIGNIFGILAHKMGRWLCALLGMIIVGVSI
LCIPFAKNIYGLIAPNFGVGFAIGMVDSSMMPIMGYLVDLRHVS VYGSVYAIADVAFCMGYAIGPSAGGAIKAIG
FPWLMTIIGIIDILFAPLCFFLRSPPAKEEKMAILMDHNCPIKTKMYTQNNIQSYPIGEDEESES (SEQ ID NO:
4)。

[0168] II. 化合物

[0169] 一方面,提供了一种具有以下式的化合物:



[0171] 环A为芳基或杂芳基。

[0172] L^1 为 $L^{101} - L^{102} - L^{103}$ 。

[0173] L^{101} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{101})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{101})-$ 、 $-N(R^{101})C(O)-$ 、 $-N(R^{101})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{101})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、 $L^{104} - L^{105}$ 、 $L^{104} - NH - L^{105}$ 或 $L^{104} - CH_2 - L^{105}$ 。

[0174] L^{102} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{102})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{102})-$ 、 $-N(R^{102})C(O)-$ 、 $-N(R^{102})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{102})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基。

[0175] L^{103} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{103})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{103})-$ 、 $-N(R^{103})C(O)-$ 、 $-N(R^{103})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{103})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基。

[0176] L^{104} 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0177] L^{105} 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基。

[0178] R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氢、氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0179] R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-SC(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SeR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SSR^{1D}$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、 $-SP(O)(OH)_2$ 、E、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0180] E为亲电子部分。

[0181] R^2 独立地为卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-SC(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-SR^{2D}$ 、 $-SeR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0182] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、

经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0183] n_1 和 n_2 独立地为0到4的整数。

[0184] m_1 、 m_2 、 v_1 和 v_2 独立地为1或2。

[0185] X^1 和 X^2 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0186] z_2 为0到5的整数。

[0187] 在实施例中， L^{101} 为键、-S(O)₂-、-N(R^{101})-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^{101})-、-N(R^{101})C(O)-、-N(R^{101})C(O)NH-、-NHC(O)N(R^{101})-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基。

[0188] 在实施例中， L^{101} 为键、-S(O)₂-、-N(R^{101})-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^{101})-、-N(R^{101})C(O)-、-N(R^{101})C(O)NH-、-NHC(O)N(R^{101})-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基(例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如，2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的亚芳基(例如， C_6 - C_{10} 或亚苯基)、经取代或未经取代的亚杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)、 L^{104} - L^{105} 、 L^{104} -NH- L^{105} 或 L^{104} -CH₂- L^{105} 。

[0189] 在实施例中， L^{101} 为键、-S(O)₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、 R^{101} 取代或未经取代的亚烷基(例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{101} 取代或未经取代的亚杂烷基(例如，2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{101} 取代或未经取代的亚环烷基(例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{101} 取代或未经取代的亚杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{101} 取代或未经取代的亚芳基(例如， C_6 - C_{10} 或亚苯基)、 R^{101} 取代或未经取代的亚杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)、 L^{104} - L^{105} 、 L^{104} -NH- L^{105} 或 L^{104} -CH₂- L^{105} 。

[0190] 在实施例中， L^{102} 为键、-S(O)₂-、-N(R^{102})-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^{102})-、-N(R^{102})C(O)-、-N(R^{102})C(O)NH-、-NHC(O)N(R^{102})-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基(例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如，2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的亚芳基(例如， C_6 - C_{10} 或亚苯基)或经取代或未经取代的亚杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0191] 在实施例中， L^{102} 为键、-S(O)₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、 R^{102} 取代或未经取代的亚烷基(例如， C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{102} 取代或未经取代的亚杂烷基(例如，2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{102} 取代或未经取代的亚环烷基(例如， C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{102} 取代或未经取代的亚杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{102} 取代或未经取代的亚芳基(例如， C_6 - C_{10} 或亚苯基)或 R^{102} 取代或未经取代的亚杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0192] 在实施例中, L^{103} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{103})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{103})-$ 、 $-N(R^{103})C(O)-$ 、 $-N(R^{103})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{103})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如, 2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 或亚苯基)或经取代或未经取代的亚杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0193] 在实施例中, L^{103} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 R^{103} 取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{103} 取代或未经取代的亚杂烷基(例如, 2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{103} 取代或未经取代的亚环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{103} 取代或未经取代的亚杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{103} 取代或未经取代的亚芳基(例如, C_6-C_{10} 或亚苯基)或 R^{103} 取代或未经取代的亚杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

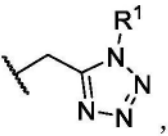
[0194] 在实施例中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); 与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0195] 在实施例中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{10} 取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{10} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{10} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{10} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); 与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成 R^{10} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)或 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

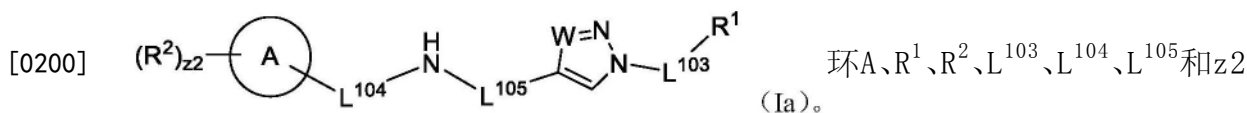
[0196] 在实施例中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-$

OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元);与同一氮原子连接的R^{2A}和R^{2B}取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0197] 在实施例中,R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R²⁰取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R²⁰取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)、R²⁰取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R²⁰取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、R²⁰取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R²⁰取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元);与同一氮原子连接的R^{2A}和R^{2B}取代基可以连接以形成R²⁰取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)或R²⁰取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0198] 在实施例中,-L¹-R¹为 并且R¹如本文所描述,包含在实施例中。

[0199] 在实施例中,所述化合物具有式



如本文所描述。

[0201] W为N或CH。

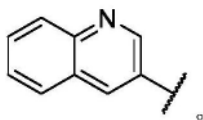
[0202] 在实施例中,L¹⁰³为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0203] 在实施例中,L¹⁰⁴为键、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

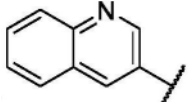
[0204] 在实施例中,L¹⁰⁵为键、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基。

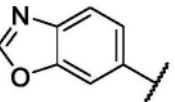
[0205] 在实施例中,环A为芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。在实施例中,环A为C₆-C₁₀芳基。在实施例中,环A为苯基。在实施例中,环A为5元到10元杂芳基。在实施例中,环A为5元到9元杂芳基。在实施例中,环A为5元到6元杂芳基。

[0206] 在实施例中,环A为苯基或5元到10元杂芳基。在实施例中,环A为苯基。在实施例中,环A为萘基。在实施例中,环A为喹啉基。在实施例中,环A为异喹啉基。在实施例中,环A为



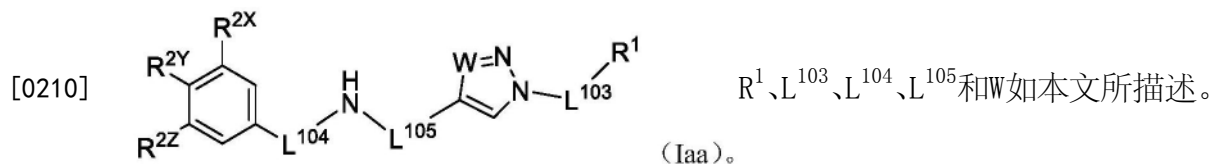
[0207] 在实施例中,环A为苯基或5元到10元杂芳基。在实施例中,环A为苯基。在实施例中,环A为萘基。在实施例中,环A为喹啉基。在实施例中,环A为异喹啉基。在实施例中,环A为

苯并噁唑基。在实施例中,环A为  其中  表示与 $-L^1-R^1$ 的连接点。在实施例中,

环A为  其中  表示与 $-L^1-R^1$ 的连接点。

[0208] 在实施例中,环A为苯基或5元到10元杂芳基。在实施例中,环A为苯基。在实施例中,环A为萘基。在实施例中,环A为喹啉基。在实施例中,环A为3-喹啉基。在实施例中,环A为异喹啉基。在实施例中,环A为苯并噁唑基。在实施例中,环A为6-苯并噁唑基。

[0209] 在实施例中,所述化合物具有式



[0211] R^{2X}, R^{2Y} 和 R^{2Z} 独立地为氢或可以独立地采用 R^2 的任何值,包含在实施例中。

[0212] 在实施例中, R^{2X}, R^{2Y} 和 R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2Y} 和 R^{2Z} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0213] 在实施例中, R^{2X}, R^{2Y} 和 R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、 R^{20} -经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{20} -经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{20} -经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} -经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} -经取代

或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{20} -经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成 R^{20} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} -经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2Y} 和 R^{2Z} 取代基可以连接以形成 R^{20} -经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0214] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的杂烷基; R^{2Y} 独立地为氢或卤素; 并且 R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的杂烷基或经取代或未经取代的杂环烷基。

[0215] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的杂烷基。在实施例中, R^{2Y} 独立地为氢或卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的杂烷基或经取代或未经取代的杂环烷基。在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2X} 独立地为未经取代的杂烷基。在实施例中, R^{2Y} 独立地为氢。在实施例中, R^{2Y} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为氢。在实施例中, R^{2Z} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为未经取代的杂烷基。在实施例中, R^{2Z} 独立地为经取代或未经取代的杂环烷基。

[0216] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素; R^{2Y} 独立地为卤素; 并且 R^{2Z} 独立地为氢。

[0217] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Y} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为氢。

[0218] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的2元到4元杂烷基; R^{2Y} 独立地为氢; R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的2元到4元杂烷基或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基; R^{2A} 独立地为氢; 并且 R^{2C} 独立地为未经取代的 C_1-C_2 烷基。

[0219] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中, R^{2Y} 独立地为氢。在实施例中, R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的2元到4元杂烷基或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。在实施例中, R^{2A} 独立地为氢。在实施例中, R^{2C} 独立地为未经取代的 C_1-C_2 烷基。在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2X} 独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中, R^{2Z} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中, R^{2Z} 独立地为经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。

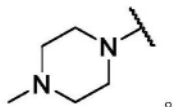
[0220] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或 $-OCH_3$; R^{2Y} 独立地为氢; R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基; R^{2A} 独立地为氢; 并且 R^{2C} 独立地为未经取代的 C_1-C_2 烷基。

[0221] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或 $-OCH_3$ 。在实施例中, R^{2Y} 独立地为氢。在实施例中, R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。在实施例中, R^{2A} 独立地为氢。在实施例中, R^{2C} 独立地为未经取代的 C_1-C_2 烷基。在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2X} 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-CN$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-NHC(O)CH_3$ 。在实施例中, R^{2Z} 独立地为 $-OCH_3$ 。在实

施例中, R^{2Z} 独立地为经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。

[0222] 在实施例中, R^{2X} 独立地为卤素或 $-OCH_3$; R^{2Y} 独立地为氢; R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。在实施例中, R^{2Z} 独立地为经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基。在实施例中, R^{2Z} 独立地为经取代的5元到6元杂环烷基。

在实施例中, R^{2Z} 独立地为



[0223] 在实施例中, L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 或经取代或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)。在实施例中, L^{103} 为键。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基。在实施例中, L^{103} 为经取代或未经取代的2元到4元亚杂烷基。

[0224] 在实施例中, L^{103} 为未经取代的亚烷基。在实施例中, L^{103} 为未经取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{103} 为未经取代的亚乙基。

[0225] 在实施例中, L^{103} 为键、 R^{103} 取代或未经取代的亚烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 或 R^{103} 取代或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)。

[0226] 在实施例中, R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氢、氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或经取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0227] 在实施例中, R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或经取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0228] 在实施例中, R^{101} 独立地为氢、氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、

SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R¹¹¹取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R¹¹¹取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、R¹¹¹取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R¹¹¹取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、R¹¹¹取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R¹¹¹取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0229] 在实施例中,R¹⁰¹独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R¹¹¹取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R¹¹¹取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、R¹¹¹取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R¹¹¹取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、R¹¹¹取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或R¹¹¹取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0230] R¹¹¹独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(NH)H、-NHC(NH)NH₂、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0231] 在实施例中,R¹⁰¹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0232] 在实施例中,R¹⁰²独立地为氢、氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R¹¹²取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R¹¹²取

代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、 R^{112} 取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{112} 取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、 R^{112} 取代或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或 R^{112} 取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0233] 在实施例中, R^{102} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{112} 取代或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{112} 取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、 R^{112} 取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{112} 取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、 R^{112} 取代或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或 R^{112} 取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0234] R^{112} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(NH)H$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0235] 在实施例中, R^{102} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0236] 在实施例中, R^{103} 独立地为氢、氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(NH)H$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{113} 取代或未经取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{113} 取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{113} 取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{113} 取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{113} 取代或未经取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或

R^{113} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0237] 在实施例中, R^{103} 独立地为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 R^{113} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{113} 取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{113} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{113} 取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{113} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或 R^{113} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0238] R^{113} 独立地为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0239] 在实施例中, R^{103} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0240] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0241] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)或经取代或未经取代的亚杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)。在实施例中, L^{104} 为键。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{O}-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{NH}-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{S}-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{OC}(\text{O})-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_8 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的2元到4元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的 C_1 - C_8 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的2元到8元亚杂烷基。

[0242] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 或经取代或未经取代的亚杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)。在实施例中, L^{104} 为键。在实施例中, L^{104} 为 $-S(O)_2-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-C(O)-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-NHC(O)-$ 。在实施例中, L^{104} 为 $-OC(O)-$ 。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 2元到8元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 2元到6元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 2元到4元亚杂烷基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的 2元到8元亚杂烷基。

[0243] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 R^{104} 取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 或 R^{104} 取代或未经取代的亚杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)。

[0244] 在实施例中, L^{104} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 R^{104} 取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 或 R^{104} 取代或未经取代的亚杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)。

[0245] R^{104} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(NH)H$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0246] 在实施例中, R^{104} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(NH)H$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{114} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{114} 取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{114} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{114} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{114} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{114} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0247] R^{114} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(NH)H$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、未经

取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0248] 在实施例中,L¹⁰⁵为键、-O-、-NH-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、经取代或未经取代的亚烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)或经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)。

[0249] 在实施例中,L¹⁰⁵为键、-O-、-NH-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、经取代或未经取代的亚烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)或经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)。在实施例中,L¹⁰⁵为键。在实施例中,L¹⁰⁵为-O-。在实施例中,L¹⁰⁵为-NH-。在实施例中,L¹⁰⁵为-S-。在实施例中,L¹⁰⁵为-S(O)₂-。在实施例中,L¹⁰⁵为-C(O)-。在实施例中,L¹⁰⁵为-NHC(O)-。在实施例中,L¹⁰⁵为-C(O)NH-。在实施例中,L¹⁰⁵为-OC(O)-。在实施例中,L¹⁰⁵为-C(O)O-。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₆亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₄亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到4元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₃-C₈亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₃-C₆亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₅-C₆亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的3元到8元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的3元到6元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的5元到6元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的C₃-C₈亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的3元到8元亚杂环烷基。

[0250] 在实施例中,L¹⁰⁵为键、经取代或未经取代的亚烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、经取代或未经取代的亚杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的亚环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)或经取代或未经取代的亚杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)。在实施例中,L¹⁰⁵为键。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₆亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₁-C₄亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的2元到4元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₃-C₈亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₃-C₆亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的C₅-C₆亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的3元到8元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的3元到6元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为经取代或未经取代的5元到6元亚杂环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的2元到8元亚杂烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的C₃-C₈亚环烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的3元到8元亚杂环烷基。

[0251] 在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的亚烷基。在实施例中,L¹⁰⁵为未经取代的C₁-C₄亚烷

基。在实施例中, L^{105} 为 。在实施例中, L^{105} 为 。

[0252] 在实施例中, L^{105} 为键、-O-、-NH-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、 R^{105} 取代或未经取代的亚烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{105} 取代或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{105} 取代或未经取代的亚环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6) 或 R^{105} 取代或未经取代的亚杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)。

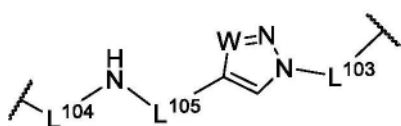
[0253] 在实施例中, L^{105} 为键、 R^{105} 取代或未经取代的亚烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{105} 取代或未经取代的亚杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{105} 取代或未经取代的亚环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6) 或 R^{105} 取代或未经取代的亚杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)。

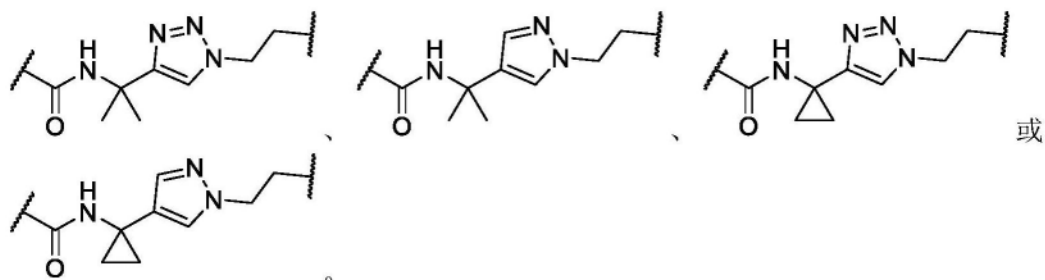
[0254] R^{105} 独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(NH)H、-NHC(NH)NH₂、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、经取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 或苯基) 或经取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

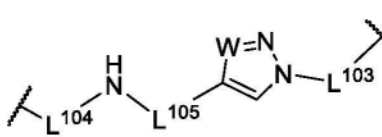
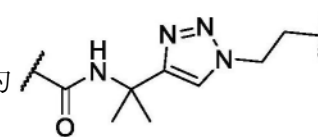
[0255] 在实施例中, R^{105} 独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(NH)H、-NHC(NH)NH₂、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、 R^{115} 取代或未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{115} 取代或未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{115} 取代或未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{115} 取代或未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{115} 取代或未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 或苯基) 或 R^{115} 取代或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

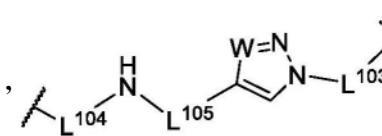
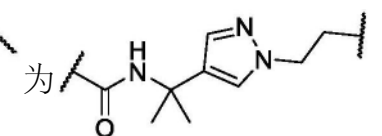
[0256] R^{115} 独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(NH)H、-NHC(NH)NH₂、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、未经取代的杂烷基 (例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、未经取代的杂环烷基 (例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 或苯基) 或未经取代的杂芳基 (例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

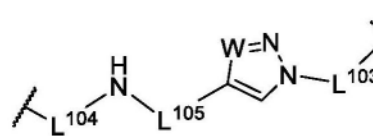
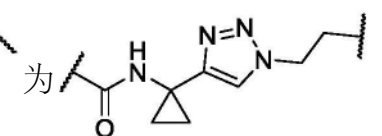
[0257] 在实施例中, W 为 N。在实施例中, W 为 CH。

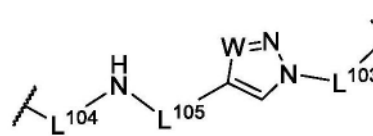
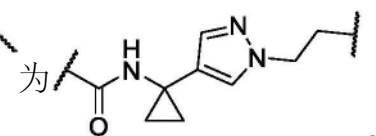
[0258] 在实施例中,  为

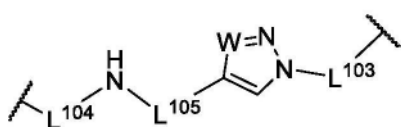


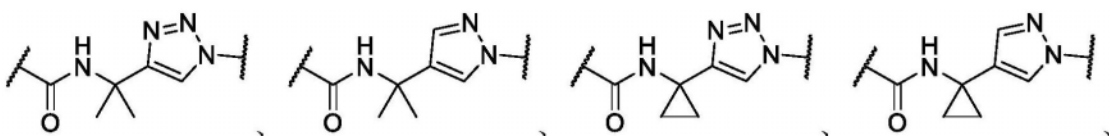
[0259] 在实施例中,  为  在实施例

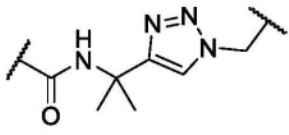
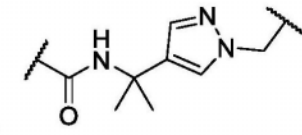
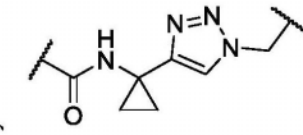
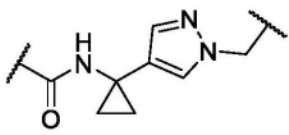
中,  为  在实施例中,

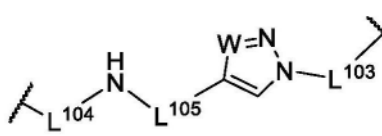
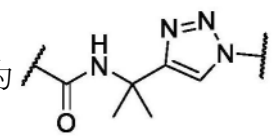
 为  在实施例中,

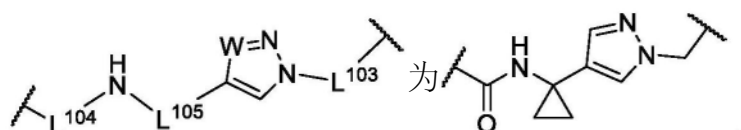
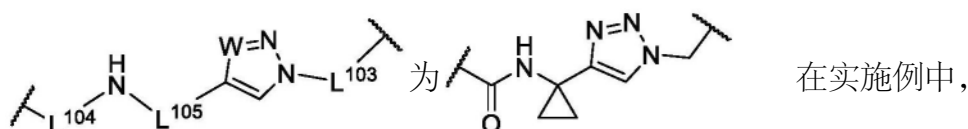
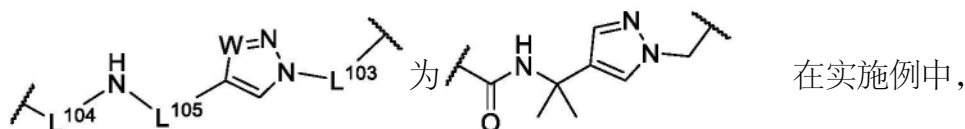
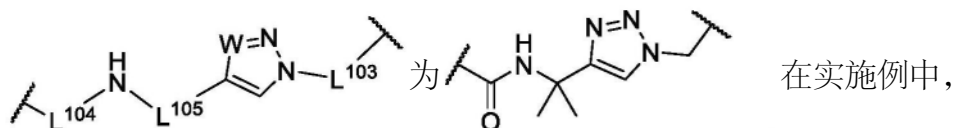
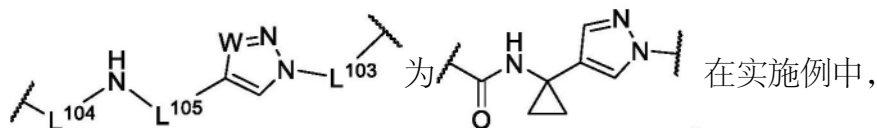
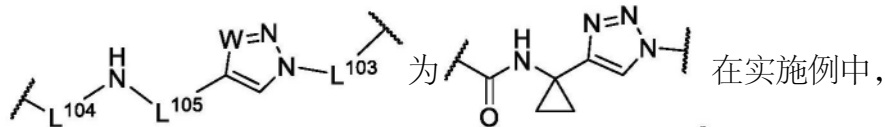
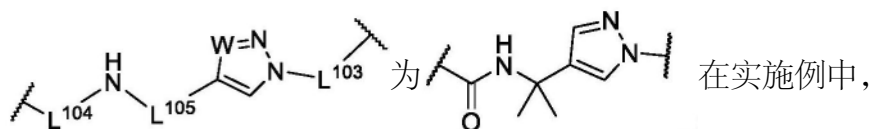
 为  。

[0260] 在实施例中,  为



[0261]  ,  ,  或  。

[0262] 在实施例中,  为  在实施例中,



[0263] 在实施例中, R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SSR^{1D}$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、E、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0264] 在实施例中, R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、E、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0265] 在实施例中, R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-SC(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SeR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、 $-SP(O)(OH)_2$ 、E、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基。

(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0266] 在实施例中, R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-SC(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SeR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、 $-SP(O)(OH)_2$ 、 E 、 R^{10} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{10} 取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{10} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{10} 取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{10} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0267] 在实施例中, R^1 独立地为 $-C(O)R^{1C}$ 。

[0268] 在实施例中, R^1 独立地为 $-SC(O)R^{1C}$ 。

[0269] 在实施例中, R^{1C} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0270] 在实施例中, R^{1C} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{10} 取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)、 R^{10} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0271] 在实施例中, R^{1C} 独立地为经取代或未经取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的甲基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的乙基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的丙基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的正丙基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的异丙基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的丁基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的正丁基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的叔丁基。

[0272] 在实施例中, R^{1C} 独立地为经取代或未经取代的芳基。在实施例中, R^{1C} 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的芳基。在实施例中, R^{1C} 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的苯基。在实施例中, R^{1C} 独立地为未经取代的苯基。

[0273] 在实施例中, R^1 独立地为 $-C(O)R^{1C}$ 并且 R^{1C} 如本文所描述,包含在实施例中。在实施例中, R^1 独立地为 $-C(O)OH$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-C(O)NH_2$ 。

[0274] 在实施例中, R^1 为 $-SSR^{1D}$ 。

[0275] 在实施例中, R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、

SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)或经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)。

[0276] 在实施例中,R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、R¹⁰取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)或R¹⁰取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到10元、2元到6元或2元到4元)。

[0277] 在实施例中,R^{1D}独立地为经取代或未经取代的烷基。在实施例中,R^{1D}独立地为R¹⁰取代或未经取代的烷基。在实施例中,R^{1D}独立地为R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₁₆烷基。在实施例中,R^{1D}独立地为未经取代的C₁-C₁₆烷基。

[0278] 在实施例中,R¹为-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、E、未经取代的烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基;R^{1A}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基;R^{1B}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基;并且R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂或经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)。

[0279] 在实施例中,R¹为-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、E、未经取代的烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^{1A}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{1B}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂或经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)。

[0280] 在实施例中,R¹为-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、E、未经取代的C₁-C₄烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基;R^{1A}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基;R^{1B}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基;并且R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₄烷基。

[0281] 在实施例中,R¹为-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、E、未经取代的C₁-C₄烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^{1A}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{1B}独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R^{1D}独立地

为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₄烷基。

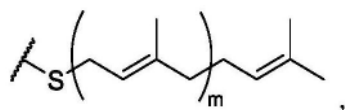
[0282] R^{10} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0283] 在实施列中, R^{1D}为-SR^{1D}或R^{1D}取代的苯基; R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NH₂OH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、R^{1D}取代或未经取代的C₁-C₄烷基; 并且R^{1D}独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NH₂OH、-N₃、未经取代的C₁-C₄烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的C₅-C₆环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

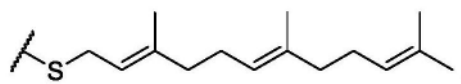
[0284] 在实施例中, R¹为-SR^{1D}或R¹⁰取代的苯基。在实施例中, R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₄烷基。在实施例中, R¹⁰独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、未经取代的C₁-C₄烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的C₅-C₆环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0285] 在实施例中, R¹为-SH、-SC(O)CH₃或-SSCH₃。在实施例中, R¹为-SH。在实施例中, R¹为-SC(O)CH₃。在实施例中, R¹为-SSCH₃。

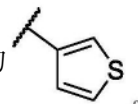
[0286] 在实施例中, R^1 独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SeH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SSCH}_3$ 、 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的杂烷基或 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基; 并且 R^{10} 如本文所描述, 包含在实施例中。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{F}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Cl}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Br}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{I}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{NO}_2$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SH}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SeH}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SSCH}_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的杂烷基。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的2元到20元杂烷基。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代的2元到20元杂烷基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的2元到20元杂烷基。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{烷基})$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{SCH}_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为



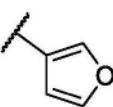
其中 m 独立地为 0 到 4 的整数。在实施例中, R^1 独立地为



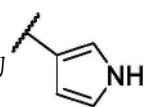
在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_3$ 。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的杂芳基。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的5元到10元杂芳基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的5元到10元杂芳基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的苯硫基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的呋喃基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的吡咯基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的咪唑基。在实施例中, R^1 独立地为未经取代的四唑基。在实施例中, R^1 独立地为



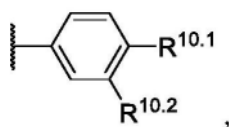
例中, R^1 独立地为



在实施例中, R^1 独立地为

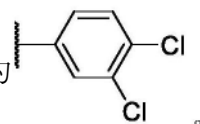


[0287] 在实施例中, R^1 为 R^{10} 取代的苯基, 并且 R^{10} 独立地为卤素。在实施例中, R^1 为

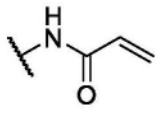


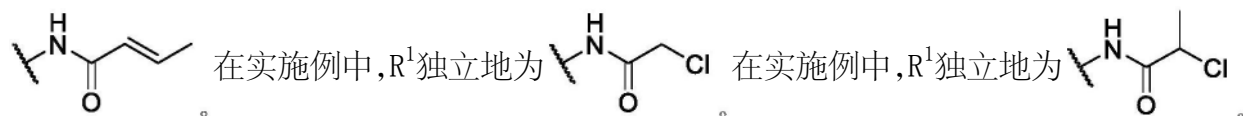
其中 $R^{10.1}$ 和 $R^{10.2}$ 可以各自独立地为氢或如本文所描述的 R^{10} 的任何值, 包含

在实施例中。在实施例中, $R^{10.1}$ 和 $R^{10.2}$ 各自独立地为卤素。在实施例中, R^1 为

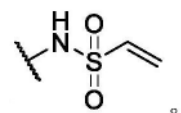


[0288] 在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代或未经取代的2元到8元杂烷基, 并且 R^{10} 如本文所描述, 包含在实施例中。在实施例中, R^1 独立地为 R^{10} 取代的2元到8元杂烷基, 并且 R^{10} 独立地为氧代基。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{NHC}(\text{O})-(R^{10}\text{取代或未经取代的}\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{NHC}(\text{O})-(R^{10}\text{取代的}\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 。在实施例中, R^1 独立地为 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{未经取})$

代的C₁-C₄烷基)。在实施例中,R¹独立地为 。在实施例中,R¹独立地为

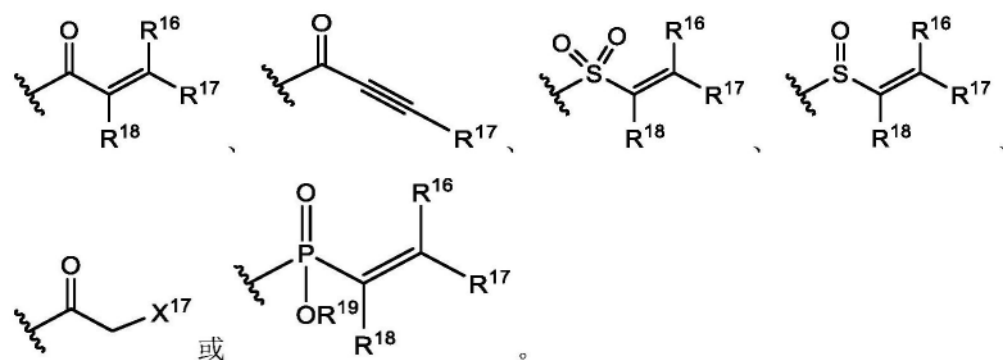


在实施例中,R¹独立地为-NHS(O)₂- (未经取代的C₁-C₄烷基)。在实施例中,R¹独立地为



[0289] 在实施例中,R¹为E。

[0290] 在实施例中,E为



[0291] R¹⁶独立地为氢、卤素、-CX¹⁶₃、-CHX¹⁶₂、-CH₂X¹⁶、-CN、-SO_{n16}R^{16A}、-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}、-NHN^{16A}R^{16B}、-ONR^{16A}R^{16B}、-NHC(O)NHN^{16A}R^{16B}、-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}、-N(O)_{m16}、-NR^{16A}R^{16B}、-C(O)R^{16A}、-C(O)-OR^{16A}、-C(O)NR^{16A}R^{16B}、-OR^{16A}、-NR^{16A}SO₂R^{16B}、-NR^{16A}C(O)R^{16B}、-NR^{16A}C(O)OR^{16B}、-NR^{16A}OR^{16B}、-OCX¹⁶₃、-OCHX¹⁶₂、-OCH₂X¹⁶、经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0292] R¹⁷独立地为氢、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-CN、-SO_{n17}R^{17A}、-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}、-NHN^{17A}R^{17B}、-ONR^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NHN^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}、-N(O)_{m17}、-NR^{17A}R^{17B}、-C(O)R^{17A}、-C(O)-OR^{17A}、-C(O)NR^{17A}R^{17B}、-OR^{17A}、-NR^{17A}SO₂R^{17B}、-NR^{17A}C(O)R^{17B}、-NR^{17A}C(O)OR^{17B}、-NR^{17A}OR^{17B}、-OCX¹⁷₃、-OCHX¹⁷₂、-OCH₂X¹⁷、经取代或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0293] R¹⁸独立地为氢、卤素、-CX¹⁸₃、-CHX¹⁸₂、-CH₂X¹⁸、-CN、-SO_{n18}R^{18A}、-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}、-NHN^{18A}R^{18B}、-ONR^{18A}R^{18B}、-NHC(O)NHN^{18A}R^{18B}、-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}、-N(O)_{m18}、-NR^{18A}R^{18B}、-C(O)

R^{18A} 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX_3^{18}$ 、 $-OCHX_2^{18}$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0294] R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^{19}$ 、 $-CHX_2^{19}$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX_3^{19}$ 、 $-OCHX_2^{19}$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0295] R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元);与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0296] X 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 和 X^{19} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0297] n_{16} 、 n_{17} 、 n_{18} 和 n_{19} 独立地为0到4的整数。

[0298] m_{16} 、 m_{17} 、 m_{18} 、 m_{19} 、 v_{16} 、 v_{17} 、 v_{18} 和 v_{19} 独立地为1或2。

[0299] 在实施例中, R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^{16}$ 、 $-CHX_2^{16}$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n16}R^{16A}$ 、 $-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHN R^{16A}R^{16B}$ 、 $-ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_{m16}$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、 $-C(O)-OR^{16A}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16A}$ 、 $-NR^{16A}SO_2R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16B}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16B}$ 、 $-OCX_3^{16}$ 、 $-OCHX_2^{16}$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、

C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0300] 在实施例中,经取代的R¹⁶(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R¹⁶被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0301] 在实施例中,R¹⁶独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0302] 在实施例中,R¹⁷独立地为氢、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-CN、-SO_{n17}R^{17A}、-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}、-NHN^{17A}R^{17B}、-ONR^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NHN^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}、-N(O)_{m17}NR^{17A}R^{17B}、-C(O)R^{17A}、-C(O)-OR^{17A}、-C(O)NR^{17A}R^{17B}、-OR^{17A}、-NR^{17A}SO₂R^{17B}、-NR^{17A}C(O)R^{17B}、-NR^{17A}C(O)OR^{17B}、-NR^{17A}OR^{17B}、-OCX¹⁷₃、-OCHX¹⁷₂、-OCH₂X¹⁷、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0303] 在实施例中,经取代的R¹⁷(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R¹⁷被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当R¹⁷被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R¹⁷被取代时,

其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{17} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0304] 在实施例中, R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0305] 在实施例中, R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHNH^{18A}R^{18B}$ 、 $-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHNH^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0306] 在实施例中,经取代的 R^{18} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{18} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0307] 在实施例中, R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

元、5元到9元或5元到6元)。

[0308] 在实施例中, R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHNr^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0309] 在实施例中,经取代的 R^{19} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{19} 被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0310] 在实施例中, R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0311] 在实施例中, R^{16A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受

限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0312] 在实施例中,经取代的 R^{16A} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{16A} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{16A} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{16A} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{16A} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0313] 在实施例中, R^{16B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0314] 在实施例中,经取代的 R^{16B} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{16B} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{16B} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{16B} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{16B} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0315] 在实施例中,与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。

[0316] 在实施例中,通过将与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基连接而形成的经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果通过将与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基连接而形成的经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个取代基取代。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接

的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个低级取代基取代。

[0317] 在实施例中, R^{17A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0318] 在实施例中,经取代的 R^{17A} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{17A} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{17A} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{17A} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{17A} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0319] 在实施例中, R^{17B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0320] 在实施例中,经取代的 R^{17B} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{17B} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{17B} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{17B} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{17B} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0321] 在实施例中,与同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基

或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。

[0322] 在实施例中,通过将同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基连接而形成的经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果通过将同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基连接而形成的经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当通过将同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个取代基取代。在实施例中,当通过将同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当通过将同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个低级取代基取代。

[0323] 在实施例中, R^{18A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0324] 在实施例中,经取代的 R^{18A} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{18A} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{18A} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{18A} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{18A} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0325] 在实施例中, R^{18B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

元)。

[0326] 在实施例中,经取代的 R^{18B} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{18B} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{18B} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{18B} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{18B} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0327] 在实施例中,与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。

[0328] 在实施例中,通过将与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基连接而形成的经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果通过将与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基连接而形成的经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个取代基取代。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当通过将与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基连接而形成的部分被取代时,所述部分被至少一个低级取代基取代。

[0329] 在实施例中, R^{19A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0330] 在实施例中,经取代的 R^{19A} (例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的 R^{19A} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,当 R^{19A} 被取代时,其用至少一个取代基取代。在实施例中,当 R^{19A} 被取代时,其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^{19A} 被取代时,其用至少一个低级取代基取代。

[0331] 在实施例中, R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0332] 在实施例中, 经取代的 R^{19B} (例如, 经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基) 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果经取代的 R^{19B} 用选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当 R^{19B} 被取代时, 其用至少一个取代基取代。在实施例中, 当 R^{19B} 被取代时, 其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 R^{19B} 被取代时, 其用至少一个低级取代基取代。

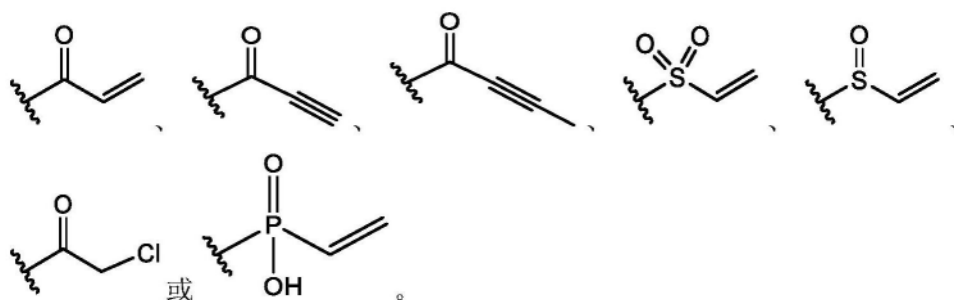
[0333] 在实施例中, 与同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基或经取代(例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。

[0334] 在实施例中, 通过将同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基连接而形成的经取代的部分(例如, 经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基) 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代; 其中如果通过将同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基连接而形成的经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代; 则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中, 当通过将同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基连接而形成的部分被取代时, 所述部分被至少一个取代基取代。在实施例中, 当通过将同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基连接而形成的部分被取代时, 所述部分被至少一个大小受限的取代基取代。在实施例中, 当通过将同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基连接而形成的部分被取代时, 所述部分被至少一个低级取代基取代。

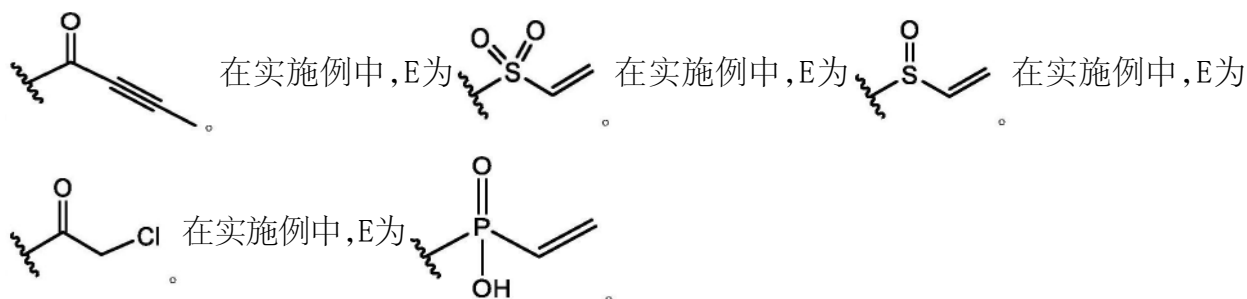
[0335] 在实施例中, R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元); 与同一氮原子连接的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成未经取代的杂环烷基或未经取代的杂芳基; 与同一氮原子连接的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形

成未经取代的杂环烷基或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成未经取代的杂环烷基或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成未经取代的杂环烷基或未经取代的杂芳基。

[0336] 在实施例中,E为



[0337] 在实施例中,E为 在实施例中,E为 在实施例中,E为



[0338] 在实施例中,所述化合物具有式 $(R^2)_{z2} - \text{A} - L^{104} - (L^{105})_n - NH - L^{103} - R^1$ 环A、 R^1 、 R^2 、 (Ib) 。

L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 和 $z2$ 如本文所描述。

[0339] 在实施例中, L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0340] 在实施例中, L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的亚烷基。

[0341] 在实施例中, L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[0342] 在实施例中, L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-。

[0343] n 为0到4的整数。

[0344] 在实施例中,所述化合物具有式 $R^{2X} - \text{C}_6\text{H}_3(R^{2Y}) - L^{104} - (L^{105})_n - NH - L^{103} - R^1$ R^1 、 R^{2X} 、 R^{2Y} 、 (Iba) ;

L^{103} 、 L^{104} 、 L^{105} 、 n 和 $z2$ 如本文所描述。在实施例中, L^{103} 为键、经取代或未经取代的 C_1 - C_6 亚烷基或经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基; L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基; L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-; n 为0到4的整数;并且 R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为氢、卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-OCX₃²、-OCH₂X²、-OCHX₂²、-CN、-SO_{n2}R^{2D}、-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}、-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}、-N(O)_{m2}、-NR^{2A}R^{2B}、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)NR^{2A}R^{2B}、-OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1 -

C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0345] 在实施例中, L^{103} 为键、经取代或未经取代的 C_1-C_6 亚烷基或经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基; L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基; L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-;n为0到4的整数;并且 R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为氢、卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-OCX₃²、-OCH₂X²、-OCHX₂²、-CN、-SO_{n2}R^{2D}、-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}、-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}、-N(O)_{m2}、-NR^{2A}R^{2B}、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)NR^{2A}R^{2B}、-OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、 R^{20} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{20} 取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{20} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元); R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成 R^{20} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0346] 在实施例中,n为0。在实施例中,n为1。在实施例中,n为2。在实施例中,n为3。在实施例中,n为4。在实施例中,当n为0时, L^{104} 和 L^{105} 不是键。

[0347] 在实施例中, R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为卤素。在实施例中, R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为-Cl。

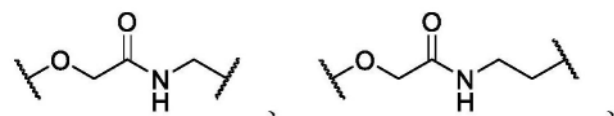
[0348] 在实施例中, L^{103} 为未经取代的亚烷基。在实施例中, L^{103} 为未经取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{103} 为键。

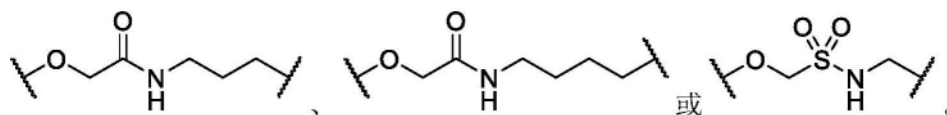
[0349] 在实施例中, L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)。在实施例中, L^{104} 为键。在实施例中, L^{104} 为-O-。在实施例中, L^{104} 为-NH-。在实施例中, L^{104} 为-S-。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为经取代或未经取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{104} 为未经取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0350] 在实施例中, L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或 R^{104} 取代或未经取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)。 R^{104} 如本文所描述,包含在实施例中。

[0351] 在实施例中, L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-。在实施例中, L^{105} 为-S(O)₂-。在实施例中, L^{105} 为-C(O)-。在实施例中, L^{105} 为-NHC(O)-。在实施例中, L^{105} 为-OC(O)-。

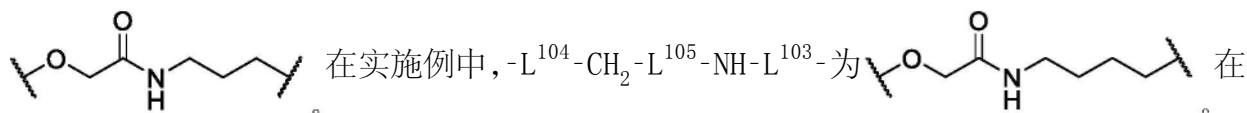
[0352] 在实施例中,- L^{104} -CH₂- L^{105} -NH- L^{103} -为





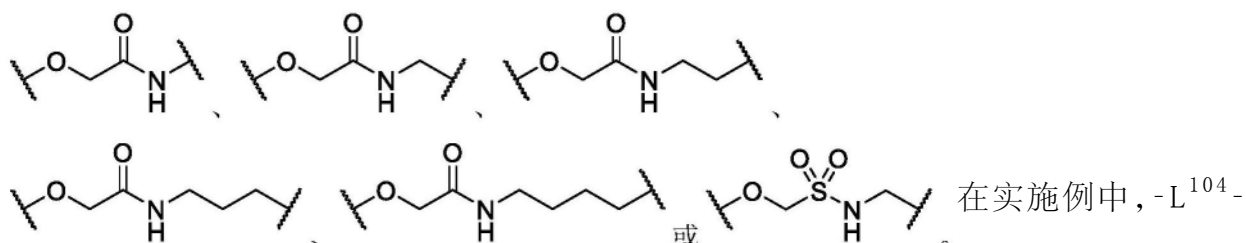
[0353] 在实施例中, $-L^{104}-CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为 在实施例中, $-L^{104}-CH_2-$

$L^{105}-NH-L^{103}-$ 为 在实施例中, $-L^{104}-CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为



在实施例中, $-L^{104}-CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为 在

[0354] 在实施例中, $-L^{104}-CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为



$CH_2-L^{105}-NH-L^{103}-$ 为 在实施例中, $-L^{104}-$

[0355] 在实施例中, R^1 为氢、 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、E、经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 2 元到 10 元杂烷基、经取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂芳基; E 为亲电子部分; R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 2 元到 6 元杂烷基、经取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的 5 元到 6 元杂芳基。

[0356] 在实施例中, R^1 为氢、 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、E、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 2 元到 10 元杂烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 C_5-C_6 环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 5 元到 6 元杂环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的 5 元到 6 元杂芳基。在实施例中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-$

NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₆烷基、R¹⁰取代或未经取代的2元到10元杂烷基、R¹⁰取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0357] 在实施例中, R¹⁰独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹¹取代或未经取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R¹¹取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、R¹¹取代或未经取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R¹¹取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、R¹¹取代或未经取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或R¹¹取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0358] R¹¹独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹²取代或未经取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R¹²取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、R¹²取代或未经取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R¹²取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、R¹²取代或未经取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或R¹²取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0359] R¹²独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹³取代或未经取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、R¹³取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、R¹³取代或未经取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、R¹³取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、R¹³取代或未经取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或R¹³取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0360] R¹³独立地为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、未经取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆或C₁-C₄)、未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆)、未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0361] 在实施例中, R^2 独立地为卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0362] 在实施例中, R^2 独立地为卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、经取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元);与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、经取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

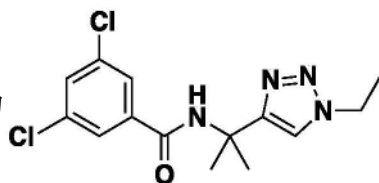
[0363] 在实施例中, R^2 独立地为卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{20} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{20} 取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{20} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{20} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元);与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成 R^{20} 取代或未经取代的环烷基、 R^{20} 取代或未经取代的杂环烷基、 R^{20} 取代或未经取代的芳基或 R^{20} 取代或未经取代的杂芳基。

[0364] R^{20} 独立地为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 R^{21} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4)、 R^{21} 取代或未经取代的杂烷基(例如, 2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{21} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{21} 取代或未经取代的杂环烷基(例如, 3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{21} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或 R^{21} 取代或未经取代的杂芳基(例如, 5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

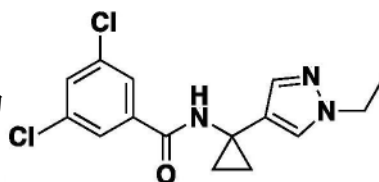
[0365] R^{21} 独立地为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 R^{22} 取代或未经取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、 R^{22} 取代或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、 R^{22} 取代或未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{22} 取代或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、 R^{22} 取代或未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或 R^{22} 取代或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0366] R^{22} 独立地为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、未经取代的芳基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元或2元到4元)、未经取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 或 C_5 - C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元或5元到6元)、未经取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

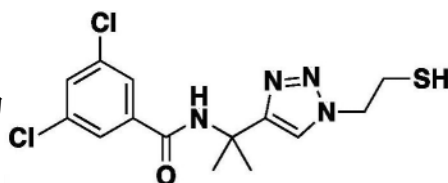
[0367] 在实施例中,化合物为



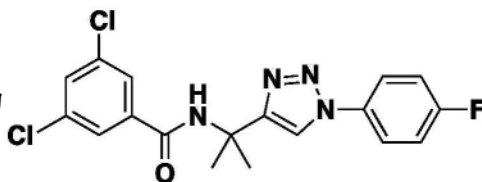
[0368] 在实施例中,化合物为



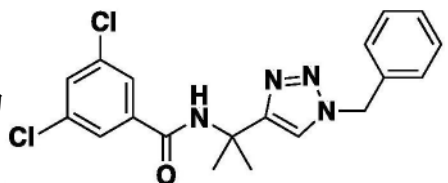
[0369] 在实施例中,化合物为



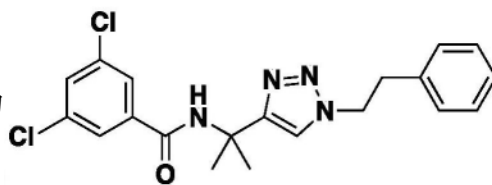
[0370] 在实施例中,化合物为



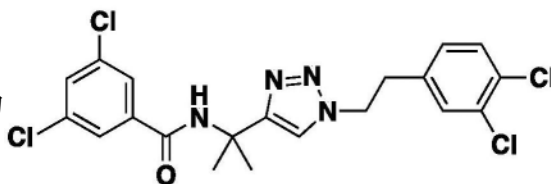
[0371] 在实施例中,化合物为



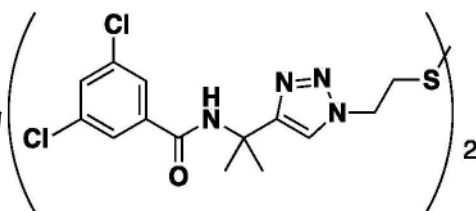
[0372] 在实施例中,化合物为



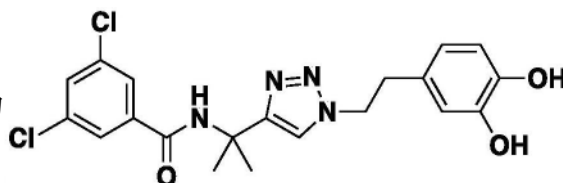
[0373] 在实施例中,化合物为



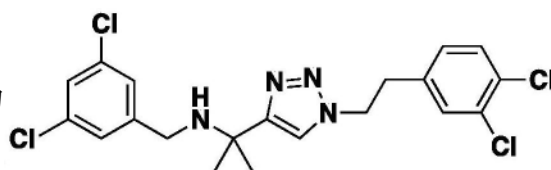
[0374] 在实施例中,化合物为



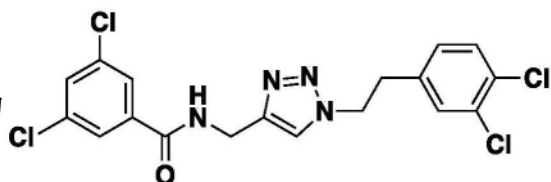
[0375] 在实施例中,化合物为



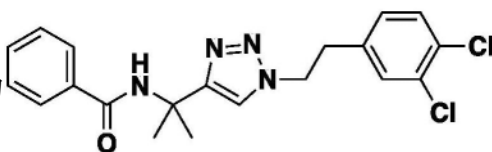
[0376] 在实施例中,化合物为



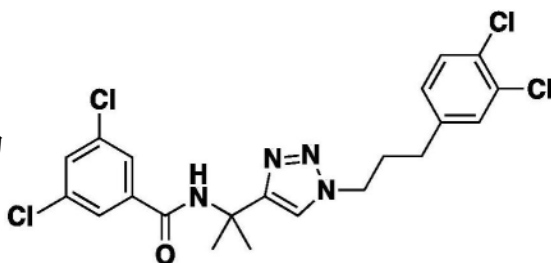
[0377] 在实施例中,化合物为



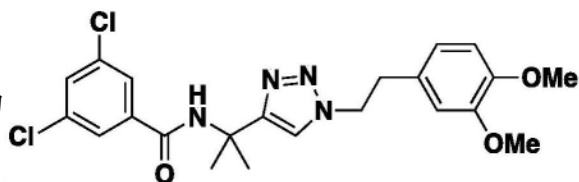
[0378] 在实施例中,化合物为



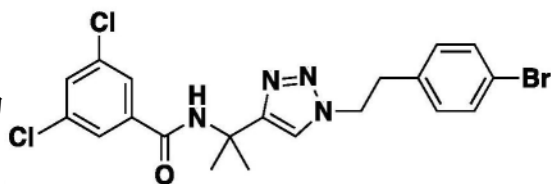
[0379] 在实施例中,化合物为



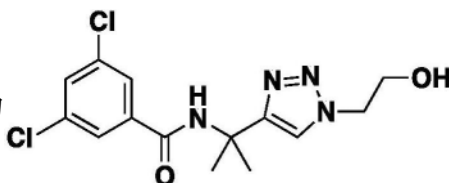
[0380] 在实施例中,化合物为



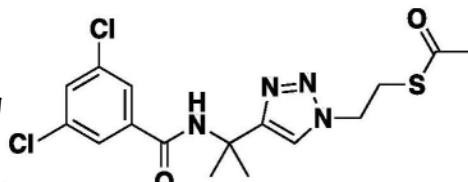
[0381] 在实施例中,化合物为



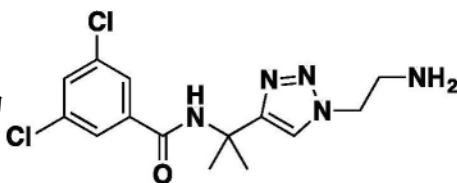
[0382] 在实施例中,化合物为



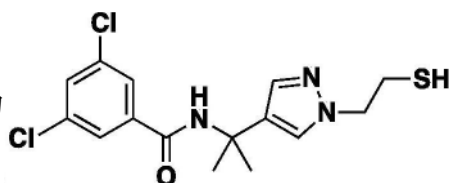
[0383] 在实施例中,化合物为



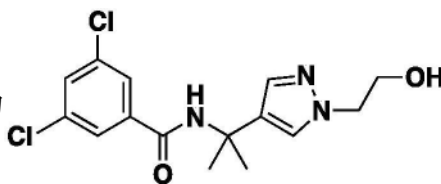
[0384] 在实施例中,化合物为



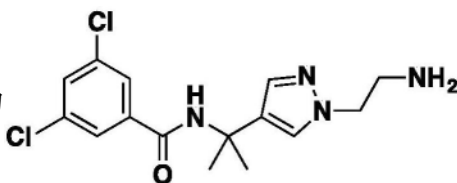
[0385] 在实施例中,化合物为



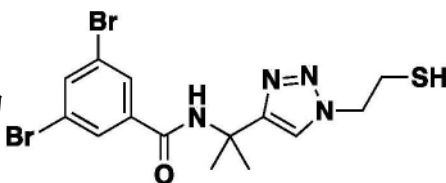
[0386] 在实施例中,化合物为



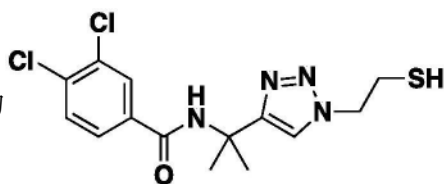
[0387] 在实施例中,化合物为



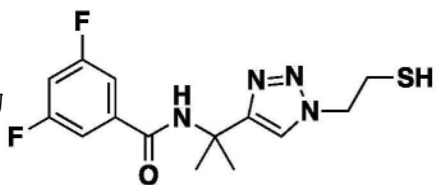
[0388] 在实施例中,化合物为



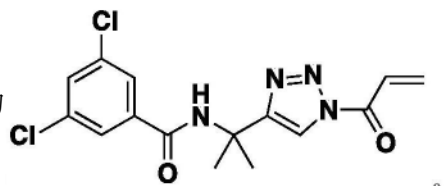
[0389] 在实施例中,化合物为



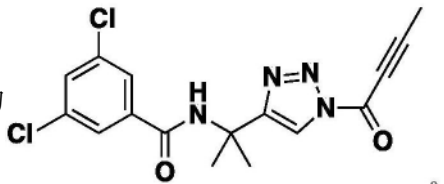
[0390] 在实施例中,化合物为



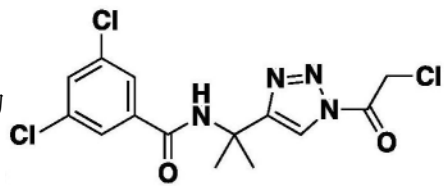
[0391] 在实施例中,化合物为



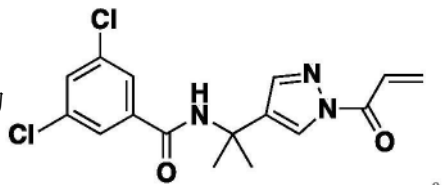
[0392] 在实施例中,化合物为



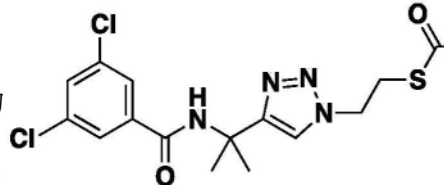
[0393] 在实施例中,化合物为



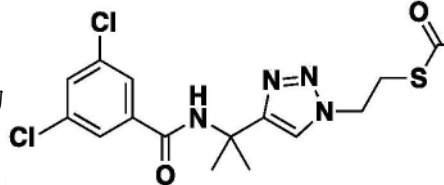
[0394] 在实施例中,化合物为



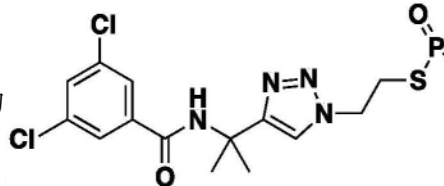
[0395] 在实施例中,化合物为



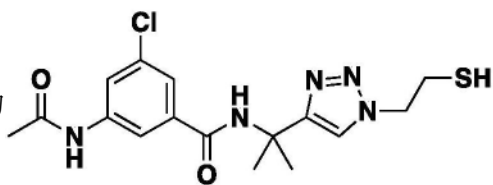
[0396] 在实施例中,化合物为



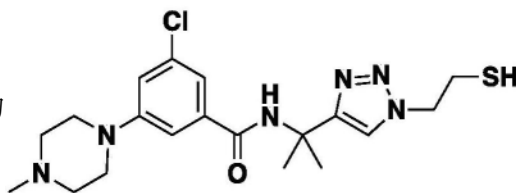
[0397] 在实施例中,化合物为



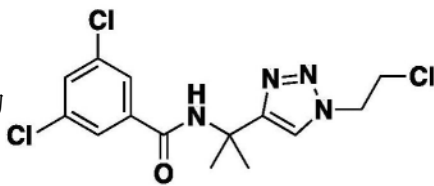
[0398] 在实施例中,化合物为



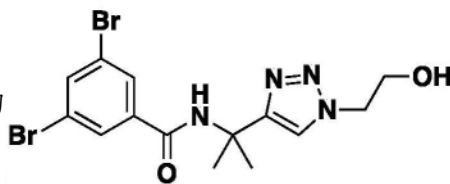
[0399] 在实施例中,化合物为



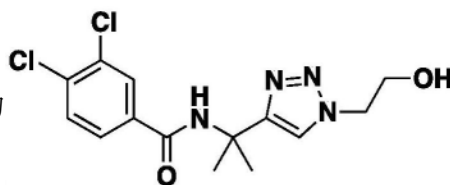
[0400] 在实施例中,化合物为



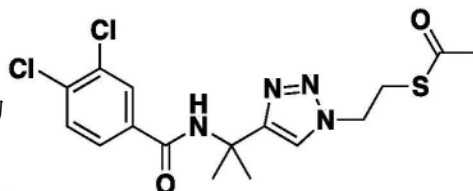
[0401] 在实施例中,化合物为



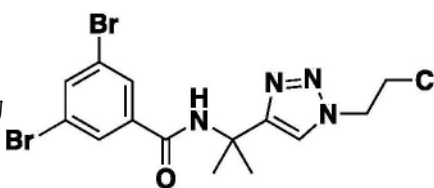
[0402] 在实施例中,化合物为



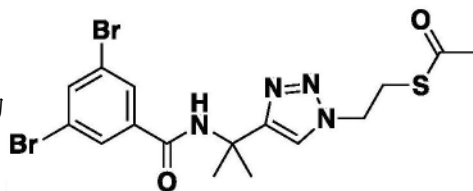
[0403] 在实施例中,化合物为



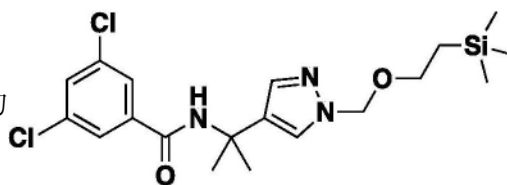
[0404] 在实施例中,化合物为



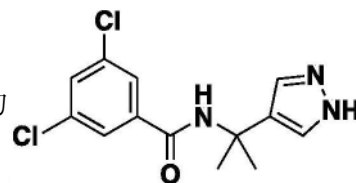
[0405] 在实施例中,化合物为



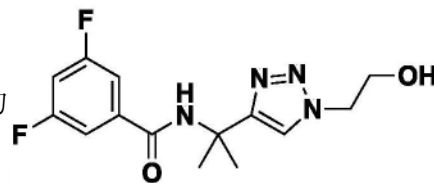
[0406] 在实施例中,化合物为



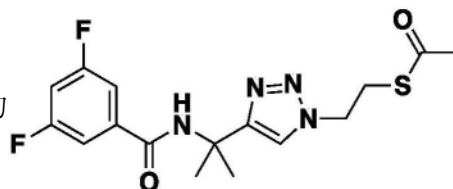
[0407] 在实施例中,化合物为



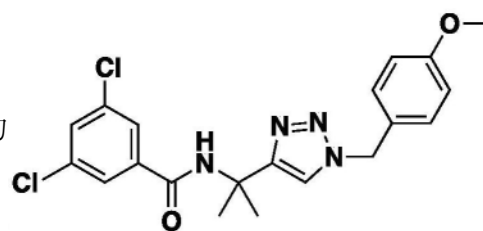
[0408] 在实施例中,化合物为



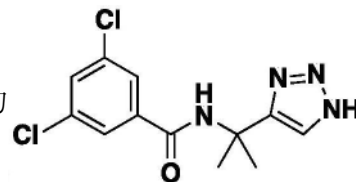
[0409] 在实施例中,化合物为



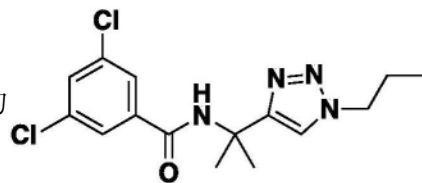
[0410] 在实施例中,化合物为



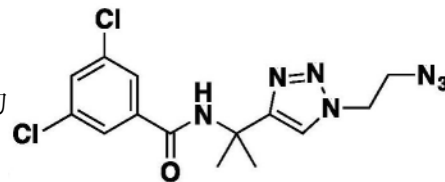
[0411] 在实施例中,化合物为



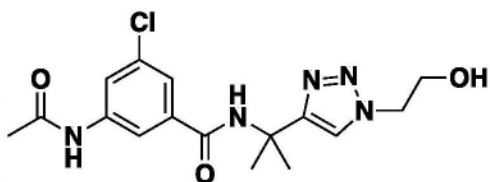
[0412] 在实施例中,化合物为



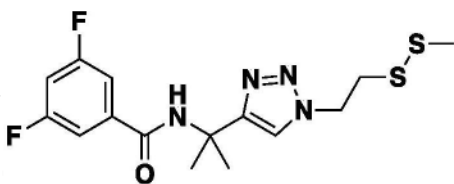
[0413] 在实施例中,化合物为



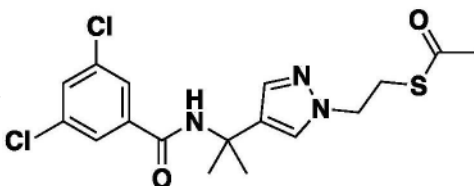
[0414] 在实施例中,化合物为



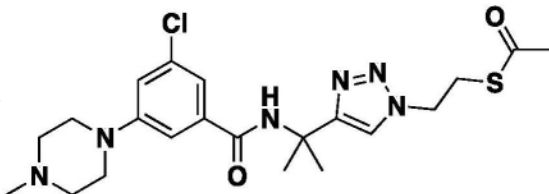
[0415] 在实施例中,化合物为



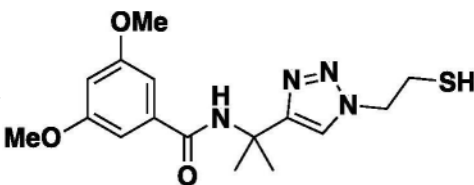
[0416] 在实施例中,化合物为



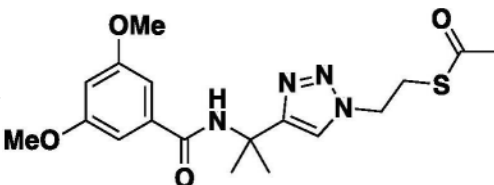
[0417] 在实施例中,化合物为



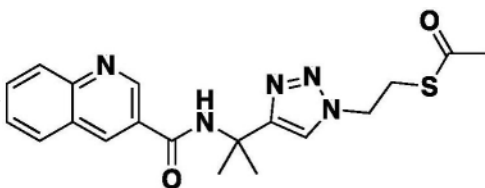
[0418] 在实施例中,化合物为



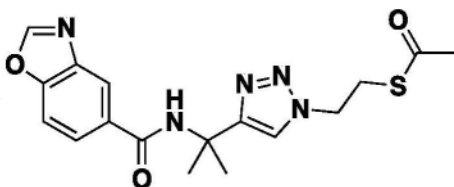
[0419] 在实施例中,化合物为



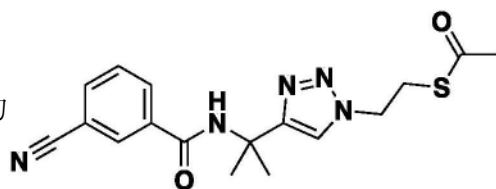
[0420] 在实施例中,化合物为



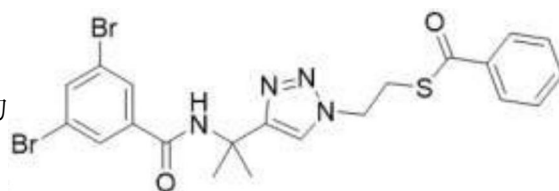
[0421] 在实施例中,化合物为



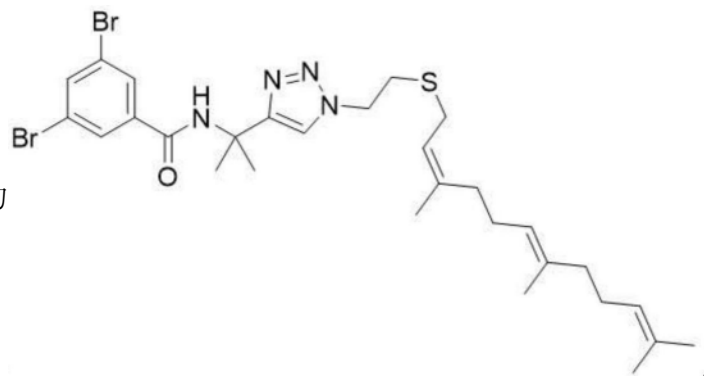
[0422] 在实施例中,化合物为



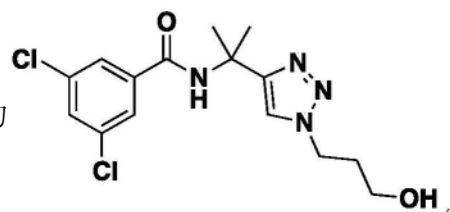
[0423] 在实施例中,化合物为



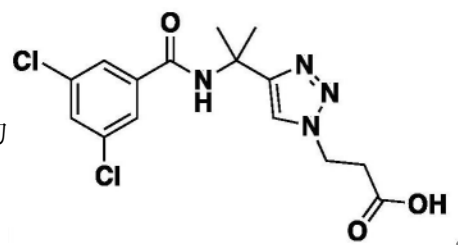
[0424] 在实施例中,化合物为



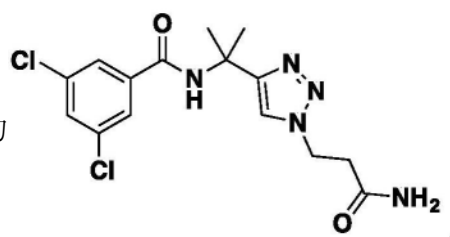
[0425] 在实施例中,化合物为



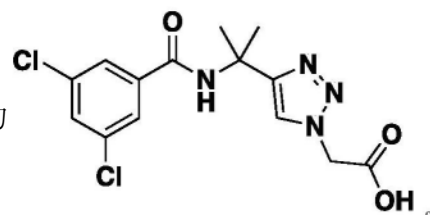
[0426] 在实施例中,化合物为



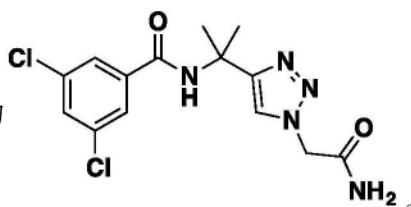
[0427] 在实施例中,化合物为



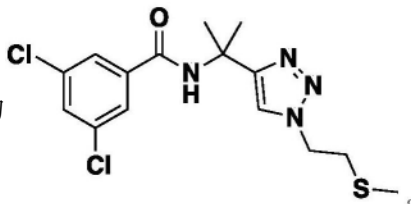
[0428] 在实施例中,化合物为



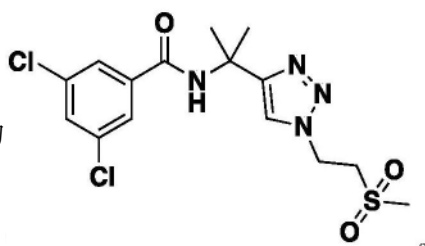
[0429] 在实施例中,化合物为



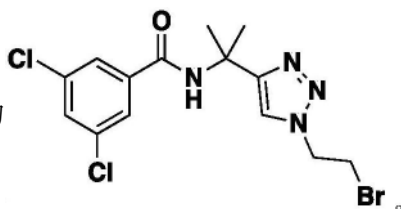
[0430] 在实施例中,化合物为



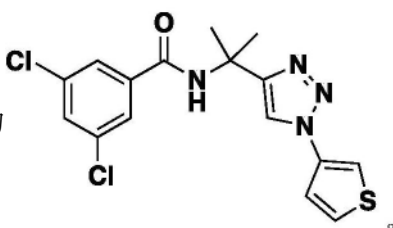
[0431] 在实施例中,化合物为



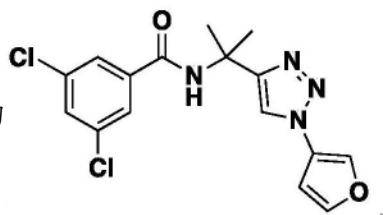
[0432] 在实施例中,化合物为



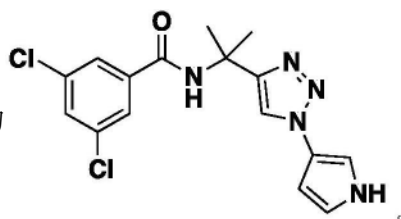
[0433] 在实施例中,化合物为



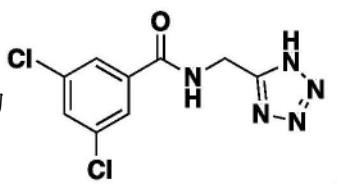
[0434] 在实施例中,化合物为



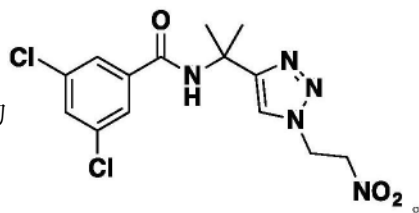
[0435] 在实施例中,化合物为



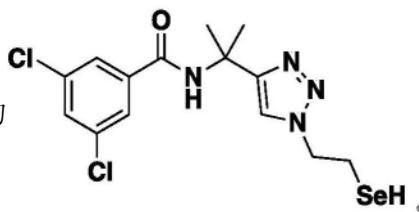
[0436] 在实施例中,化合物为



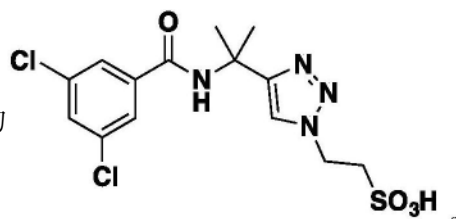
[0437] 在实施例中,化合物为



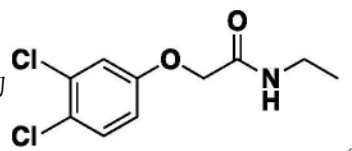
[0438] 在实施例中,化合物为



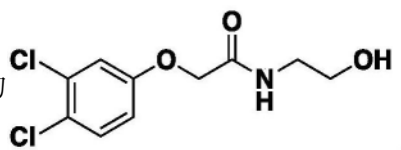
[0439] 在实施例中,化合物为



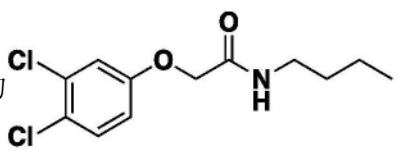
[0440] 在实施例中,化合物为



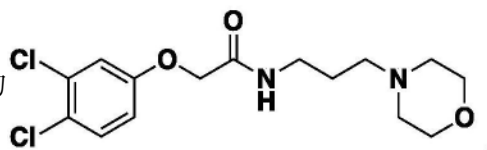
[0441] 在实施例中,化合物为



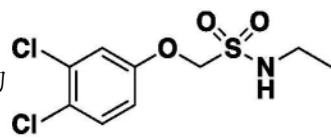
[0442] 在实施例中,化合物为



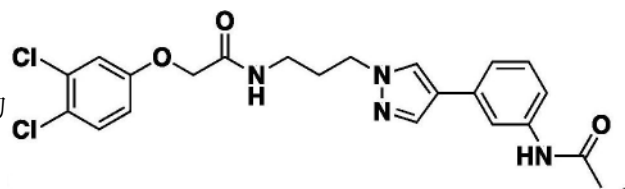
[0443] 在实施例中,化合物为



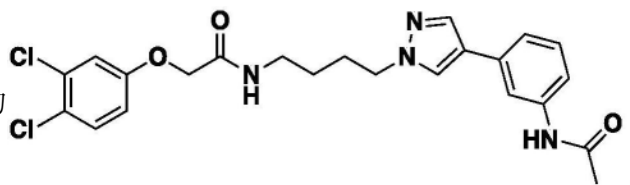
[0444] 在实施例中,化合物为



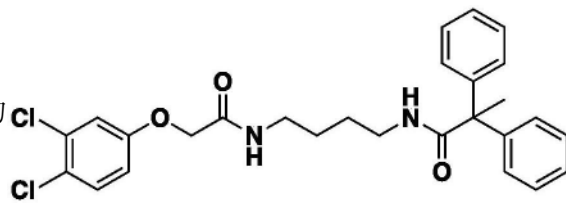
[0445] 在实施例中,化合物为



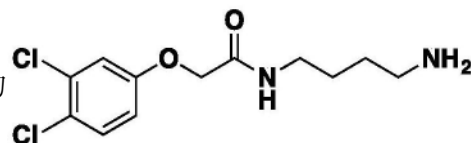
[0446] 在实施例中,化合物为



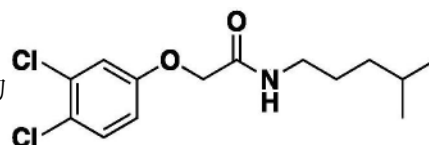
[0447] 在实施例中,化合物为



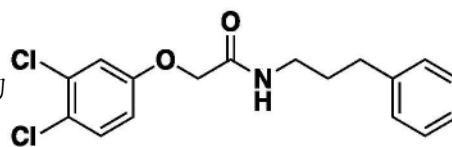
[0448] 在实施例中,化合物为



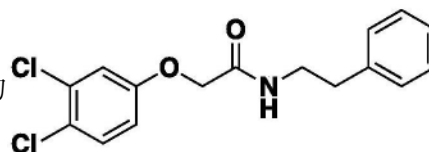
[0449] 在实施例中,化合物为



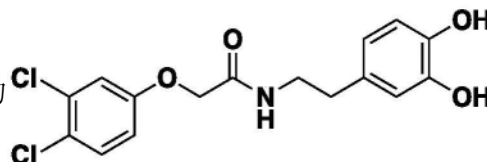
[0450] 在实施例中,化合物为



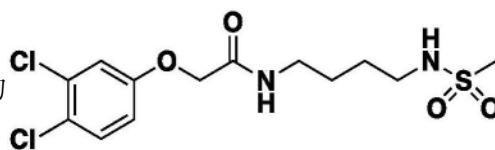
[0451] 在实施例中,化合物为



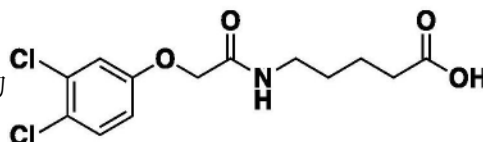
[0452] 在实施例中,化合物为



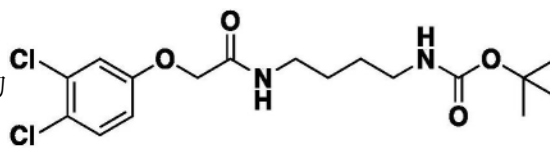
[0453] 在实施例中,化合物为

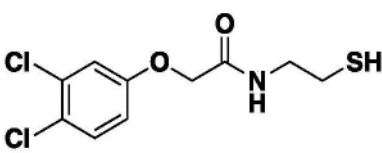
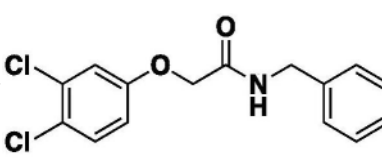
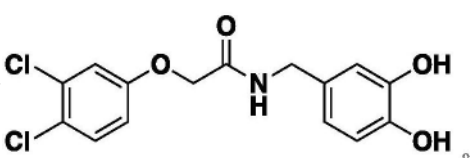
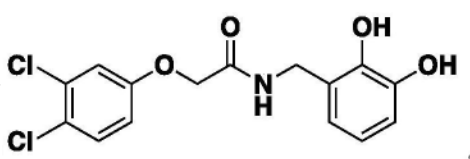
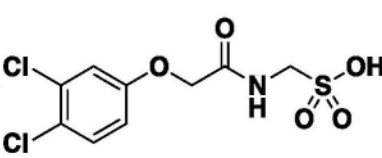
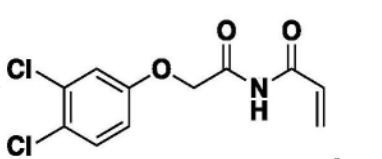
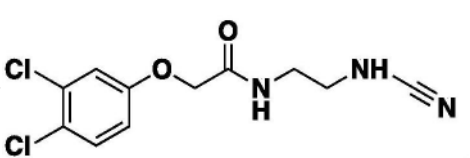
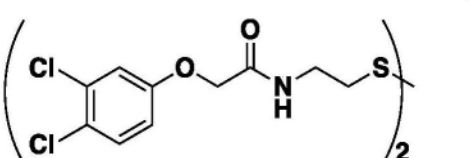
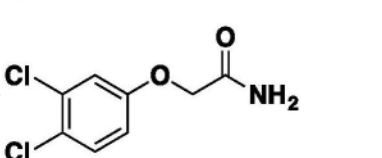
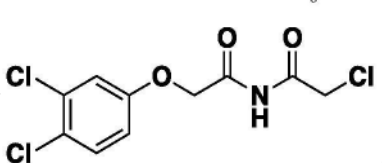


[0454] 在实施例中,化合物为

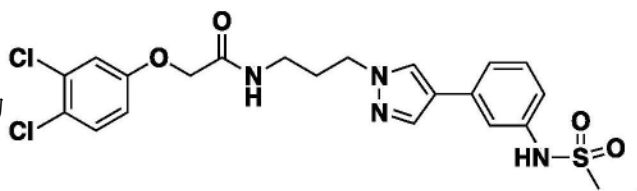


[0455] 在实施例中,化合物为

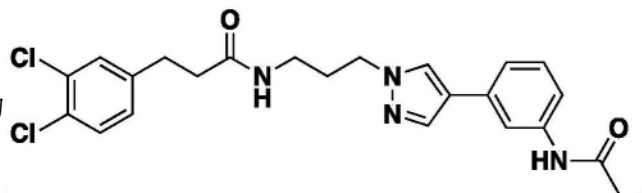


- [0456] 在实施例中,化合物为 
- [0457] 在实施例中,化合物为 
- [0458] 在实施例中,化合物为 
- [0459] 在实施例中,化合物为 
- [0460] 在实施例中,化合物为 
- [0461] 在实施例中,化合物为 
- [0462] 在实施例中,化合物为 
- [0463] 在实施例中,化合物为 
- [0464] 在实施例中,化合物为 
- [0465] 在实施例中,化合物为 

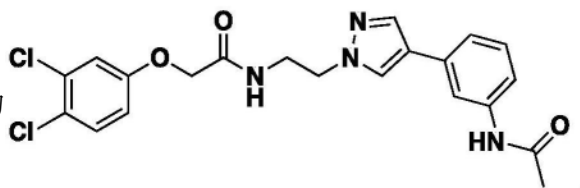
[0466] 在实施例中,化合物为



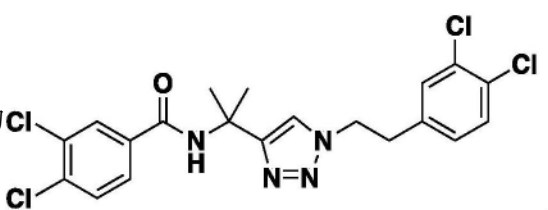
[0467] 在实施例中,化合物为



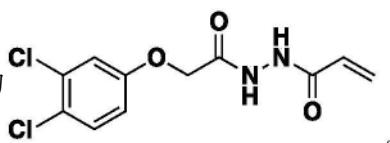
[0468] 在实施例中,化合物为



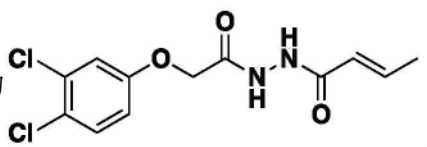
[0469] 在实施例中,化合物为



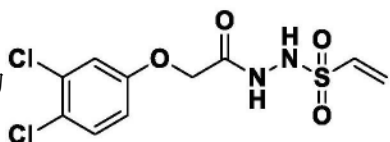
[0470] 在实施例中,化合物为



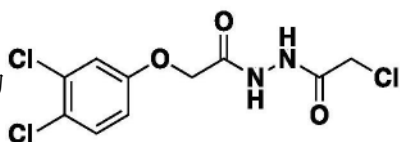
[0471] 在实施例中,化合物为



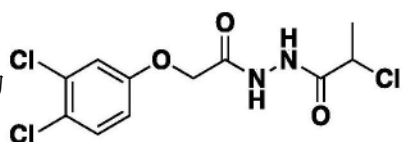
[0472] 在实施例中,化合物为



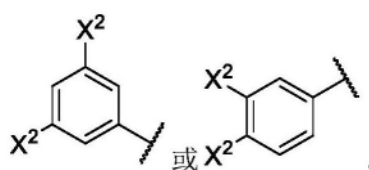
[0473] 在实施例中,化合物为



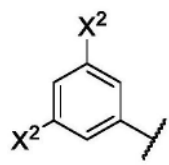
[0474] 在实施例中,化合物为



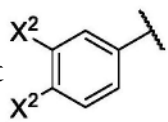
[0475] 在实施例中,环A不是



在实施例中,环A不是



在实施例中,环A不是



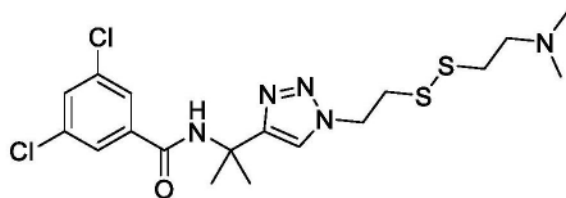
X²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中,

X²独立地为-Cl。

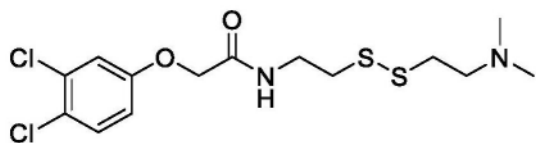
[0476] 在实施例中,R¹不是-SSR¹ᵀ。R¹ᵀ如本文所描述。

[0477] 在实施例中,E不是-SS- (未经取代的C₁-C₇烷基)。在实施例中,E不是-SS- (3元到7元未经取代的杂烷基)。在实施例中,E不是-SSCH₂CH₂N(CH₃)₂。

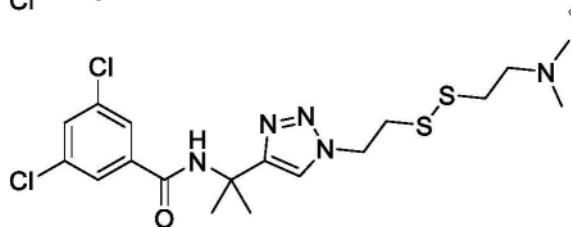
[0478] 在实施例中,所述化合物不是



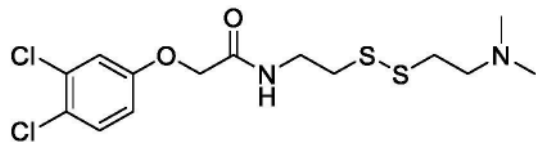
或



在实施例中,所述化合物不是



在实施例中,所述化合物不是



[0479] 在实施例中,所述化合物共价连接Nurr1 (例如,人Nurr1)。在实施例中,所述化合物不可逆地共价结合Nurr1 (例如,人Nurr1)。在实施例中,所述化合物可逆地共价结合Nurr1 (例如,人Nurr1)。

[0480] 在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸。在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Cys475的氨基酸。在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Cys534的氨基酸。

[0481] 在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Arg515的氨基酸。在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Arg563的氨基酸。在实施例中,所述化合物接触对应于人Nurr1的Glu445的氨基酸。

[0482] 在实施例中,所述化合物共价连接对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸。在实施例中,所述化合物不可逆地共价结合对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸。在实施例中,所述化合物可逆地共价结合对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸。

[0483] 在实施例中,所述化合物使Nurr1同源单体稳定。在实施例中,所述化合物使Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述化合物使头对尾Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述化合物使Nurr1异源二聚体稳定。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXRα的异源二聚

体。

[0484] 在实施例中,所述化合物相对于对照(例如,在不存在化合物的情况下)使Nurr1单体稳定。在实施例中,所述化合物相对于对照(例如,在不存在化合物的情况下)使Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述化合物相对于对照(例如,在不存在化合物的情况下)使头对尾Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述化合物相对于对照(例如,在不存在化合物的情况下)使Nurr1异源二聚体稳定。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0485] 在实施例中,所述化合物接触Nurr1同源单体。在实施例中,所述化合物接触Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述化合物接触头对尾Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述化合物接触Nurr1异源二聚体。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0486] 在实施例中,所述化合物连接Nurr1同源单体。在实施例中,所述化合物连接Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述化合物连接头对尾Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述化合物连接Nurr1异源二聚体。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0487] 在实施例中,所述化合物排除Nurr1:RXR异源二聚体的形成。在实施例中,所述化合物抑制Nurr1:RXR异源二聚体的形成。在实施例中,与Nurr1连接的化合物抑制所得化合物:Nurr1复合物与RXR连接。

[0488] 在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å(例如,约60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å(例如,至少75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å(例如,小于73、72、71、70、69、68、67、66、65、65、64、63、62、61或60 Å)。

[0489] 在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å(例如,约60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å(例如,至少75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å(例如,小于73、72、71、70、69、68、67、66、65、65、64、63、62、61或60 Å)。

[0490] 在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å(例如,约60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å(例如,至少75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90 Å)。在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å(例如,小于73、72、71、70、69、68、67、66、65、65、64、63、62、61或60 Å)。

[0491] 在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å(例如,约40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å(例如,至少60、61、62、63、64、65、66、

67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å(例如,小于59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41或40 Å)。

[0492] 在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å(例如,约40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å(例如,至少60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å(例如,小于59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41或40 Å)。

[0493] 在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å(例如,约40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å(例如,至少60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74或75 Å)。在实施例中,所述化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å(例如,小于59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41或40 Å)。

[0494] 在实施例中,所述化合物连接Nurr1并且诱导Nurr1与NBRE、NuRE或DR-5响应元件连接。在实施例中,所述化合物连接Nurr1并且诱导Nurr1与NBRE连接。在实施例中,所述化合物连接Nurr1并且诱导Nurr1与NuRE连接。在实施例中,所述化合物连接Nurr1并且诱导Nurr1与DR-5响应元件连接。

[0495] 在实施例中,所述化合物为如本文所描述的化合物,包含在实施例中。在实施例中,所述化合物是本文所描述的化合物(例如,在实例部分、图、表、权利要求或附录中)。

[0496] III. 药物组合物

[0497] 一方面,提供了药物组合物,其包含本文所描述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0498] 在实施例中,所述药物组合物包含有效量的化合物。在实施例中,药物组合物包含治疗有效量的化合物。

[0499] 在实施例中,所述药物组合物包含有效量的第二药剂,其中所述第二药剂是用于治疗神经退行性疾病的药剂。在实施例中,神经退行性疾病是帕金森氏病。在实施例中,第二药剂是帕金森氏病药物,例如,左旋多巴、卡比多巴、司来吉兰、金刚烷胺、多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、他克林、溴麦角环肽、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、三己芬迪、苯托品、比哌立登、普环啉、托卡朋或恩他卡朋。在实施例中,药物组合物包含治疗有效量的第二药剂。

[0500] 在实施例中,药物组合物包含有效量的第二药剂,其中第二药剂是用于治疗炎症性疾病的药剂,例如,对乙酰氨基酚、度洛西汀、阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠、强的松、倍他米松、可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼松龙、可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、哌替啶或羟考酮。在实施例中,药物组合物包含治疗有效量的第二药剂。

[0501] 在实施例中,所述药物组合物包含有效量的第二药剂,其中所述第二药剂是抗癌剂。

[0502] 一方面,提供了药物组合物,其包含5,6-二羟基吲哚(DHI)和药学上可接受的赋形剂。在实施例中,药物组合物包含有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。在实施例中,药物组合物包含治疗有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。在实施例中,药物组合物包含有效量的本文所描述的第二药剂。

[0503] IV. 使用方法

[0504] 一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0505] 一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。

[0506] 在实施例中,与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。在实施例中,所述疾病是帕金森氏病。在实施例中,所述疾病是阿尔茨海默氏病。在实施例中,所述疾病是多发性硬化症。在实施例中,所述疾病是肌萎缩性侧索硬化症。在实施例中,所述疾病是精神分裂症。在实施例中,疾病是药物成瘾。

[0507] 在实施例中,与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是癌症。

[0508] 一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0509] 一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。

[0510] 在实施例中,所述疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。在实施例中,所述疾病是帕金森氏病。在实施例中,所述疾病是阿尔茨海默氏病。在实施例中,所述疾病是多发性硬化症。在实施例中,所述疾病是肌萎缩性侧索硬化症。在实施例中,所述疾病是精神分裂症。在实施例中,疾病是药物成瘾。

[0511] 在实施例中,所述疾病是癌症。

[0512] 在实施例中,所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、粘液表皮样癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾上腺皮质癌或宫颈癌。

[0513] 一方面,提供了一种用于减少有需要的受试者的炎症的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0514] 在实施例中,所述方法用于减少有需要的受试者的中枢神经系统的炎症。

[0515] 一方面,提供了一种用于减少有需要的受试者的氧化应激的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0516] 在实施例中,所述方法用于减少有需要的受试者的中枢神经系统的氧化应激。

[0517] 一方面,提供了一种调节有需要的受试者的Nurr1活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的

Nurr1活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的Nurr1活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0518] 一方面,提供了一种增加细胞的Nurr1活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的Nurr1活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的Nurr1活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0519] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的Pitx3活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的Pitx3活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的Pitx3活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0520] 一方面,提供了一种增加细胞的Pitx3活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的Pitx3活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的Pitx3活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0521] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的TH活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的TH活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的TH活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0522] 一方面,提供了一种增加细胞的TH活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与

本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的TH活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的TH活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0523] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的VMAT2活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的VMAT2活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的VMAT2活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0524] 一方面,提供了一种增加细胞的VMAT2活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的VMAT2活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的VMAT2活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0525] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的多巴脱羧酶(DDC)活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的DDC活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的DDC活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0526] 一方面,提供了一种增加细胞的多巴脱羧酶(DDC)活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的DDC活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的DDC活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0527] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的多巴胺转运蛋白(DAT)活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的DAT活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的DAT活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0528] 一方面,提供了一种增加细胞的多巴胺转运蛋白(DAT)活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的DAT活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的DAT活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0529] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的BDNF活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的BDNF活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的BDNF活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0530] 一方面,提供了一种增加细胞的BDNF活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的BDNF活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的BDNF活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0531] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的NGF活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的NGF活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的NGF活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、

400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0532] 一方面,提供了一种增加细胞的NGF活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例1中,细胞的NGF活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例2中,细胞的NGF活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0533] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的GDNF受体c-Ret活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例3中,受试者的GDNF受体c-Ret活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例4中,受试者的GDNF受体c-Ret活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0534] 一方面,提供了一种增加细胞的GDNF受体c-Ret活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例5中,细胞的GDNF受体c-Ret活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例6中,细胞的GDNF受体c-Ret活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0535] 一方面,提供了一种增加有需要的受试者的SOD1活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例7中,受试者的SOD1活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例8中,受试者的SOD1活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0536] 一方面,提供了一种增加细胞的SOD1活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例9中,细胞的SOD1活性水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例10中,细胞的SOD1活性水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4

倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0537] 一方面,提供了一种降低有需要的受试者的TNF α 活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的TNF α 活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的TNF α 活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0538] 一方面,提供了一种降低细胞的TNF α 活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的TNF α 活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的TNF α 活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0539] 一方面,提供了一种降低有需要的受试者的iNOS活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的iNOS活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的iNOS活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0540] 一方面,提供了一种降低细胞的iNOS活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的iNOS活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的iNOS活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0541] 一方面,提供了一种降低有需要的受试者的IL-1 β 活性水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的IL-1 β 活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、

350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的IL-1 β 活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0542] 一方面,提供了一种降低细胞的IL-1 β 活性水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的IL-1 β 活性水平降低了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的IL-1 β 活性水平降低了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0543] 在实施例中,所述方法包含增加有需要的受试者的多巴胺水平的方法,所述方法包含向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。在实施例中,受试者的多巴胺水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,受试者的多巴胺水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0544] 在实施例中,所述方法包含增加细胞的多巴胺水平的方法,所述方法包含使所述细胞与本文所描述的化合物接触。在实施例中,细胞的多巴胺水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,细胞的多巴胺水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0545] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加细胞的多巴胺的合成。在实施例中,多巴胺的合成水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺的合成水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0546] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加细胞的多巴胺的包装。在实施例中,多巴胺的包装水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50

倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺的包装水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0547] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加细胞的多巴胺的再摄取。在实施例中,多巴胺的再摄取水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺的再摄取水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0548] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加多巴胺能神经元的发育。在实施例中,多巴胺能神经元的发育水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺能神经元的发育水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0549] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加多巴胺能神经元的维持。在实施例中,多巴胺能神经元的维持水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺能神经元的维持水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0550] 在实施例中,所述方法包含与对照(例如,不存在化合物的情况下)相比,使用本文所描述的化合物增加多巴胺能神经元的存活。在实施例中,多巴胺能神经元的存活水平增加了约1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。在实施例中,多巴胺能神经元的存活水平增加了至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、450倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍或1000倍。

[0551] 在实施例中,所述方法包含将Nurr1(例如,人Nurr1)与本文所描述的化合物共价连接。在实施例中,所述方法包含将Nurr1(例如,人Nurr1)与本文所描述的化合物不可逆地

共价连接。在实施例中,所述方法包含将Nurr1(例如,人Nurr1)与本文所描述的化合物可逆地共价连接。

[0552] 在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸与本文所描述的化合物接触。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys475的氨基酸与本文所描述的化合物接触。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys534的氨基酸与本文所描述的化合物接触。

[0553] 在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Arg515的氨基酸与本文所描述的化合物接触。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Arg563的氨基酸与本文所描述的化合物接触。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Glu445的氨基酸与本文所描述的化合物接触。

[0554] 在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸与本文所描述的化合物共价连接。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸与本文所描述的化合物不可逆地共价连接。在实施例中,所述方法包含使对应于人Nurr1的Cys566的氨基酸与本文所描述的化合物可逆地共价连接。

[0555] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1单体稳定。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使头对尾Nurr1同源二聚体稳定。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1异源二聚体稳定。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0556] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1单体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触头对尾Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1异源二聚体。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0557] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1单体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接头对尾Nurr1同源二聚体。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1异源二聚体。在实施例中,Nurr1异源二聚体是具有RXR α 的异源二聚体。

[0558] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物阻止Nurr1:RXR异源二聚体的形成。

[0559] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å。

[0560] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å。

[0561] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少74.0 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于74.0 Å。

[0562] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物使Nurr1二聚体构象稳定,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å。

[0563] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物接触Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å。

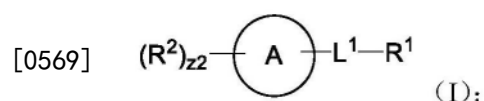
[0564] 在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为约59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离为至少59.3 Å。在实施例中,所述方法包含用本文所描述的化合物连接Nurr1二聚体构象,其中N-末端之间的距离小于59.3 Å。

[0565] 在实施例中,所述方法包含连接Nurr1以及诱导Nurr1与NBRE、NuRE或DR-5响应元件连接。在实施例中,所述方法包含连接Nurr1以及诱导Nurr1与NBRE连接。在实施例中,所述方法包含连接Nurr1以及诱导Nurr1与NuRE连接。在实施例中,所述方法包含连接Nurr1以及诱导Nurr1与DR-5响应元件连接。

[0566] 应当理解,本文所描述的实例和实施例仅出于说明的目的,并且将对本领域技术人员建议鉴于此的各种修改或变化且包含在本申请案的精神和范围内及所附权利要求的范围内。本文所引用的所有出版物、专利和专利申请均出于所有目的以其整体通过并入。

[0567] V. 实施例

[0568] 实施例P1. 一种化合物,其具有式



[0570] 其中

[0571] 环A为芳基或杂芳基;

[0572] L^1 为 $L^{101} - L^{102} - L^{103}$;

[0573] L^{101} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{101})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{101})-$ 、 $-N(R^{101})C(O)-$ 、 $-N(R^{101})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{101})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基;

[0574] L^{102} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{102})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{102})-$ 、 $-N(R^{102})C(O)-$ 、 $-N(R^{102})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{102})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基;

[0575] L^{103} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{103})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{103})-$ 、 $-N(R^{103})C(O)-$ 、 $-N(R^{103})C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(R^{103})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基；

[0576] R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基；

[0577] R^1 为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-N_3$ 、 $-SSR^{1D}$ 、 $-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}$ 、 E 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；

[0578] E 为亲电子部分；

[0579] R^2 独立地为卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0580] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子连接的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基；

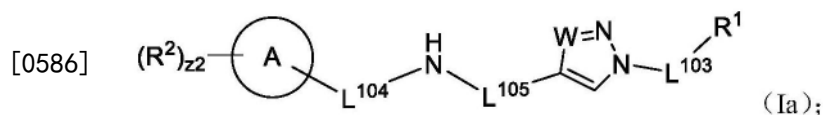
[0581] $n1$ 和 $n2$ 独立地为0到4的整数；

[0582] $m1$ 、 $m2$ 、 $v1$ 和 $v2$ 独立地为1或2；

[0583] X^1 和 X^2 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ；并且

[0584] $z2$ 为0到5的整数。

[0585] 实施例P2. 根据实施例P1所述的化合物，其中所述化合物具有式



[0587] 其中

[0588] L^{104} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基；

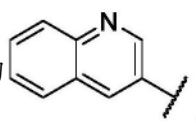
[0589] L^{105} 为键、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基；

[0590] L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基；并且

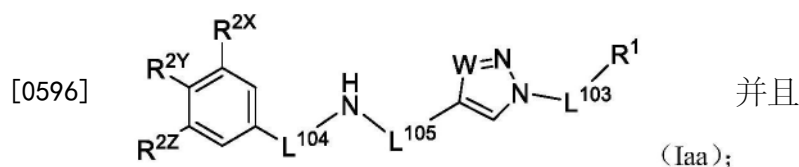
[0591] W为N或CH。

[0592] 实施例P3. 根据实施例P2所述的化合物, 其中环A为苯基或5元到10元杂芳基。

[0593] 实施例P4. 根据实施例P2所述的化合物, 其中环A为苯基。

[0594] 实施例P5. 根据实施例P2所述的化合物, 其中环A为 .

[0595] 实施例P6. 根据实施例P2到P4中一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0597] R^{2X} 、 R^{2Y} 和 R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的 R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的 R^{2Y} 和 R^{2Z} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0598] 实施例P7. 根据实施例P6所述的化合物, 其中

[0599] R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的杂烷基；

[0600] R^{2Y} 独立地为氢或卤素；并且

[0601] R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的杂烷基或经取代或未经取代的杂环烷基。

[0602] 实施例P8. 根据实施例P6所述的化合物, 其中

[0603] R^{2X} 独立地为卤素；

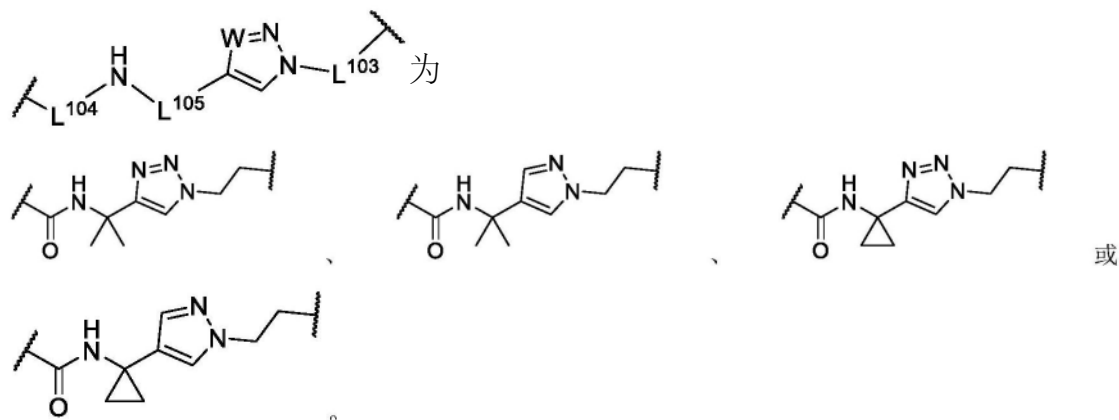
[0604] R^{2Y} 独立地为卤素；并且

[0605] R^{2Z} 独立地为氢。

[0606] 实施例P9. 根据实施例P6所述的化合物, 其中

[0607] R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的2元到4元杂烷基；

- [0608] R^{2Y} 独立地为氢；
- [0609] R^{2Z} 独立地为卤素、-CN、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、未经取代的2元到4元杂烷基或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基；
- [0610] R^{2A} 独立地为氢；并且
- [0611] R^{2C} 独立地为未经取代的C₁-C₂烷基。
- [0612] 实施例P10. 根据实施例P2到P9中一项所述的化合物，其中L¹⁰⁴为-C(O)-。
- [0613] 实例P11. 根据实施例P2到P10中一项所述的化合物，其中L¹⁰⁵为未经取代的亚烷基。
- [0614] 实例P12. 根据实施例P2到P10中一项所述的化合物，其中L¹⁰⁵为未经取代的C₁-C₄亚烷基。
- [0615] 实施例P13. 根据实施例P2到P10中一项所述的化合物，其中L¹⁰⁵为 .
- [0616] 实例P14. 根据实施例P2到P13中一项所述的化合物，其中W为N。
- [0617] 实施例P15. 根据实施例P2到P14中一项所述的化合物，其中L¹⁰³为未经取代的亚烷基。
- [0618] 实例P16. 根据实施例P2到P14中一项所述的化合物，其中L¹⁰³为未经取代的C₁-C₄亚烷基。
- [0619] 实例P17. 根据实施例P2到P14中一项所述的化合物，其中L¹⁰³为未经取代的亚乙基。
- [0620] 实施例P18. 根据实施例P2到P9中一项所述的化合物，其中



- [0621] 实例P19. 根据实施例P1到P18中一项所述的化合物，其中
- [0622] R^1 为-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、E、未经取代的烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基；
- [0623] R^{1A} 独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基；
- [0624] R^{1B} 独立地为氢或未经取代的C₁-C₄烷基；并且
- [0625] R^{1D} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-N₃、-PO₃H₂或经取代或未经取代的烷基。

[0626] 实例P20.根据实施例P1到P18中一项所述的化合物,其中

[0627] R^1 为 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、E、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0628] R^{1A} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0629] R^{1B} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0630] R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;并且

[0631] R^{10} 为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0632] 实例P21.根据实施例P1到P18中一项所述的化合物,其中 R^1 为 $-SR^{1D}$ 或 R^{10} 取代的苯基;

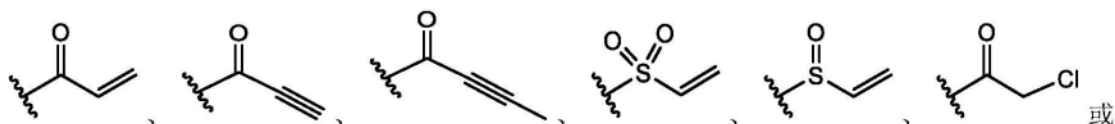
[0633] R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;并且

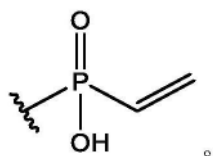
[0634] R^{10} 为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0635] 实施例P22.根据实施例P1到P18中一项所述的化合物,其中 R^1 为 $-SH$ 、 $-SC(O)CH_3$ 或 $-SSCH_3$ 。

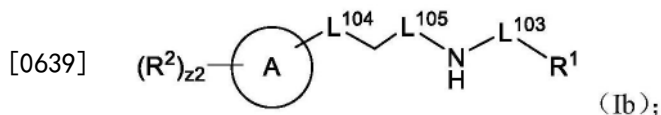
[0636] 实施例P23.根据实施例P1到P18中一项所述的化合物,其中 R^1 为E;并且

[0637] E为





[0638] 实施例P24. 根据实施例P1所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0640] L^{104} 为键; -O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的亚烷基;

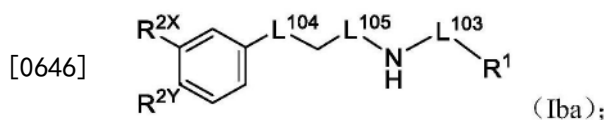
[0641] L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-; 并且

[0642] L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0643] 实施例P25. 根据实施例P24所述的化合物, 其中环A为C₆-C₁₀芳基或5元到10元杂芳基。

[0644] 实施例P26. 根据实施例P24所述的化合物, 其中环A为苯基。

[0645] 实施例P27. 根据实施例P24所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0647] L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、或经取代或未经取代的C₁-C₄亚烷基;

[0648] L^{105} 为-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-或-OC(O)-;

[0649] L^{103} 为键、经取代或未经取代的C₁-C₆亚烷基或经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基; 并且

[0650] R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为氢、卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-OCX₃²、-OCH₂X²、-OCHX₂²、-CN、-SO_{n2}R^{2D}、-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}、-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}、-N(O)_{m2}、-NR^{2A}R^{2B}、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)NR^{2A}R^{2B}、-OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基; 与相邻原子连接的 R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

[0651] 实施例P28. 根据实施例P27所述的化合物, 其中 R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为卤素。

[0652] 实施例P29. 根据实施例P27所述的化合物, 其中 R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为-Cl。

[0653] 实施例P30. 根据实施例P24到P29中一项所述的化合物, 其中 L^{104} 为-O-。

[0654] 实施例P31. 根据实施例P24到P30中一项所述的化合物, 其中 L^{105} 为-C(O)-。

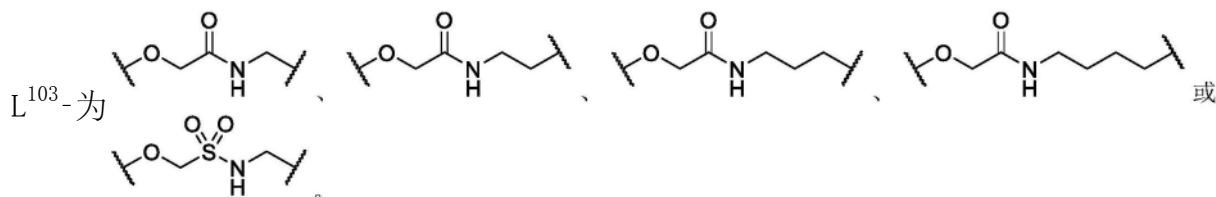
[0655] 实例P32. 根据实施例P24到P31中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的亚烷基。

[0656] 实例P33. 根据实施例P24到P31中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的C₁-C₆亚烷基。

[0657] 实例P34. 根据实施例P24到P31中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的C₁-C₄亚烷基。

[0658] 实施例P35. 根据实施例P24到P31中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为键。

[0659] 实施例P36. 根据实施例P24到P29中一项所述的化合物, 其中-L¹⁰⁴-CH₂-L¹⁰⁵-NH-



[0660] 实施例P37. 根据实施例P24到P36中一项所述的化合物, 其中R¹为氢、-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、E、经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0661] E为亲电子部分;

[0662] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0663] 实例P38. 根据实施例P24到P36中一项所述的化合物, 其中

[0664] R¹为氢、-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、E、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₆烷基、R¹⁰取代或未经取代的2元到6元杂烷基、R¹⁰取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0665] E为亲电子部分;

[0666] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₆烷基、R¹⁰取代或未经取代的2元到6元杂烷基、R¹⁰取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0667] R¹⁰为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹¹取代或未经取代的C₁-C₄烷基、R¹¹取代或未经取代的2元到4元杂烷基、R¹¹取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹¹取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹¹取代或未经取代的苯基或R¹¹取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

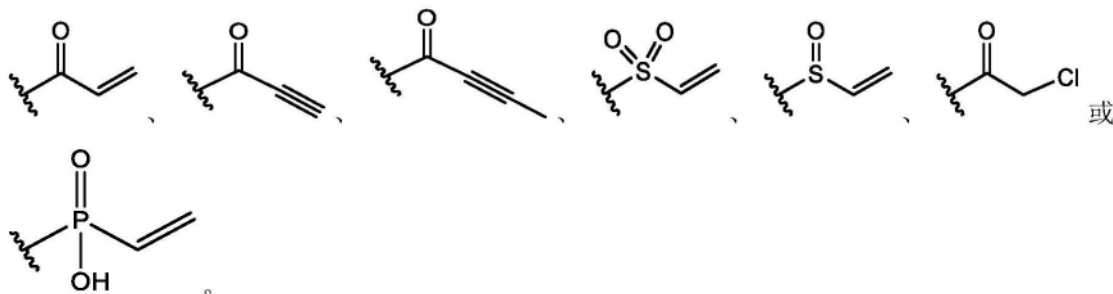
[0668] R¹¹为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-

OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、R¹²取代或未经取代的C₁-C₄烷基、R¹²取代或未经取代的2元到4元杂烷基、R¹²取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹²取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹²取代或未经取代的苯基或R¹²取代或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

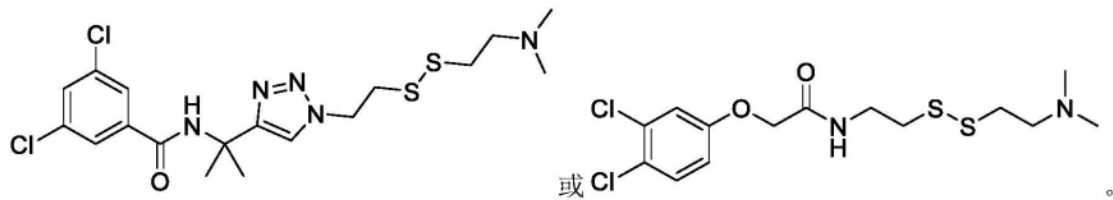
[0669] R¹²为氧代基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N₃、未经取代的C₁-C₄烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的C₅-C₆环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0670] 实施例P39. 根据实施例P24到P38中一项所述的化合物, 其中R¹为E; 并且

[0671] E为



[0672] 实施例P40. 根据实施例P1到P39中一项所述的化合物, 其中所述化合物不是



[0673] 实施例P41. 一种药物组合物, 其包括根据实施例P1到P40中一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0674] 实施例P42. 一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法, 所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例P1到P40中一项所述的化合物。

[0675] 实施例P43. 根据实施例P42所述的方法, 其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。

[0676] 实施例P44. 根据实施例P42到P43中一项所述的方法, 其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病。

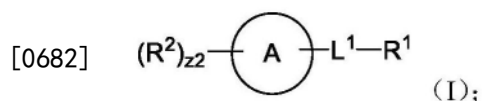
[0677] 实施例P45. 一种调节有需要的受试者的Nurr1活性水平的方法, 所述方法包括向所述有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P40中一项所述的化合物。

[0678] 实施例P46. 一种增加细胞的Nurr1活性水平的方法, 所述方法包括使所述细胞与根据实施例P1到P40中一项所述的化合物接触。

[0679] 实施例P47.一种增加细胞的多巴胺水平的方法,所述方法包括使所述细胞与根据实施例P1到P40中一项所述的化合物接触。

[0680] VI. 另外的实施例

[0681] 实施例1.一种化合物,其具有式



[0683] 其中

[0684] 环A为芳基或杂芳基;

[0685] L^1 为 L^{101} - L^{102} - L^{103} ;

[0686] L^{101} 为键、-S(O)₂-、-N(R¹⁰¹)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁰¹)-、-N(R¹⁰¹)C(O)-、-N(R¹⁰¹)C(O)NH-、-NHC(O)N(R¹⁰¹)-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基、经取代或未经取代的亚杂芳基、 L^{104} - L^{105} 、 L^{104} -NH- L^{105} 或 L^{104} -CH₂- L^{105} ;

[0687] L^{102} 为键、-S(O)₂-、-N(R¹⁰²)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁰²)-、-N(R¹⁰²)C(O)-、-N(R¹⁰²)C(O)NH-、-NHC(O)N(R¹⁰²)-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基;

[0688] L^{103} 为键、-S(O)₂-、-N(R¹⁰³)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R¹⁰³)-、-N(R¹⁰³)C(O)-、-N(R¹⁰³)C(O)NH-、-NHC(O)N(R¹⁰³)-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基、经取代或未经取代的亚杂环烷基、经取代或未经取代的亚芳基或经取代或未经取代的亚杂芳基;

[0689] L^{104} 为键、-O-、-NH-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基;

[0690] L^{105} 为键、-O-、-NH-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基;

[0691] R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基或未经取代的杂芳基;

[0692] R^1 为氢、卤素、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-OCX¹₃、-OCH₂X¹、-OCHX¹₂、-CN、-SO_{n1}R^{1D}、-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}、-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}、-N(O)_{m1}、-NR^{1A}R^{1B}、-C(O)R^{1C}、-SC(O)R^{1C}、-C(O)OR^{1C}、-C(O)NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-SR^{1D}、-SeR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、-NR^{1A}C(O)OR^{1C}、-NR^{1A}OR^{1C}、-N₃、-SSR^{1D}、-SiR^{1A}R^{1B}R^{1C}、-SP(O)(OH)₂、E、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;

[0693] E为亲电子部分;

[0694] R^2 独立地为卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-SC(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-SR^{2D}$ 、 $-SeR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;与相邻原子连接的两个 R^2 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0695] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子连接的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的杂环烷基或经取代或未经取代的杂芳基;

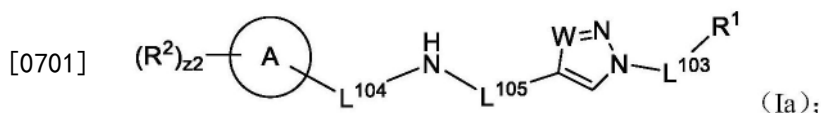
[0696] $n1$ 和 $n2$ 独立地为0到4的整数;

[0697] $m1$ 、 $m2$ 、 $v1$ 和 $v2$ 独立地为1或2;

[0698] X^1 和 X^2 独立地为-F、-Cl、-Br或-I;并且

[0699] $z2$ 为0到5的整数。

[0700] 实施例2. 根据实施例1所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0702] 其中

[0703] L^{104} 为键、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基;

[0704] L^{105} 为键、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的亚杂烷基、经取代或未经取代的亚环烷基或经取代或未经取代的亚杂环烷基;

[0705] L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基;并且

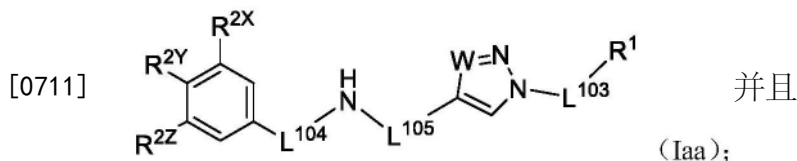
[0706] W为N或CH。

[0707] 实施例3. 根据实施例2所述的化合物, 其中环A为苯基或5元到10元杂芳基。

[0708] 实施例4. 根据实施例2所述的化合物, 其中环A为苯基。

[0709] 实施例5. 根据实施例2所述的化合物, 其中环A为3-喹啉基。

[0710] 实施例6. 根据实施例2到4中一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0712] R^{2X} 、 R^{2Y} 和 R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-N_3$ 、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的 R^{2X} 和 R^{2Y} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的 R^{2Y} 和 R^{2Z} 取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0713] 实施例7. 根据实施例6所述的化合物, 其中

[0714] R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的杂烷基;

[0715] R^{2Y} 独立地为氢或卤素; 并且

[0716] R^{2Z} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的杂烷基或经取代或未经取代的杂环烷基。

[0717] 实施例8. 根据实施例6所述的化合物, 其中

[0718] R^{2X} 独立地为卤素;

[0719] R^{2Y} 独立地为卤素; 并且

[0720] R^{2Z} 独立地为氢。

[0721] 实施例9. 根据实施例6所述的化合物, 其中

[0722] R^{2X} 独立地为 $-OCH_3$;

[0723] R^{2Y} 独立地为氢; 并且

[0724] R^{2Z} 独立地为 $-OCH_3$ 。

[0725] 实施例10. 根据实施例6所述的化合物, 其中

[0726] R^{2X} 独立地为卤素或未经取代的2元到4元杂烷基;

[0727] R^{2Y} 独立地为氢;

[0728] R^{2Z} 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、未经取代的2元到4元杂烷基或经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基;

[0729] R^{2A} 独立地为氢; 并且

[0730] R^{2C} 独立地为未经取代的 C_1 - C_2 烷基。

[0731] 实施例11. 根据实施例2到10中一项所述的化合物, 其中 L^{104} 为 $-C(O)-$ 。

[0732] 实例12. 根据实施例2到11中一项所述的化合物, 其中 L^{105} 为未经取代的亚烷基。

[0733] 实例13. 根据实施例2到11中一项所述的化合物, 其中 L^{105} 为未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基。

[0734] 实施例14. 根据实施例2到11中一项所述的化合物, 其中 L^{105} 为 .

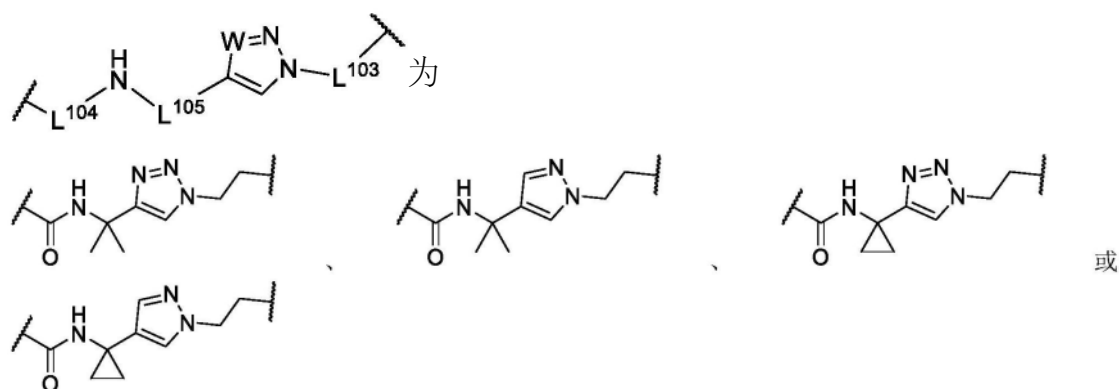
[0735] 实例15. 根据实施例2到14中一项所述的化合物, 其中W为N。

[0736] 实施例16. 根据实施例2到15中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的亚烷基。

[0737] 实例17. 根据实施例2到15中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基。

[0738] 实例18. 根据实施例2到15中一项所述的化合物, 其中 L^{103} 为未经取代的亚乙基。

[0739] 实施例19. 根据实施例2到10中一项所述的化合物, 其中



[0740] 实例20. 根据实施例1到19中一项所述的化合物, 其中 R^1 为 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、E、未经取代的烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0741] R^{1A} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0742] R^{1B} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且

[0743] R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 或经取代或未经取代的烷基。

[0744] 实例21. 根据实施例1到19中一项所述的化合物, 其中

[0745] R^1 为 $-SR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、E、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0746] R^{1A} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0747] R^{1B} 独立地为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0748] R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-N_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且

[0749] R^{10} 为氧代基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0750] 实例22. 根据实施例1到19中一项所述的化合物, 其中 R^1 为 $-SR^{1D}$ 或 R^{10} 取代的苯基;

[0751] R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、

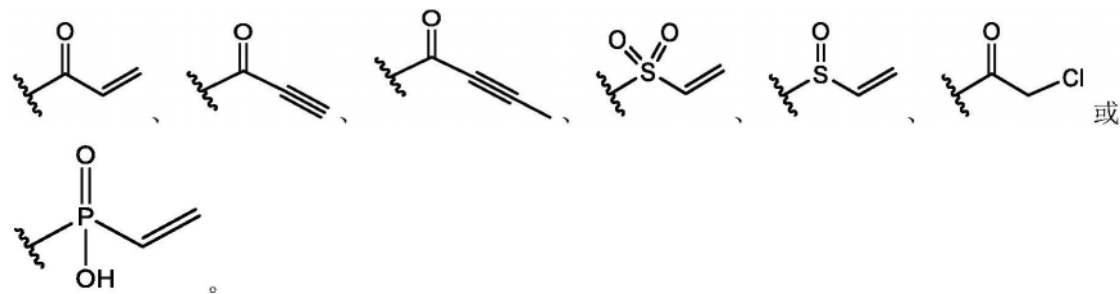
NHNH_2 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基；并且

[0752] R^{10} 为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

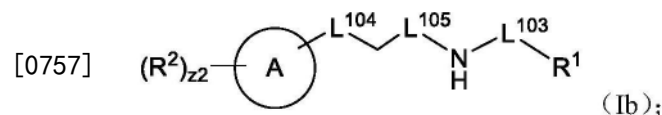
[0753] 实施例23. 根据实施例1到19中一项所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{SSCH}_3$ 。

[0754] 实施例24. 根据实施例1到19中一项所述的化合物, 其中 R^1 为E; 并且

[0755] E为



[0756] 实施例25. 根据实施例1所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0758] L^{104} 为键; $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$, 或经取代或未经取代的亚烷基;

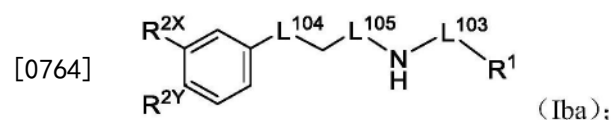
[0759] L^{105} 为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})-$; 并且

[0760] L^{103} 为键、经取代或未经取代的亚烷基或经取代或未经取代的亚杂烷基。

[0761] 实施例26. 根据实施例25所述的化合物, 其中环A为 C_6 - C_{10} 芳基或5元到10元杂芳基。

[0762] 实施例27. 根据实施例25所述的化合物, 其中环A为苯基。

[0763] 实施例28. 根据实施例25所述的化合物, 其中所述化合物具有式



[0765] L^{104} 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或经取代或未经取代的 C_1 - C_4 亚烷基;

[0766] L^{105} 为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})-$;

[0767] L^{103} 为键、经取代或未经取代的 C_1 - C_6 亚烷基或经取代或未经取代的2元到6元亚杂烷基; 并且

[0768] R^{2X} 和 R^{2Y} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_2$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}_2$ 、 $-\text{OCX}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}_2$ 、 $-\text{OCHX}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n2}\text{R}^{2D}$ 、 $-\text{SO}_{v2}\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m2}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、

OR^{2D}、-NR^{2A}SO₂R^{2D}、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-NR^{2A}OR^{2C}、-N₃、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基；与相邻原子连接的R^{2X}和R^{2Y}取代基可以连接以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0769] 实施例29. 根据实施例28所述的化合物, 其中R^{2X}和R^{2Y}独立地为卤素。

[0770] 实施例30. 根据实施例28所述的化合物, 其中R^{2X}和R^{2Y}独立地为-Cl。

[0771] 实施例31. 根据实施例25到30中一项所述的化合物, 其中L¹⁰⁴为-O-。

[0772] 实施例32. 实施例25到31中一项的化合物, 其中L¹⁰⁵为-C(O)-。

[0773] 实例33. 根据实施例25到32中一项所述的化合物, 其中L¹⁰³为未经取代的亚烷基。

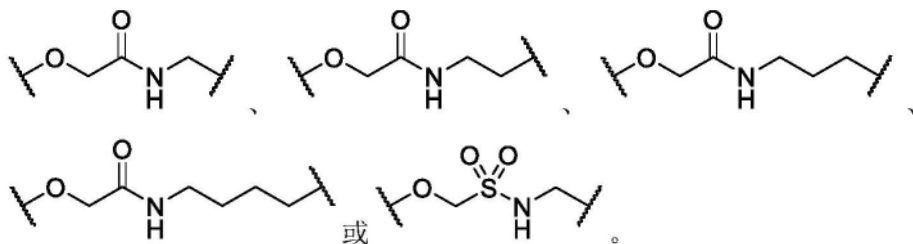
[0774] 实例34. 根据实施例25到32中一项所述的化合物, 其中L¹⁰³为未经取代的C₁-C₆亚烷基。

[0775] 实例35. 根据实施例25到32中一项所述的化合物, 其中L¹⁰³为未经取代的C₁-C₄亚烷基。

[0776] 实施例36. 根据实施例25到32中一项所述的化合物, 其中L¹⁰³为键。

[0777] 实施例37. 根据实施例25到30中一项所述的化合物, 其中

[0778] -L¹⁰⁴-CH₂-L¹⁰⁵-NH-L¹⁰³-为



[0779] 实施例38. 根据实施例25到37中一项所述的化合物, 其中R¹为氢、-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、E、经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

[0780] E为亲电子部分；

[0781] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、经取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、经取代或未经取代的苯基或经取代或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0782] 实例39. 根据实施例25到37中一项所述的化合物, 其中

[0783] R¹为氢、-SR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、E、R¹⁰取代或未经取代的C₁-C₆烷基、R¹⁰取代或未经取代的2元到6元杂烷基、R¹⁰取代或未经取代的C₅-C₆环烷基、R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、R¹⁰取代或未经取代的苯基或R¹⁰取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

[0784] E为亲电子部分；

[0785] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 R^{10} 取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、 R^{10} 取代或未经取代的2元到6元杂烷基、 R^{10} 取代或未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、 R^{10} 取代或未经取代的苯基或 R^{10} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

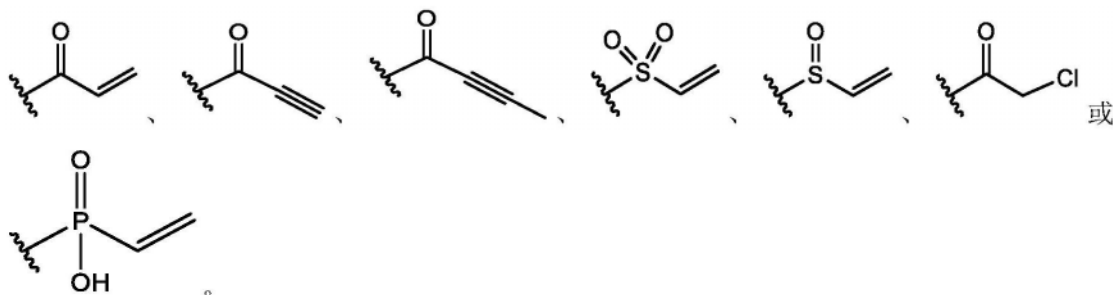
[0786] R^{10} 为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 R^{11} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基、 R^{11} 取代或未经取代的2元到4元杂烷基、 R^{11} 取代或未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、 R^{11} 取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、 R^{11} 取代或未经取代的苯基或 R^{11} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基；

[0787] R^{11} 为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 R^{12} 取代或未经取代的 C_1 - C_4 烷基、 R^{12} 取代或未经取代的2元到4元杂烷基、 R^{12} 取代或未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、 R^{12} 取代或未经取代的5元到6元杂环烷基、 R^{12} 取代或未经取代的苯基或 R^{12} 取代或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

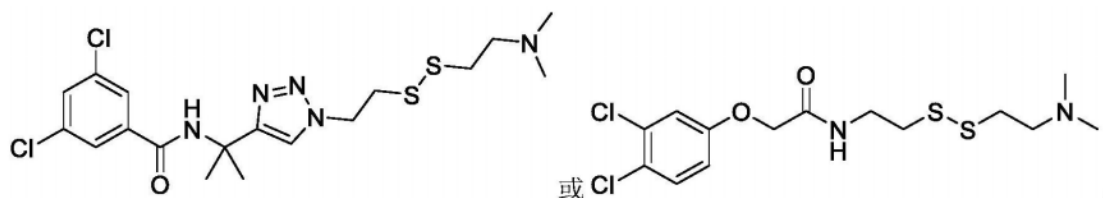
[0788] R^{12} 为氧代基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、未经取代的 C_1 - C_4 烷基、未经取代的2元到4元杂烷基、未经取代的 C_5 - C_6 环烷基、未经取代的5元到6元杂环烷基、未经取代的苯基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0789] 实施例40. 根据实施例25到39中一项所述的化合物, 其中 R^1 为E; 并且

[0790] E为



[0791] 实施例41. 根据实施例1到40中一项所述的化合物, 其中所述化合物不是



[0792] 实施例42.一种药物组合物,其包括根据实施例1到41中一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0793] 实施例43.一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例1到41中一项所述的化合物。

[0794] 实施例44.根据实施例43所述的方法,其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。

[0795] 实施例45.根据实施例43到44中一项所述的方法,其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病。

[0796] 实施例46.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例1到41中一项所述的化合物。

[0797] 实施例47.根据实施例46所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、粘液表皮样癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾上腺皮质癌或宫颈癌。

[0798] 实施例48.一种调节有需要的受试者的Nurr1活性水平的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到41中一项所述的化合物。

[0799] 实施例49.一种增加细胞的Nurr1活性水平的方法,所述方法包括使所述细胞与根据实施例1到41中一项所述的化合物接触。

[0800] 实施例50.一种增加细胞的多巴胺水平的方法,所述方法包括使所述细胞与根据实施例1到41中一项所述的化合物接触。

[0801] 实施例51.一种药物组合物,其包括5,6-二羟基吲哚(DHI)和药学上可接受的赋形剂。

[0802] 实施例52.一种用于治疗有需要的受试者的中枢神经系统的与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。

[0803] 实施例53.根据实施例52所述的方法,其中所述与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病是帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症或药物成瘾。

[0804] 实施例54.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的5,6-二羟基吲哚(DHI)。

[0805] 实施例55.根据实施例54所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、粘液表皮样癌、胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾上腺皮质癌或宫颈癌。

[0806] 实例

[0807] 实例1:Nurr1(NR4A2)受体调节剂

[0808] 目前有超过一百万美国人患有帕金森氏病,并且每年诊断出大约60,000例新病例(Wirdefeldt等人,2011)。在估计90%的PD患者中,疾病的原因是未知的,没有明确的遗传或环境起源(de Lau和Breteler,2006)。PD最显著的神经病理学特征是黑质致密部中多巴胺能神经元的进行性变性和随之而来的纹状体中多巴胺水平的降低,这表现为运动功能受损(例如,强直、震颤、运动迟缓)(Samii等人,2004)。值得注意的是,这种变性似乎之前是多巴胺能表型的丧失;也就是说,至少一些多巴胺能神经元在变性之前首先停止产生多巴胺并且发出信号(Janezic等人,2013)。尽管特发性PD的分子基础仍未完全了解,但已提出包含氧化应激、线粒体功能障碍和多巴胺稳态失调(Blesa等人,2015;Hauser和Hastings,2013;Hwang,2013)。目前,没有阻止或甚至减缓PD的进展的可行的治疗方法。现有疗法通过以下三种机制之一增加多巴胺能信号传导来缓解PD症状:(1)通过增加其生物合成前体L-DOPA的量来增加多巴胺水平;(2)通过抑制多巴胺的代谢酶(单胺氧化酶(MAO)、COMT)来阻断多巴胺的分解;(3)通过直接使多巴胺受体激动来模拟多巴胺的活性。然而,这些药物只能部分地缓解症状,并且可以产生显著的副作用,尤其是随着疾病的进展。迫切需要新型疗法来对抗PD的症状和进展。

[0809] Nurr1受体活性的调节剂在治疗与中枢神经系统中多巴胺能神经元失调和/或变性相关的疾病方面具有潜在的应用。这些疾病包含帕金森氏病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、精神分裂症和药物成瘾。目前的工作重点是开发Nurr1调节剂来治疗PD的症状和进展(Campos-Melo等人,2013;Decrsac等人,2013;Dong等人,2016;Johnson等人,2011;Kim等人,2015)。越来越多的证据还表明Nurr1是阿尔茨海默氏病的治疗靶点(Moon等人,2018)。

[0810] Nurr1功能的小分子调节剂可以用于(1)刺激干细胞发育多巴胺能神经元,(2)支持成熟多巴胺能神经元的健康,(3)防止成熟多巴胺能神经元的变性,(4)刺激神经元中多巴胺的合成。受这些功能影响的疾病包含帕金森氏病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、精神分裂症和药物成瘾。对于大多数适应症,Nurr1激动剂可能是期望的活性。然而,Nurr1的生物学尚未完全了解,并且对于一些适应症,拮抗剂可能证明是有价值的。

[0811] 专利和科学文献中已经报告了少数推定的Nurr1激动剂(Dong等人,2016)。除了阿莫地喹(amodiaquine)(Kim等人,2015),几乎没有这些化合物中的任何一种直接与Nurr1连接的证据。发明鉴定了既直接与Nurr1连接又调节细胞的Nurr1活性的配体。

[0812] 在本文,公开了直接与转录因子核受体相关蛋白1(Nurr1)(也被称为NR4A2)连接并且调节其活性的小分子。Nurr1调节对多巴胺能神经元的发育、维持和存活至关重要的基因的表达(Alavian等人,2014;Jankovic等人,2005;Johnson等人,2011;Kadkhodaei等人,2009;Luo,2012;Zetterstrom等人,1997)。具体地,Nurr1通过调节控制多巴胺合成(TH,酪氨酸羟化酶;DDC,多巴脱羧酶)、包装(SLC18A2,囊泡单胺转运蛋白2,VMAT2)和再摄取(DAT,多巴胺转运蛋白,也被称为SLC6A3)的基因的转录,在维持多巴胺稳态方面发挥着重要作用(Hermanson等人,2003;Iwawaki等人,2000;Johnson等人,2011;Sacchetti等人,2001)。Nurr1还通过刺激编码神经营养因子(BDNF、NGF)、抗炎应答(GDNF受体c-Ret)和氧化应激管理(SOD1)的基因的转录以及抑制促炎基因(TNF α 、iNOS、IL-1 β)的转录来调节多巴胺能神经元的存活(Galleguillos等人,2010;Johnson等人,2011;Kadkhodaei等人,2013;Kim等人,2003;Saijo等人,2009;Sakurada等人,1999;Volpicelli等人,2007)。Nurr1是与多巴胺能神经元失调和/或变性相关的若干种疾病(例如,多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、精神分

裂症、药物成瘾),尤其是帕金森氏病的潜在治疗靶标(Campos-Melo等人,2013;Decressac等人,2013;Dong等人,2016;Johnson等人,2011;Kim等人,2015)。一些证据还表明Nurr1是阿尔茨海默氏病的治疗靶点(Moon等人,2018)。

[0813] Nurr1作为PD治疗剂的验证主要来自小鼠模型和人数据。缺乏Nurr1的纯合子小鼠无法产生中脑多巴胺能神经元并且在出生后不久死亡,杂合子小鼠具有类似于帕金森氏病缺陷的运动障碍,并且成年动物中Nurr1的有条件消融重现了具有渐进性多巴胺能神经病理学的PD的早期特征(Jiang等人,2005;Kadkhodaei等人,2013;Kadkhodaei等人,2009;Zetterstrom等人,1997;Zhang等人,2012)。在PD患者中,与年龄匹配的对照相比,Nurr1的表达降低(Chu等人,2006;Le等人,2008;Montarolo等人,2016;Moran等人,2007),尽管Nurr1中只有少数罕见的多态性似乎与所述疾病相关(Grimes等人,2006;Le等人,2003)。Nurr1活性的刺激可以对抗与PD相关的多巴胺水平降低和氧化应激增加。

[0814] 如下开发本文所描述的Nurr1活性的小分子调节剂。首先,使用Nurr1配体结合结构域(LBD)和二硫键捕获筛选来鉴定50种直接与Nurr1缀合,与Cys566进行二硫键交换反应的化合物。接下来,解析了与Nurr1共价连接的顶级筛选命中中的两个(10.25和19.49)的晶体结构(图1A、图1B),在Nurr1配体结合结构域内定义了两个不同的配体结合口袋,并且从而提供了合理的基础用于提高配体亲和力和功效。还解析了与多巴胺代谢物连接的Nurr1的结构(Bruning等人,2019);代谢物连接在两个筛选命中连接的位点之间处。仅发表了Nurr1的另一种晶体结构,并且没有任何结合配体(Wang等人,2003)。

[0815] 基于这些数据,合成了两个筛选命中(10.25、19.49)的类似物,并且根据它们的体外亲和力和功效进行了表征。具体地,体外与Nurr1 LBD的直接结合使用微量热泳(MST)和表面等离子共振(SPR)测量,并且细胞的功效使用荧光素酶报告基因测定(Nurr1 LBD与Gal4 DBD融合,测量对荧光素酶活性的影响)和靶基因转录测定(全长Nurr1,测量特定Nurr1靶基因的mRNA水平)测量。这些测定指出了直接与Nurr1 LBD结合(通过MST和/或SPR)并且在细胞中产生 ≥ 1.5 倍的Nurr1活性变化(通过Luc和/或TGT分析)的化合物子集(表1、表2)。

[0816] 具体地,鉴定了15种源自筛选命中19.49的化合物,所述化合物在直接结合测定(MST、SPR)中以微摩尔亲和力与Nurr1 LBD结合,并且在细胞测定(荧光素酶报告基因测定、检查Nurr1、Pitx3、TH、VMAT2转录本的靶基因转录测定)中调节Nurr1的活性。在这些15种化合物中,有五种化合物显然是激动剂。还鉴定了源自筛选命中10.25的11种化合物,所述化合物在直接结合测定(MST、SPR)中以微摩尔亲和力与Nurr1 LBD结合,并且在荧光素酶报告基因测定中活化Nurr1。10.25的类似物正在靶基因转录测定中进行测试。

[0817] 验证本发明(关于帕金森氏病)的持续步骤包含:(1)对配体对其它细胞(例如,SH-SY5Y、MND9细胞、急性分离多巴胺能神经元)的Nurr1靶基因转录的作用进行定量;(2)对配体对PD模型中存活分离细胞的作用(例如,鱼藤酮-和6-羟基多巴胺处理的细胞)进行定量;(3)在帕金森氏病小鼠模型中对配体作用进行定量,包含血脑屏障通透性;以及(4)根据需要开发具有改进的PK/PD性质和亲和力的另外的类似物。

[0818] 实例2:开发使Nurr1特定构象稳定的化合物

[0819] 对Nurr1药物的努力基本上没有成功,因为对受体结构和调节的理解存在重大差距。具体地,在超过14年前发表的唯一报告的受体晶体结构(apo Nurr1)示出,规范的NR配

体结合口袋被庞大的氨基酸侧链占据 (33)。Nurr1的内源性配体尚未报告,这进一步限制了对此受体如何被调节的理解。科学和专利文献中描述了少量Nurr1的合成配体,并且报告在体内上调Nurr1靶基因的转录和蛋白质水平;提供一定程度的神经保护;并且改善小鼠模型的行为缺陷 (7, 20, 38, 39-42)。然而,几乎没有这些“Nurr1激动剂”中的任何一种会直接活化受体的证据,最近在抗疟药阿莫地喹方面的研究可能除外 (20)。间接靶向Nurr1:RXR异源二聚体中RXR的药物Nurr1的努力产生了一些有趣但又相互矛盾的作用,并且RXR激动剂增强Nurr1靶基因表达的确切作用机制尚不清楚 (41, 43, 44)。例如,Perlmann示出,Nurr1自身的转录活性在与RXR形成复合物时降低 (45)。在任何情况下,靶向Nurr1:RXR异源二聚体的策略并不排除旨在直接活化Nurr1的方法。此外,解决这两种策略是否会展现出协同作用也很受关注。在此背景下,利用称为二硫键捕获(或束缚)的正交筛选技术组合生物物理和结构测定来鉴定具有明确结合位点的Nurr1配体。

[0820] Nurr1中有五个半胱氨酸残基,但其中只有三个在二硫化物捕获筛选中形成加合物。具体地,约50种化合物与Cys566反应,五种与Cys475反应(与LBD中的Cys566相邻),并且10种与Cys534(在LBD表面上)反应。基于这些数据,预计修饰的主要位点将是LBD内的Cys566。

[0821] 二硫键连接的配体使Nurr1的不同构象稳定的晶体学证据。解析了与Nurr1共价连接的两个筛选命中 (10.25和19.49) 的晶体结构。虽然这两种配体都使头对尾Nurr1同源二聚体稳定,但整体结构显著不同。10.25同源二聚体与Nur77 (NR4A核受体亚家族 (NR) 的结构相关成员) 的同源二聚体类似,但19.49同源二聚体表示先前在NR中未见的新构象 (46, 47)。每个二聚体的PISA评分 (48, 49) (对于10.25为1.0、对于19.49为0.93) 指示两个二聚体都表示蛋白质的生物学相关组装,而不是晶体堆积力的反映。值得注意的是,这两种结构都排除了Nurr1:RXR异源二聚体的形成(假设相互作用表面与观察到的其它RXR异源二聚体类似)。与配体结合结构域 (LBD) 连接的NR DNA结合结构域 (DBD) (以及其它DNA相关因素) 的空间排列决定了NR复合物识别哪些DNA序列。具体地,NR通过识别两个DNA半位点的朝向和间距来区分结合位点 (DNA响应元件),以指导序列特异性基因活性 (50)。与DNA复合的两种不同RXR:NR异源二聚体的全长结构强调了这种关系 (51, 52)。从结构推断DBD之间的相对距离,通过测量N末端之间的距离,这两个Nurr1同源二聚体识别不同的DNA响应元件。

[0822] 内源性Nurr1配体的鉴定。多巴胺在产生它的神经元内被分解,产生氧自由基和其它潜在的破坏性分子 (53)。反应性代谢物包含5,6-二羟基吲哚 (DHI),一种自发氧化为活性醌的化合物,所述醌低聚形成功能未知的聚合物(神经黑色素)。这种聚合物解释了正常成人CNS中黑质纹状体神经元的黑色外观 (54, 55)。多巴胺也是应激和成瘾的核心参与者 (3)。明显的是,需要在CNS中严格调节多巴胺水平。Nurr1控制多巴胺合成所需的所有基因,但由于受体缺乏规范的NR配体结合口袋和经典的NR共调节剂结合表面,因此对其调节知之甚少 (33)。假设Nurr1可能受多巴胺本身或其代谢物之一的调节,并且使用生物物理和结构技术的组合研究了这种可能性。这些数据表明DHI与Nurr1结合,与Cys566形成可逆的共价加合物。具体地,使用差示扫描荧光法 (DSF),发现DHI (但不是多巴胺或其它代谢物) 使Nurr1 LBD稳定,将熔化温度增加了一度。使用表面等离子体共振,观察到DHI通过5 μ M的 K_d 与Nurr1结合,并且解离速率非常慢。此外,解析了与Nurr1共价结合的DHI的x射线结构。正如在apo结构中一样,蛋白质结晶为单体。Helix 12的位置相对于apo结构的位移约1 Å表明相互作

用具有生理作用;Helix 12是经典的NR功能的关键调节剂。所述结构示出可能作为吡啶醌(DHIQ)反应的DHI与Cys566形成共价加合物。最后,示出DHI在细胞测定中是活跃的,在经典的报告基因测定中刺激Nurr1活性并且驱动活斑马鱼中Nurr1靶基因的转录。DHI在急性暴露后(6小时,数据未示出)驱动VMAT(包装囊泡中的多巴胺)的表达,并且在长时间暴露(24小时)后驱动TH(产生更多的多巴胺)。鉴定DHI的稳定类似物将能够对这种有趣的生物学进行更详细的研究。

[0823] Nurr1作为单体、同源二聚体或异源二聚体通过类视黄醇X受体(RXR α)与DNA结合(11,56-61)。基于NR领域的广泛先例(37,50),假设单体、同源二聚体和异源二聚体Nurr1复合物将调节Nurr1靶基因的离散子集。核受体与特定DNA序列(响应元件)结合,所述特定DNA序列由其连接的DNA结合结构域(DBD)之间的空间关系决定,或者在单体的情况下与半序列(“半位点”)结合。Nurr1药理探针的缺失排除了阐明其已知构象中的每个已知构象所调节的特定生物学功能和靶基因。基于初步数据,以下目标旨在开发直接与Nurr1结合的配体,以特异性调节作为多巴胺能神经元发育和维持基础的靶基因转录。

[0824] 确定配体对Nurr1靶基因转录的作用。专注于开发可以用于在细胞内增强Nurr1的特定构象状态的共价Nurr1配体,并且然后使用这些探针来鉴定与每个构象状态相关的基因靶标。具体地,已经合成了筛选命中的类似物,其中二硫化物亲电试剂被适合细胞内研究的亲电试剂取代,并且然后对这些探针在细胞测定中的作用进行定量。值得注意的是,一些Nurr1靶基因具有明确的串联NuRE结合元件,表明Nurr1同源二聚体将增加转录——但哪一个?鉴定了增强两种截然不同的Nurr1同源二聚体构象的配体。

[0825] 实例3:实验细节

[0826] 微量热泳(MST)测定。使用Nanotemper Monolith NT.115在25°C的温度下收集数据。每个实验中使用的MST缓冲液是25mM HEPES(西格玛-奥德里奇公司(Sigma Aldrich))、pH 7.4、150mM NaCl(阿法埃莎公司(Alfa Aesar))和0.02% Pluronic(西格玛-奥德里奇公司)。所有样品都使用蛋白质LoBind管或深孔板(艾本德(Eppendorf))制备。根据试剂盒的方案(Nanotemper),His标记的Nurr1用RED-tris-NTA染料(NT-647)标记。每种配体的稀释从DMSO中10mM的DMSO储备液开始进行。将DMSO中的分析物溶液添加到MST缓冲液的等分试样中以产生4%的DMSO浓度。

[0827] 进行了两种类型的实验:终点和结合亲和力测定。对于终点测定,将等量的配体溶液和标记的Nurr1混合以产生最终浓度:MST缓冲液中50nM Nurr1、25nM RED-tris-NTA染料、2% DMSO和25 μ M、50 μ M或100 μ M所需配体。使用最终浓度:MST缓冲液中50nM Nurr1、25nM RED-tris-NTA染料和2% DMSO制备阴性对照。温育5分钟后,将样品装入Monolith NT.115优质毛细管(Nanotemper)。

[0828] 对于结合亲和力测定,从MST缓冲液中的200 μ M配体、4% DMSO的等分试样开始,制备了1:1稀释度的滴定系列。这些稀释是用MST缓冲液中4% DMSO进行的,总共稀释了16次。在滴定系列的每个稀释液中添加等量的标记Nurr1。温育20分钟后,将样品装入Monolith NT.115优质毛细管(Nanotemper)。

[0829] 所有样品的Monolith NT.115设置为40%激发功率和40% MST功率。记录初始荧光,持续3秒,并且记录热泳荧光响应,持续20秒。MO.Screening分析软件(Nanotemper)用于将荧光响应信号归一化为样品的初始荧光。通过此数据,Nurr1与配体结合的分分数与配体浓

度的图。然后使用此图使用以下等式确定解离常数 (K_d)。

[0830] 表面等离子体共振测定。使用Biacore T200 (GE) 仪器以30微升/分钟的流量和25 °C的温度收集数据。运行缓冲液为25mM HEPES、pH 7.4、150mM NaCl、0.05%表面活性剂 Tween 20和2% DMSO。生物素化的Nurr1 LBD固定在传感器芯片SA (通用医疗生命科学公司 (GE Healthcare Life Sciences); 产品编号29104992) 或6000-7000RU处或CAP芯片 (通用医疗生命科学公司; 产品编号28920234) 1500-2000RU处。数据收集以动力学滴定模式进行。从DMSO储备液 (10mM) 开始进行分析物稀释。将溶解于DMSO中的分析物添加到不含DMSO的1.02x运行缓冲液中以产生2%的最终DMSO浓度。当使用CAP芯片时, 使用6M胍HCl+0.25M NaOH再生溶液在每个滴定曲线之间进行表面再生, 然后重新固定Nurr1 (如制造商的再生方案中所描述的)。数据处理包含双重参考 (即, 使用给定注射适当接触时间的缓冲液注射减去参考流动池和缓冲液)。使用1.8-2.3% DMSO范围内的标准曲线进行溶剂校正。

[0831] 荧光素酶报告基因测定。pBIND-Nurr1是通过将Nurr1 LBD (人Nurr1的a.a.328-598) 克隆到pBIND载体 (普洛麦格 (Promega) E2440) 中生成的。pBIND载体还包含在SV40启动子控制下的海肾荧光素酶基因, 其可以用于归一化转染效率。萤火虫荧光素酶报告基因 pG5-Luc载体 (普洛麦格E2440) 在荧光素酶基因上游含有GAL4 UAS (上游活化序列) 的5个重复序列。SK-N-BE (2) C细胞 (ATCC CRL-2268) 通过FuGENE HD (普洛麦格, E2311) 在96孔板中用pBIND-Nurr1和pG5-Luc瞬时转染, 其中接种密度为200,000个细胞/毫升。转染后24小时, 将细胞与指定浓度的Nurr1激动剂一起温育。18小时后, 通过双荧光素酶报告基因测定系统 (普洛麦格E1960) 测量萤火虫和海肾荧光素酶的发光。

[0832] MN9D测定。MN9Dtet-on细胞用10 μ M的每种化合物或DMSO (载体对照) 处理6到24小时。使用Quick-RNA miniprep Plus (齐莫研究公司 (ZYMO Research), 目录号: R1058) 分离总RNA, 并且然后使用高容量cDNA逆转录试剂盒 (应用生物系统公司 (Applied Biosystems), 目录号: 4368814) 进行逆转录。SYBR Green定量实时PCR分析使用CFX96实时系统 (伯乐公司 (BioRad)) 进行。以下引物对用于qPCR: Nurr1; 5'-CAACTACAGCACAGGCTACGA-3' (SEQ ID NO:5) 和5'-GCATCTGAATGTCTTCTACCTTAATG-3' (SEQ ID NO:6)、Pitx3; 5'-GCAACTGGCCGCCCAAGG-3' (SEQ ID NO:7) 和5'-AGGCCCCACGTTGACCGA-3' (SEQ ID NO:8)、VMAT2; 5'-GAAGTCCACCTGCTAAGGAAGAA-3' (SEQ ID NO:9) 和5'-TCACTGGAGACACATGTACACAG-3' (SEQ ID NO:10)、TH; 5'-TCCAACCTTTCCTGGCCCAG-3' (SEQ ID NO:11) 和5'-GCATGAAGGGCAGGAGGAAT-3' (SEQ ID NO:12)、HPRT; 5'-TGGGAGGCCATCACATTGT-3' (SEQ ID NO:13) 和5'-AATCCAGCAGGTCAGCAAAGA-3' (SEQ ID NO:14)。将基因表达水平相对于管家基因 (HPRT) 表达水平归一化。

[0833] 一般信息: 用旋转蒸发器在真空中进行所有蒸发。在室温下真空干燥 (1-5mmHg) 分析样品。在硅胶板上执行薄层色谱法 (TLC), 通过UV光 (214nm和254nm) 使斑点可视化。使用硅胶 (200-300目) 进行通过柱色谱法和快速色谱法进行的纯化。按体积将溶剂体系报告为混合物。在布鲁克 (Bruker) 400 (400MHz) 分光仪上记录所有NMR光谱。以氘代溶剂作为内标, 以ppm的 δ 值报告¹H化学位移。数据报告如下: 化学位移, 多重性 (s=单重态, d=双重态, t=三重态, q=四重态, br=宽, m=多重态), 耦合常数 (Hz), 积分。在安捷伦 (Agilent) 1200系列6110或6120质谱仪上用电喷雾电离获得LCMS光谱, 并且除非另有说明外, 一般LCMS条件如下: 沃特世X型桥 (Waters X Bridge) C18柱 (50mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3.5 μ m); 流量: 2.0毫升/分钟,

柱温:40°C。

[0834] 除非另有说明,所有化学反应都类似地“处理”,并且然后如下纯化:将合并的有机萃取物经无水 MgSO_4 干燥,过滤减压浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0835] 从对应的苯氧基乙酸、羧酸和酯合成酰肼的一般程序。将苯氧基乙酸(1mmol)和水合肼(5mmol)于EtOH中的溶液回流18-24小时。在减压下去除溶剂,并且将粗产物用 CH_2Cl_2 或EtOAc萃取。

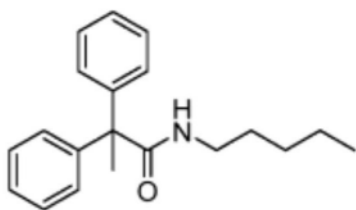
[0836] 从对应的硼酸和卤代吡唑合成芳基吡唑的一般程序。将市售杂芳基硼酸(1.1当量)、 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (0.010当量)和 PCy_{3n} (0.024当量)的溶液添加到空气中配备有搅拌棒的施兰克(Schlenk)烧瓶中。将烧瓶抽真空并且用氩气重新填充五次。通过注射器添加二噁烷、(杂)芳基卤化物(1.0当量;如果卤化物是固体,则在抽真空/再填充循环之前添加所述卤化物)和 K_3PO_4 水溶液(1.27M,1.70当量)。将施兰克烧瓶密封并且在100°C下在油浴中通过剧烈搅拌加热18小时。然后将混合物通过硅胶垫过滤(用EtOAc洗涤),将滤液在减压下浓缩,并且将水性残余物用EtOAc萃取三次。

[0837] 从胺(肼、吡唑)合成丙烯酰胺类似物的一般程序。向胺(1.0当量)于无水EtOAc中的冰冷溶液中添加 Et_3N (1.5当量),然后添加丙烯酰氯(1.2当量)。将所得混合物温热到环境温度并且搅拌约2小时。胺完全消耗时,用水稀释反应混合物,然后用EtOAc萃取。

[0838] 从胺(肼、吡唑)合成磺酰胺类似物的一般程序。向胺(1.0当量)和DMAP(0.1当量)于 CH_2Cl_2 的溶液中添加 Et_3N (3.0当量)。将混合物在氩气下搅拌若干分钟直至材料溶解,并且然后冷却到0°C。接着,在若干分钟内逐滴添加2-氯乙磺酰氯(1.4当量)。胺完全消耗时,用水稀释反应混合物,然后用 CH_2Cl_2 萃取。

[0839] 从胺(肼、吡唑)合成烷基氯类似物的一般程序。向胺(1.0当量)于无水 CH_2Cl_2 中的冰冷溶液中添加 Et_3N (1.5当量),然后添加丙烯酰氯(1.2当量)。将混合物温热到环境温度并且搅拌2小时。胺完全消耗时,用水稀释反应混合物,然后用 CH_2Cl_2 萃取。

[0840] SU20666-0001



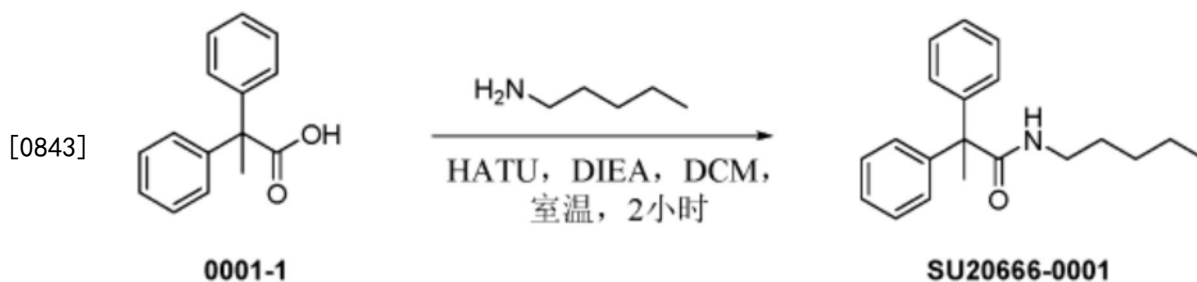
[0841]

化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$

分子量: 295.42

SU20666-0001

[0842] SU20666-0001的途径



[0844] N-苯基-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0001) 的合成。

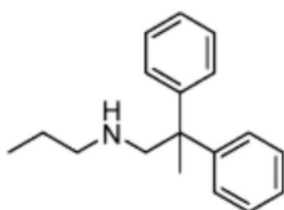
[0845] 向0001-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加戊烷-1-胺 (92mg, 1.06mmol)、DIEA (342mg, 2.66mmol) 和HATU (504mg, 1.33mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0001 (80mg, 产率: 31%)。

[0846] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.220分钟; MS计算值: 295.2; MS实测值: 296.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0847] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=11.484分钟。

[0848] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.83 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.12-1.25 (4H, m), 1.37-1.41 (2H, m), 1.84 (3H, s), 3.07 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.15-7.17 (4H, m), 7.21-7.32 (7H, m)。

[0849] SU20666-0002

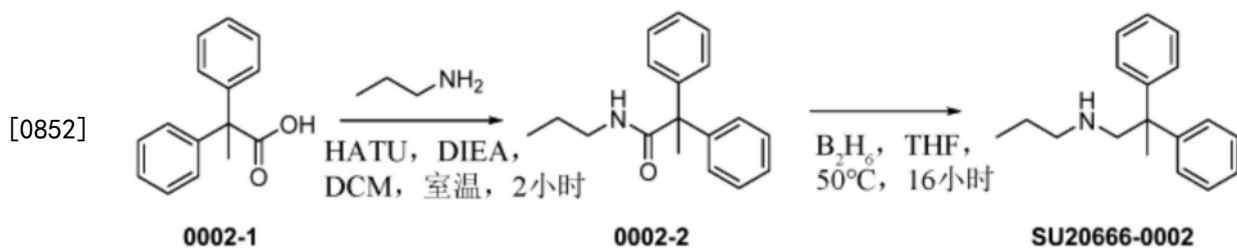


[0850]

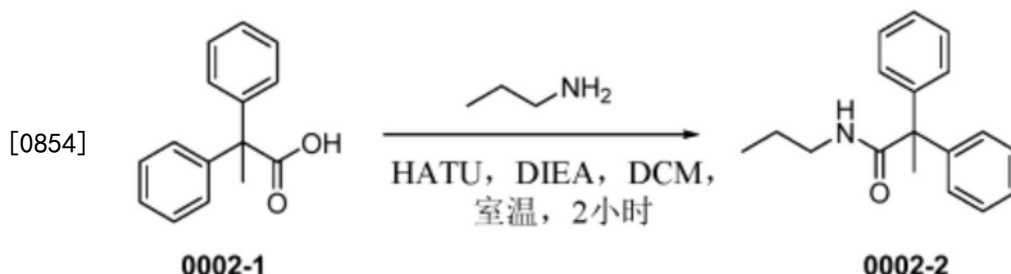
化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$
分子量: 253.38

SU20666-0002

[0851] SU20666-0002的途径

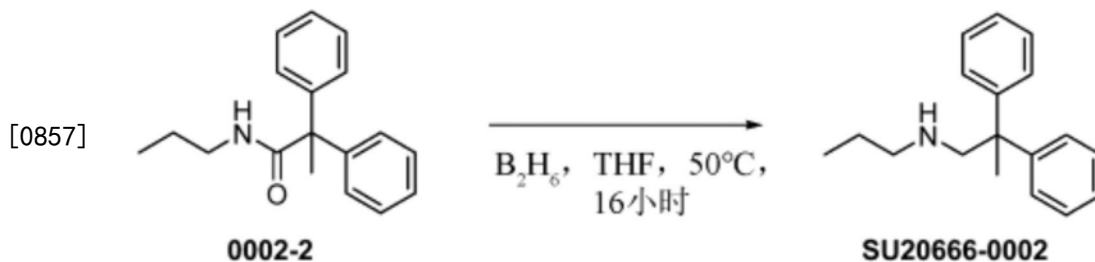


[0853] 2,2-二苯基-N-丙基丙酰胺 (SU20666-0002-2) 的合成。



[0855] 向0002-1 (500mg, 2.2mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加丙-1-胺 (157mg, 2.6mmol)、DIEA (851mg, 6.6mmol) 和HATU (1250mg, 3.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0002-2 (415mg, 产率: 70%)。

[0856] 2,2-二苯基-N-丙基丙酰胺 (SU20666-0002) 的合成。



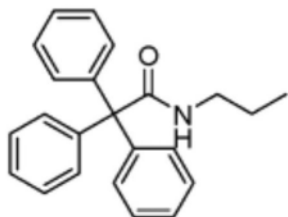
[0858] 向0002-2 (200mg, 0.75mmol) 于THF (10ml) 的搅拌溶液中添加硼烷-四氢呋喃 (1.0N, 4.5mL, 4.5mmol)。将所得反应混合物加热到50°C并搅拌16小时。然后添加HCl (1.0N, 3mL) 并且在室温下搅拌1小时, 将水相中和并且然后用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0002 (15mg, 产率: 7.9%)。

[0859] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 95.01%, 保留时间=2.786分钟; MS计算值: 253.2; MS实测值: 254.3 [M+H]⁺。

[0860] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.17%, 保留时间=11.992分钟。

[0861] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.39-1.42 (3H, m), 1.74 (3H, s), 2.54 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 7.16-7.22 (6H, m), 7.27-7.30 (4H, m)。

[0862] SU20666-0003



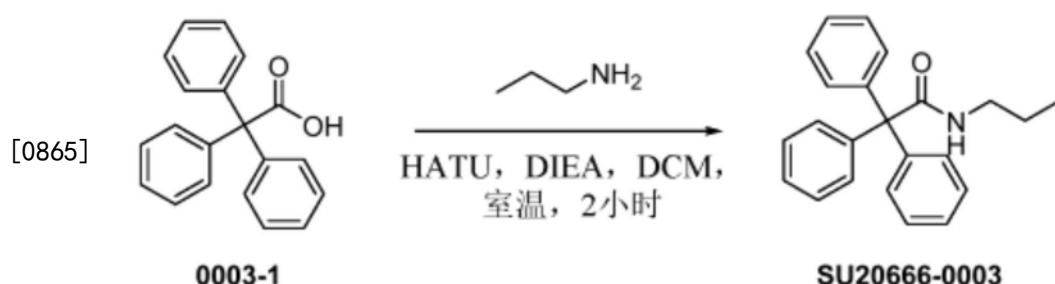
[0863]

化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$

分子量: 329.43

SU20666-0003

[0864] SU20666-0003的途径



[0866] 2,2,2-三苯基-N-丙基乙酰胺 (SU20666-0003) 的合成。

[0867] 向0003-1 (200mg, 0.7mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加丙-1-胺 (49mg, 0.83mmol)、DIEA (271mg, 2.1mmol) 和HATU (400mg, 1.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0003 (160mg, 产率: 70%)。

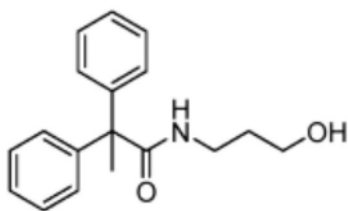
[0868] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.245分钟; MS计算值: 329.2; MS实测值: 330.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

[0869] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=11.587分钟。

[0870] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.71 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.34-1.40 (2H, m), 3.08 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.19-7.31 (15H, m)。

[0871] SU20666-0004

[0872]

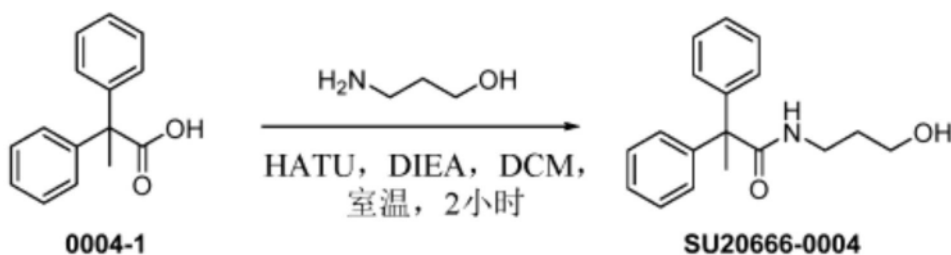


化学式: $C_{18}H_{21}NO_2$
分子量: 283.36

SU20666-0004

[0873] SU20666-0004的途径

[0874]



[0875] N-(3-羟丙基)-2,2-二苯基丙酰胺(SU20666-0004)的合成。

[0876] 向0004-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加3-氨基丙-1-醇 (80mg, 1.1mmol)、DIEA (342mg, 2.7mmol) 和HATU (504mg, 1.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈无色油的期望产物SU20666-0004 (110mg, 产率: 44%)。

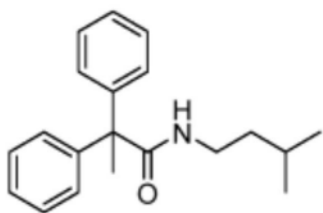
[0877] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.656分钟; MS计算值: 283.2; MS实测值: 284.3 [M+H] $^{+}$ 。

[0878] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.327分钟。

[0879] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.51-1.58 (2H, m), 1.84 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=6.8Hz), 3.35-3.37 (2H, m), 4.38 (1H, t, J=4.8Hz), 7.15-7.17 (4H, m), 7.21-7.32 (7H, m)。

[0880] SU20666-0005

[0881]

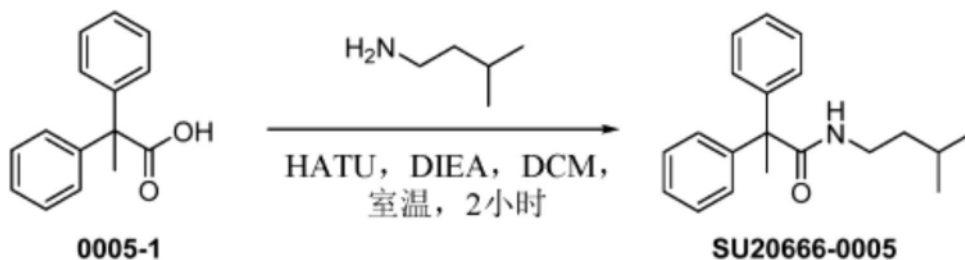


化学式: $C_{20}H_{25}NO$
分子量: 295.42

SU20666-0005

[0882] SU20666-0005的途径

[0883]



[0884] N-异戊基-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0005) 的合成。

[0885] 向0005-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加3-甲基丁-1-胺 (92mg, 1.1mmol)、DIEA (342mg, 2.7mmol) 和HATU (504mg, 1.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈无色油的期望产物SU20666-0005 (150mg, 产率: 57%)。

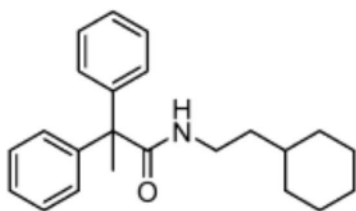
[0886] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.208分钟; MS计算值: 295.2; MS实测值: 296.3 [$M+H$] $^{+}$ 。

[0887] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=11.413分钟。

[0888] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.83 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.43-1.50 (1H, m), 1.84 (3H, s), 3.10 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 7.14-7.16 (4H, m), 7.21-7.31 (7H, m)。

[0889] SU20666-0006

[0890]

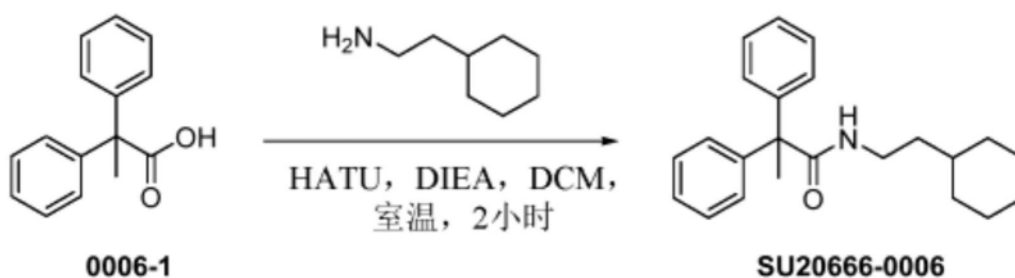
化学式: $C_{23}H_{29}NO$

分子量: 335.48

SU20666-0006

[0891] SU20666-0006的途径

[0892]



[0893] N-(2-环己基乙基)-2,2-二苯基丙酰胺(SU20666-0006)的合成。

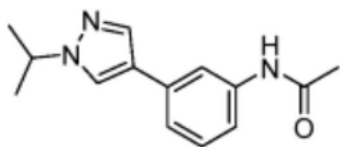
[0894] 向0006-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (10ml) 的搅拌溶液中添加2-环己基乙胺 (174mg, 1.1mmol)、DIEA (342mg, 2.7mmol) 和HATU (504mg, 1.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0006 (118mg, 产率: 40%)。

[0895] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.91%, 保留时间=2.406分钟; MS计算值: 335.2; MS实测值: 336.3 [$M+H$] $^{+}$ 。

[0896] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 94.40%, 保留时间=12.424分钟。

[0897] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.77-0.85 (2H, m), 1.06-1.15 (2H, m), 1.28 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 1.61-1.63 (5H, m), 1.83 (3H, s), 3.11 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 7.15-7.17 (4H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.28-7.32 (4H, m)。

[0898] SU20666-0015

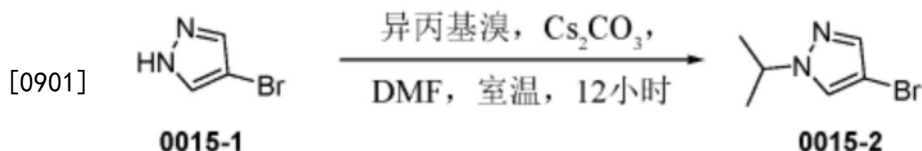


[0899]

化学式: $C_{14}H_{17}N_3O$
分子量: 243.30

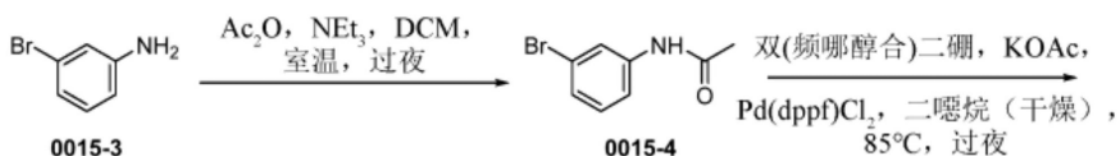
SU20666-0015

[0900] 0015-2的途径

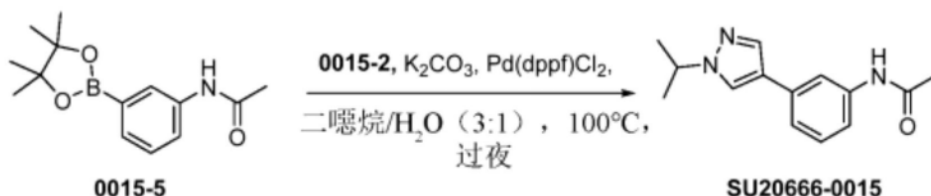


[0902] 向0015-1 (1.0g, 6.8mmol) 于DMF (20ml) 中的搅拌溶液中添加异丙基溴 (878mg, 7.2mmol)、 Cs_2CO_3 (3.3g, 10.2mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C.进一步纯化以产生呈无色油的期望产物0015-2 (1.1g, 产率: 85%)。

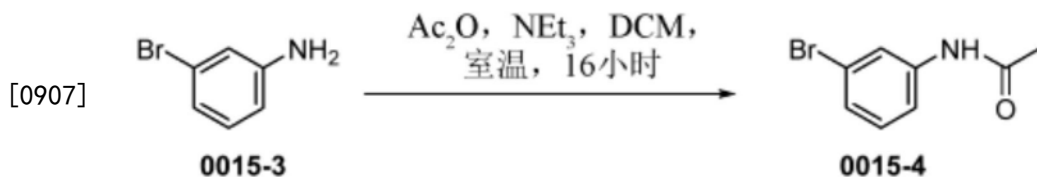
[0903] SU20666-0015的途径



[0904]

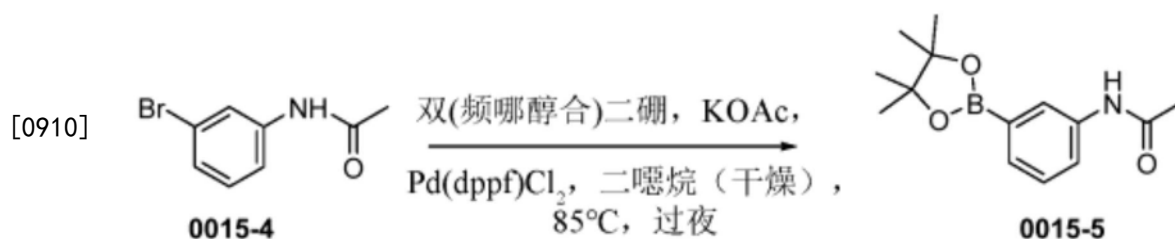


[0905] N-(3-溴苯基)乙酰胺 (0015-4) 的合成。



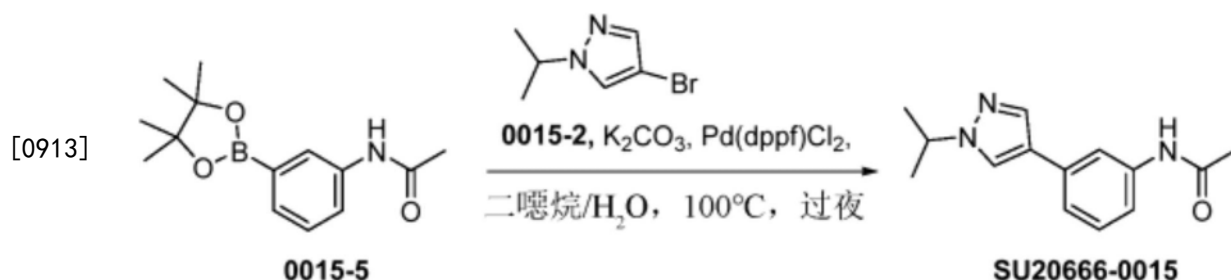
[0908] 向0015-3 (16.0g, 93.6mmol) 于DCM (200ml) 中的搅拌溶液中添加TEA (11.5g, 112mmol) 和 Ac_2O (11.5g, 112mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0015-4 (10g, 产率: 53%)。

[0909] N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)乙酰胺 (0015-5) 的合成。



[0911] 向化合物3-溴-5-氯-1,2,4-噁二唑 (0015-4, 10.3g, 48.4mmol) 于二噁烷 (200mL) 中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (18.4g, 72.5mmol)、K₂OAc (14.2g, 145.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.7g, 2.42mmol)。将所得反应混合物加热到85°C, 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0015-5 (5.0g, 产率: 40%)。

[0912] N-(3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0015) 的合成。



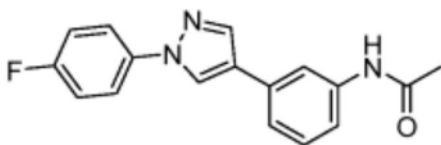
[0914] 向化合物0015-5 (206mg, 1.1mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 0015-2 (226mg, 1.2mmol)、K₂CO₃ (451mg, 3.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73mg, 0.10mmol)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0015 (100mg, 产率: 38%)。

[0915] LC-MS (LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (30mm × 4.6mm × 2.7μm); 柱温: 40°C; 流量: 3.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (0.8分钟), 然后在此条件下持续0.4分钟, 最终在0.01分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05%]), 纯度: 100%, 保留时间=0.562分钟; MS计算值: 243.1; MS实测值: 244.3[M+H]⁺。

[0916] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 94.40%, 保留时间=7.188分钟。

[0917] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.44 (6H, d, J=6.8Hz), 2.05 (3H, s), 4.48-4.55 (1H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.92 (1H, s)。

[0918] SU20666-0016



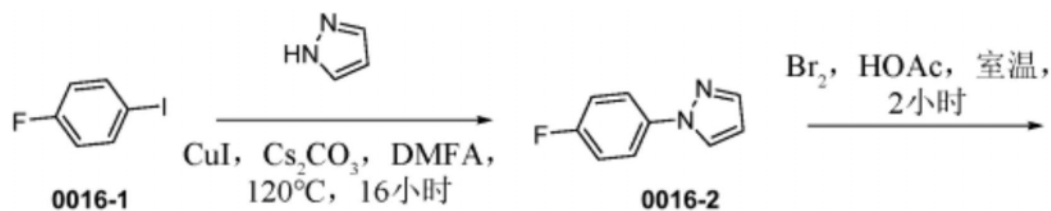
[0919]

化学式: $C_{17}H_{14}FN_3O$

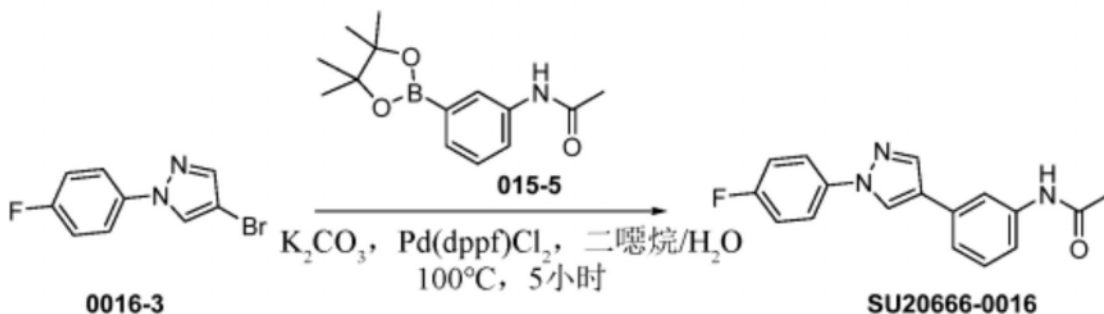
分子量: 295.31

SU20666-0016

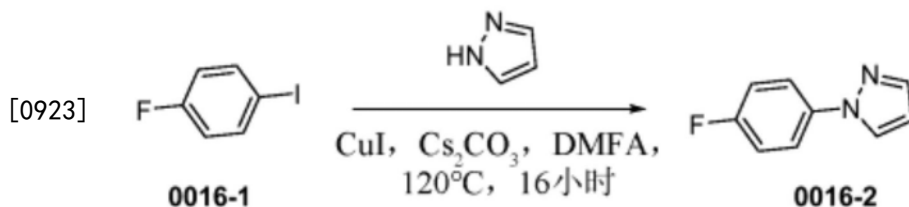
[0920] SU20666-0016的途径



[0921]

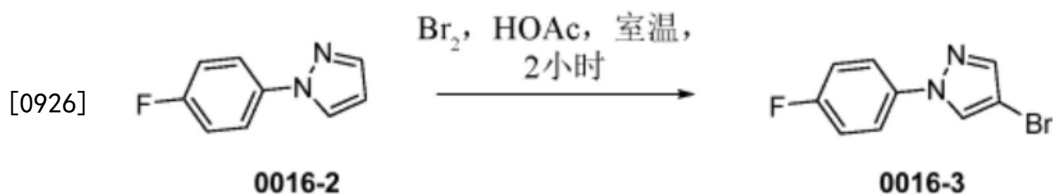


[0922] 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 (0016-2) 的合成。



[0924] 向0016-1 (6.5g, 29mmol) 于DMFA (50ml) 的搅拌溶液中添加1H-吡唑 (2.0g, 29mmol)、 Cs_2CO_3 (11.3g, 35mmol) 和CuI (0.55g, 2.9mmol)。将所得反应混合物加热到120°C, 持续16小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 因此通过C.C. 进一步纯化以产生呈黄色油的期望产物0016-2 (3.6g, 产率: 75%)。

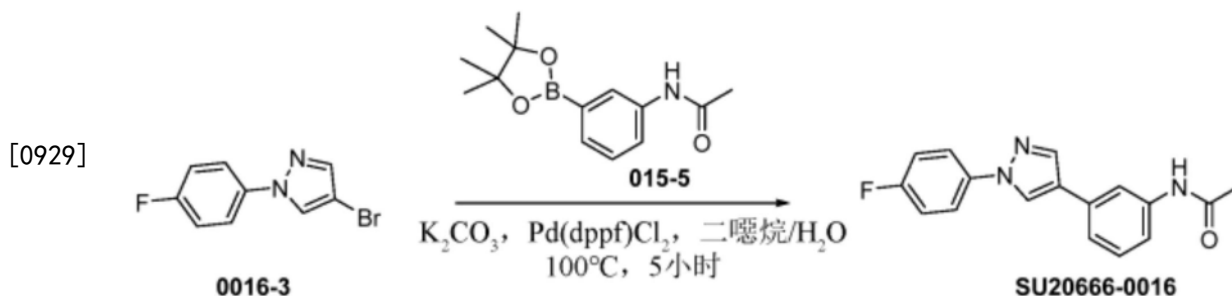
[0925] 4-溴-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑 (0016-3) 的合成。



[0927] 向0016-2 (0.50g, 3.1mmol) 于HOAc (10ml) 的搅拌溶液中缓慢添加 Br_2 (1.0g, 6.2mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0016-3

(0.70g, 产率: 94%)。

[0928] N-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0016) 的合成。



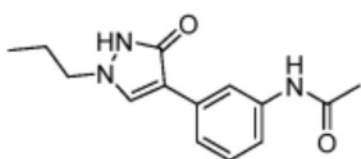
[0930] 向化合物0016-3 (200mg, 0.83mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 015-5 (220mg, 0.83mmol)、K₂CO₃ (140mg, 0.99mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (50mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0016 (60mg, 产率: 25%)。

[0931] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟, 纯度: 100%, 保留时间=1.973分钟; MS计算值: 295.1; MS实测值: 296.2 [M+H]⁺。

[0932] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟, 纯度: 100%, 保留时间=9.391分钟。

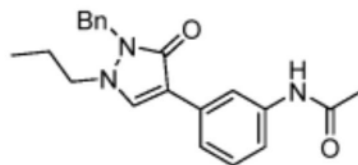
[0933] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, s), 7.31-7.45 (5H, m), 7.85 (1H, s), 7.92-7.96 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

[0934] SU20666-0017和SU20666-0057



化学式: C₁₄H₁₇N₃O₂
分子量: 259.30

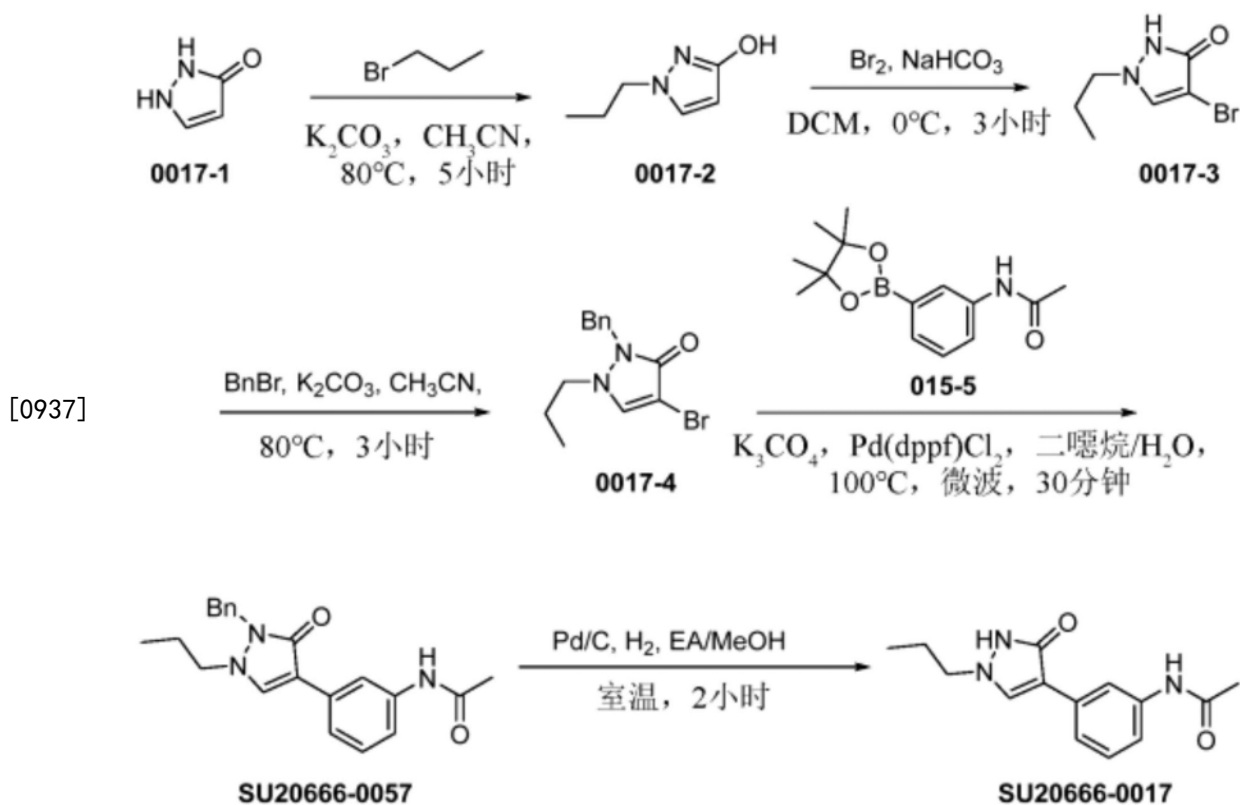
SU20666-0017



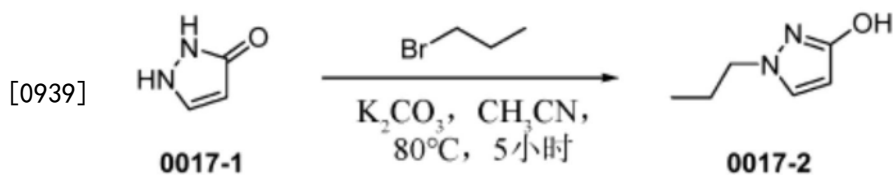
化学式: C₂₁H₂₃N₃O₂
分子量: 349.43

SU20666-0057

[0936] SU20666-0017的途径

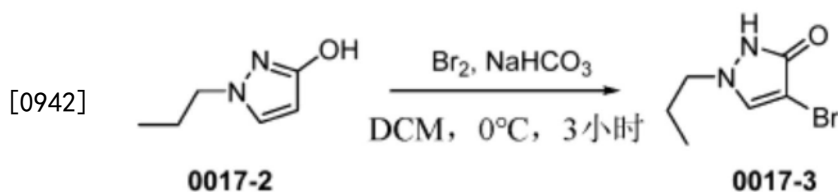


[0938] 1-丙基-1H-吡唑-3-醇 (0017-2) 的合成。



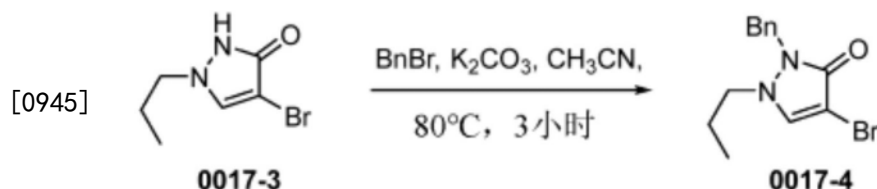
[0940] 向0017-1 (1.5g, 17.9mmol) 于CH₃CN (50ml) 中的搅拌溶液中添加1-溴丙烷 (2.2g, 17.9mmol)、K₂CO₃ (2.7g, 19.6mmol)。将所得反应混合物加热到80°C, 持续5小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 纯化以产生呈黄色固体的期望产物0017-2 (0.40g, 产率: 18%)。

[0941] 4-溴-1-丙基-1H-吡唑-3(2H)-酮 (0017-3) 的合成。



[0943] 向0017-2 (0.30g, 2.4mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中缓慢添加NaHCO₃ (0.24g, 2.8mmol) 和Br₂ (0.42g, 2.6mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌3小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0017-3 (0.40g, 产率: 82%)。

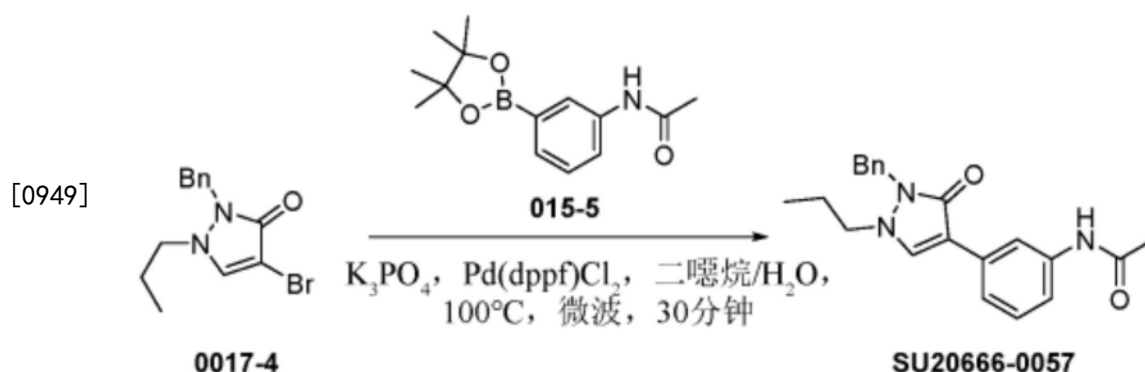
[0944] 2-苄基-4-溴-1-丙基-1H-吡唑-3(2H)-酮 (0017-4) 的合成。



[0946] 向0017-3 (0.30g, 1.46mmol) 于CH₃CN (20ml) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.22g, 1.6mmol)

[0947] 和BnBr (0.28g, 1.6mmol)。将所得反应混合物加热到80°C, 持续3小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0017-4 (0.38g, 产率: 88%)。

[0948] N-(3-(2-苄基-3-氧代基-1-丙基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0057) 的合成。



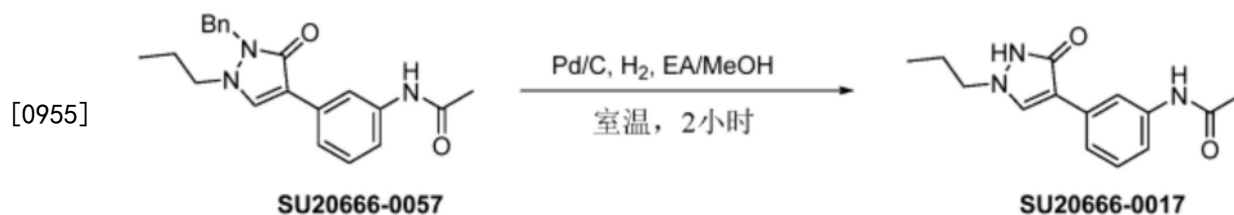
[0950] 向化合物0017-4 (115mg, 0.39mmol) 于二噁烷/水 (5mL/1mL) 中的溶液中添加015-5 (112mg, 0.43mmol)、K₃PO₄ (155mg, 0.58mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且在微波条件下搅拌0.5小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型TLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0057 (30mg, 产率: 22%)。

[0951] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.13%, 保留时间=2.060分钟; MS计算值: 349.2; MS实测值: 350.2[M+H]⁺。

[0952] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 99.13%, 保留时间=10.126分钟。

[0953] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, t, J=7.6Hz), 1.78-1.83 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=6.8Hz), 5.28 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.19-7.36 (6H, m), 7.42-7.44 (3H, m), 7.66 (1H, s)。

[0954] N-(3-(3-氧代基-1-丙基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0017) 的合成。



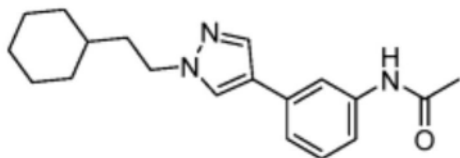
[0956] 向化合物SU20666-0057 (30mg, 0.086mmol) 于EA/甲醇 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (10%, 10mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时并且过滤, 在真空中浓缩滤液以去除溶剂并且通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0017 (5mg, 产率: 23%)。

[0957] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.24%, 保留时间=1.399分钟; MS计算值: 259.1; MS实测值: 260.1 [M+H] $^{+}$ 。

[0958] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.83%, 保留时间=6.745分钟。

[0959] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.84 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73-1.78 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.17-7.21 (1H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.40-7.42 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.78-7.82 (2H, m), 9.86 (1H, s), 10.24 (1H, s)。

[0960] SU20666-0018



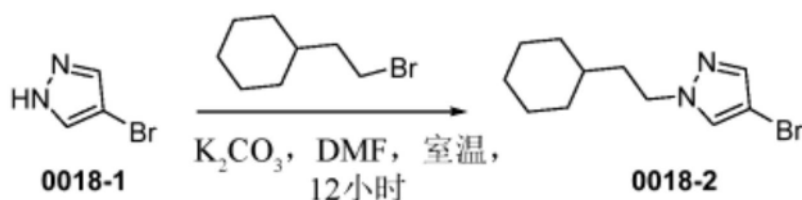
[0961]

化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$

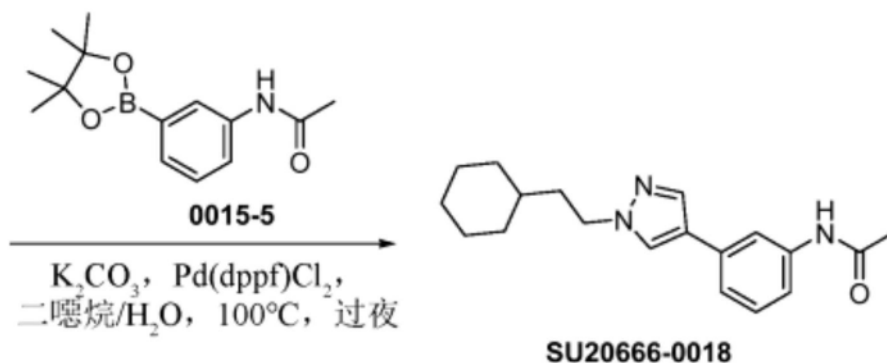
分子量: 311.42

SU20666-0018

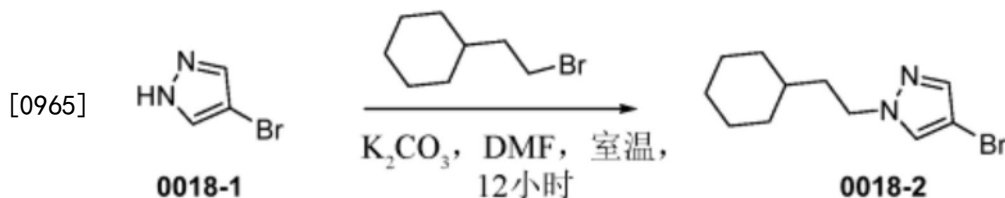
[0962] SU20666-0018的途径



[0963]

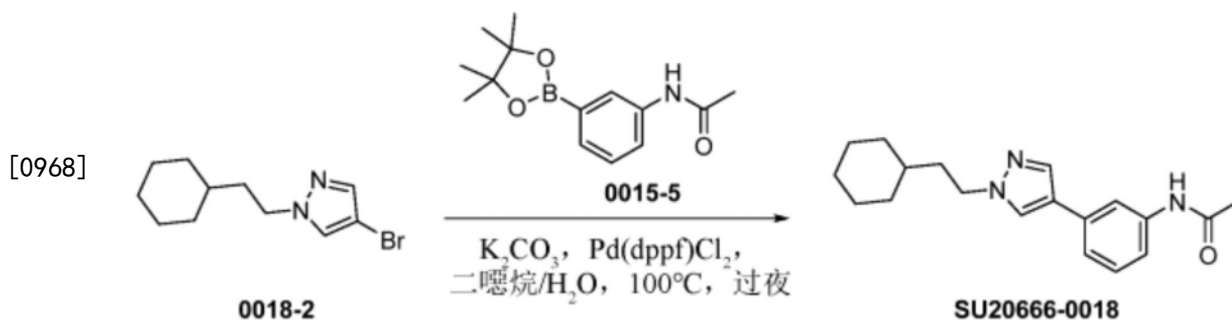


[0964] 4-溴-1-(2-环己基乙基)-1H-吡唑 (0018-2) 的合成。



[0966] 向0018-1 (0.5g, 3.4mmol) 于DMF (10ml) 中的搅拌溶液中添加 (2-溴乙基) 环己烷 (0.78g, 4.1mmol) 和 K_2CO_3 (0.94g, 6.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 纯化以产生呈无色油的期望产物0018-2 (0.80g, 产率: 92%)。

[0967] N-(3-(1-(2-环己基乙基)-1H-吡唑-4-基) 苯基) 乙酰胺 (SU20666-0018) 的合成。



[0969] 向化合物0018-2 (366mg, 1.4mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 0015-5 (300mg, 1.2mmol)、 K_2CO_3 (322mg, 2.3mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (30mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0018 (25mg, 产率: 7%)。

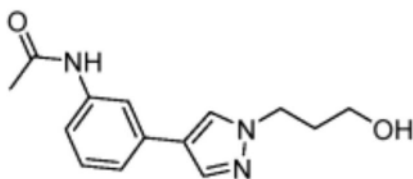
[0970] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变

为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.43%,保留时间=2.462分钟;MS计算值:311.2;MS实测值:312.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0971] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.82%,保留时间=10.172分钟。

[0972] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.93-1.02 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.13-1.31 (4H, m), 1.63-1.82 (7H, m), 2.20 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.19-7.22 (2H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.73-7.75 (2H, m)。

[0973] SU20666-0019

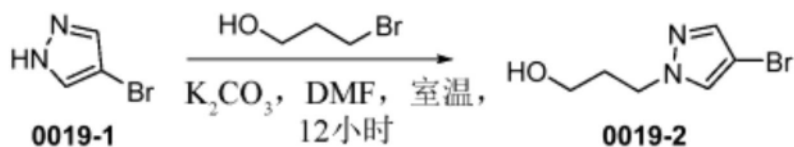


[0974]

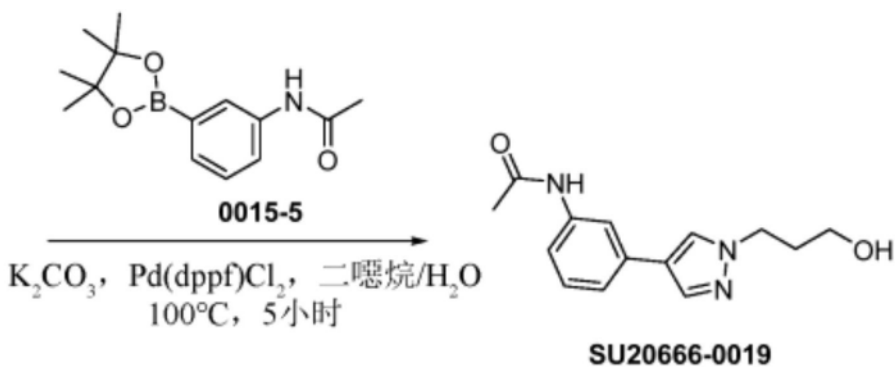
化学式: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$
分子量: 259.30

SU20666-0019

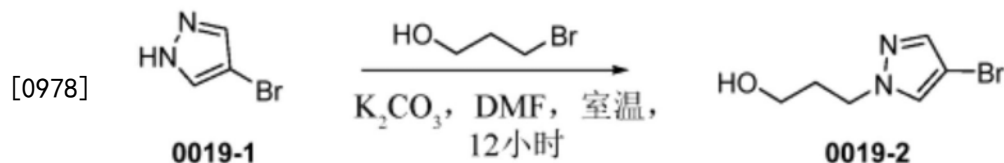
[0975] SU20666-0019的途径



[0976]



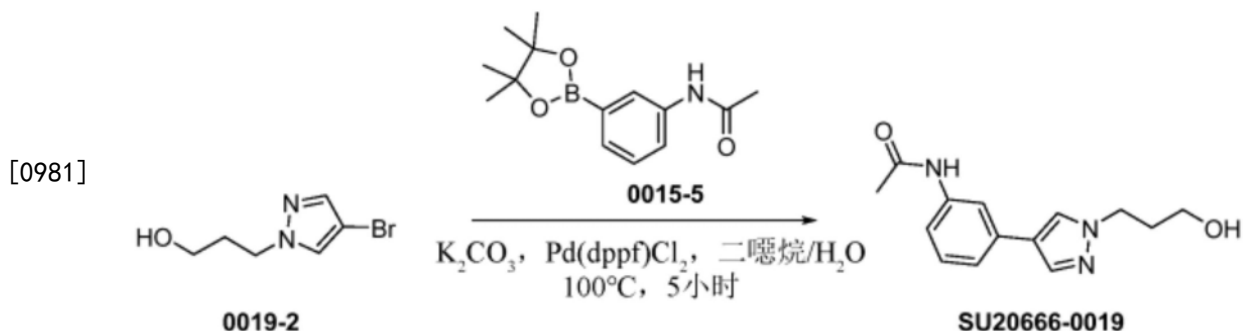
[0977] 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(0019-2)的合成。



[0979] 向0019-1 (2.7g, 18.2mmol) 于DMF (50ml) 中的搅拌溶液中添加3-溴丙烷-1-醇 (2.8g, 20.0mmol) 和 K_2CO_3 (3.8g, 27.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓

缩,通过C.C.纯化以产生呈无色油的期望产物0019-2(1.7g,产率:46%)。

[0980] N-(3-(1-(3-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0019)的合成。



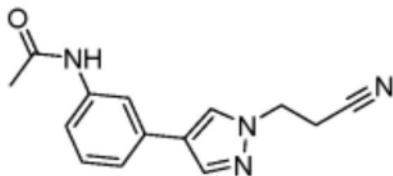
[0982] 向化合物0019-2(240mg, 1.2mmol)于二噁烷/水(10mL/2mL)中的搅拌溶液中添加0015-5(305mg, 1.2mmol)、 K_2CO_3 (484mg, 3.5mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (80mg)。将所得反应混合物加热到100°C,并且搅拌5小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0019(49mg,产率:16%)。

[0983] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.43%,保留时间=1.389分钟;MS计算值:259.1;MS实测值:260.2[M+H]⁺。

[0984] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.82%,保留时间=6.418分钟。

[0985] ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.92-1.97(2H, m), 2.05(3H, s), 3.40-3.42(2H, m), 4.18(2H, t, J=6.8Hz), 4.62(1H, t, J=5.2Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.38(1H, d, J=7.2Hz), 7.74-7.76(2H, m), 8.07(1H, s), 9.93(1H, s)。

[0986] SU20666-0020

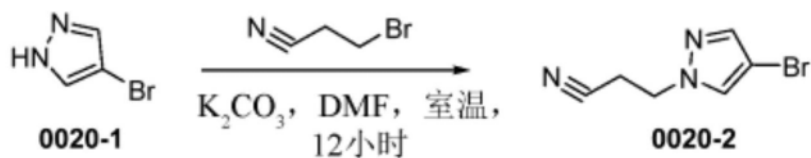


[0987]

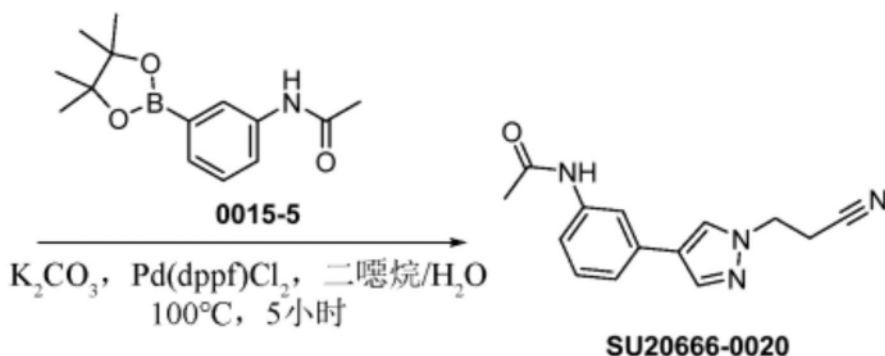
化学式: $C_{14}H_{14}N_4O$
分子量: 254.29

SU20666-0020

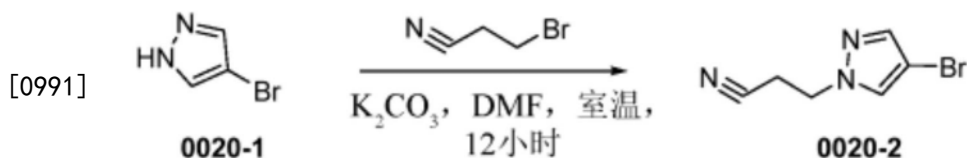
[0988] SU20666-0020的途径



[0989]

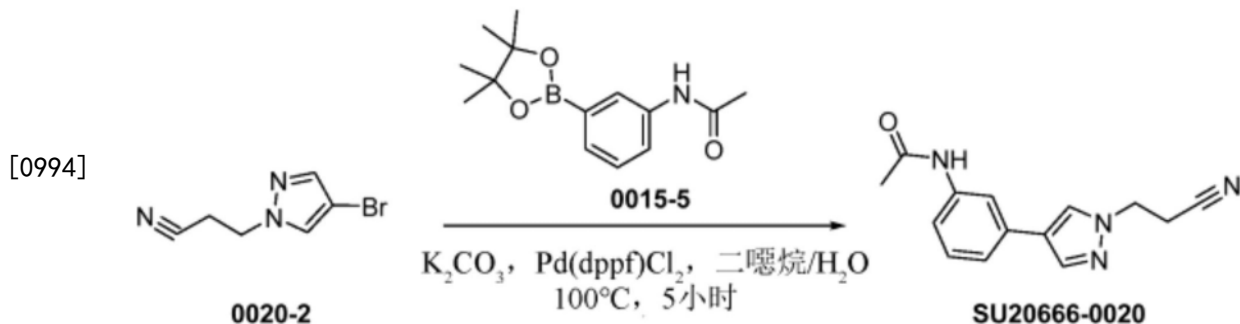


[0990] 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙腈(0020-2)的合成。



[0992] 向0020-1 (1.5g, 10.2mmol) 于DMF (20ml) 中的搅拌溶液中添加3-溴丙腈 (1.6g, 12.2mmol) 和 K_2CO_3 (2.8g, 20.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0020-2 (1.9g, 产率: 92%)。

[0993] N-(3-(1-(2-氰乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0020) 的合成。



[0995] 向化合物0020-2 (200mg, 1.0mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加0015-5 (260mg, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (210mg, 1.5mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (50mg)。将所得反应混合物加热到 100°C , 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0020 (20mg, 产率: 8%)。

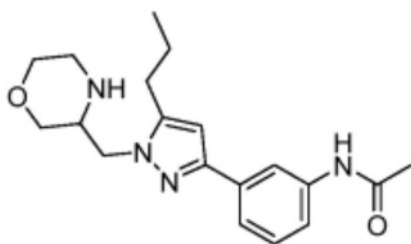
[0996] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟, 纯度: 98.81%, 保留时间=1.382分钟; MS计算值: 254.1; MS实测值: 255.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0997] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40°C ;

流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度:93.00%, 保留时间=6.633分钟。

[0998] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.05 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.22-7.30 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.17 (1H, s), 9.94 (1H, s)。

[0999] SU20666-0021

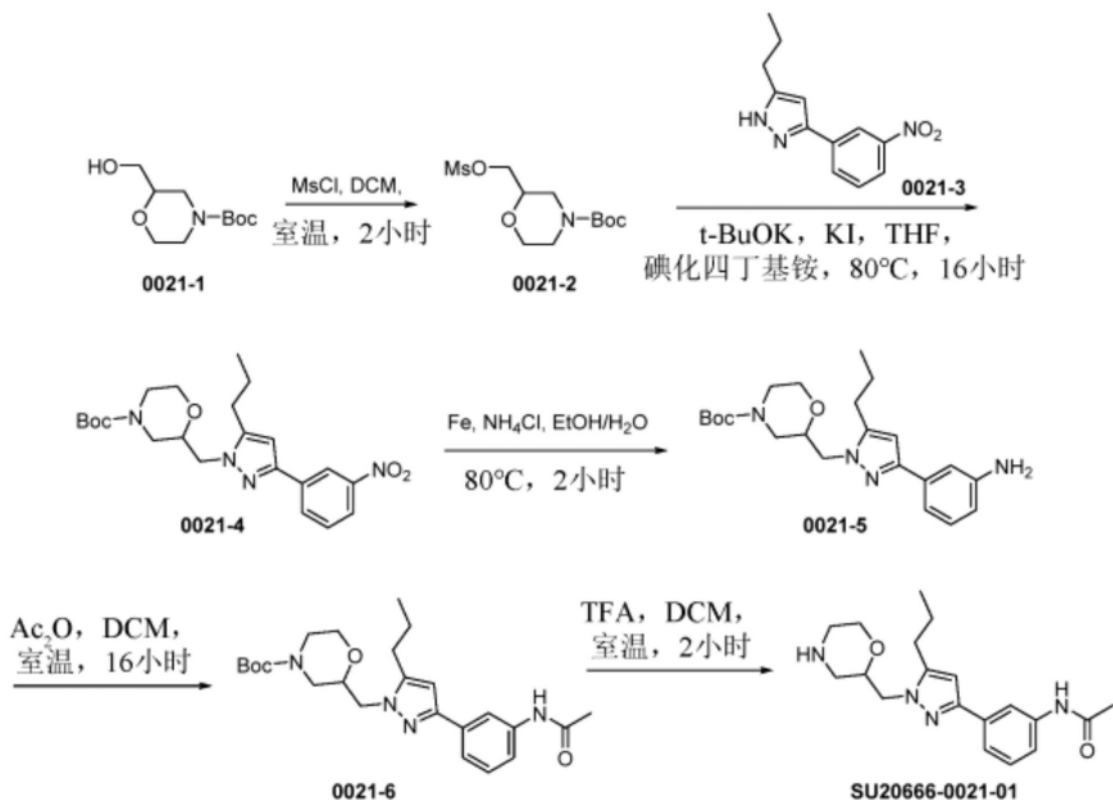


[1000]

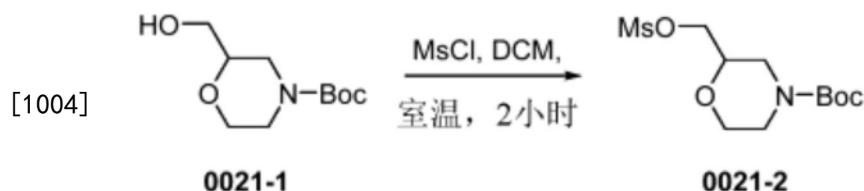
化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$
分子量: 342.44

SU20666-0021

[1001] SU20666-0021的途径

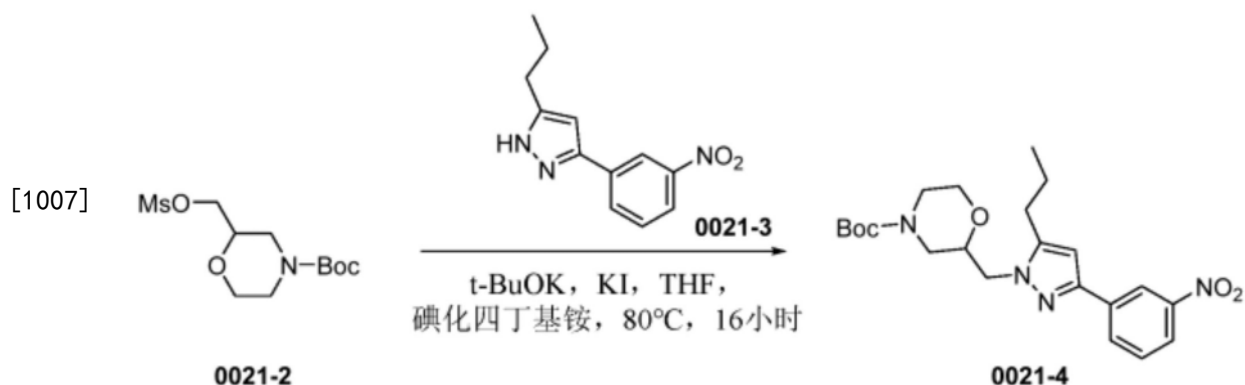


[1003] 2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0021-2)的合成。



[1005] 在0℃下向0021-1 (700mg, 3.2mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加DIEA (1.2g, 9.7mmol) 和MsCl (443mg, 3.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0021-2 (500mg, 产率: 53%)。

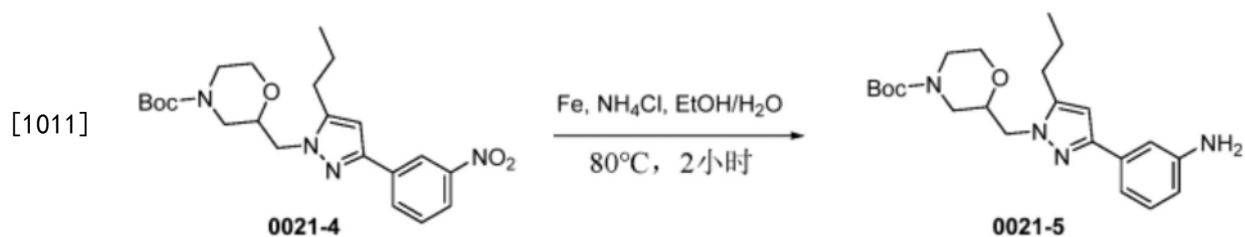
[1006] 2-((3-(3-硝基苯基)-5-丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0021-4)的合成。



[1008] 在室温下向0021-2 (500mg, 1.7mmol) 于THF (20ml) 的搅拌溶液中添加KI (188mg, 1.1mmol)、

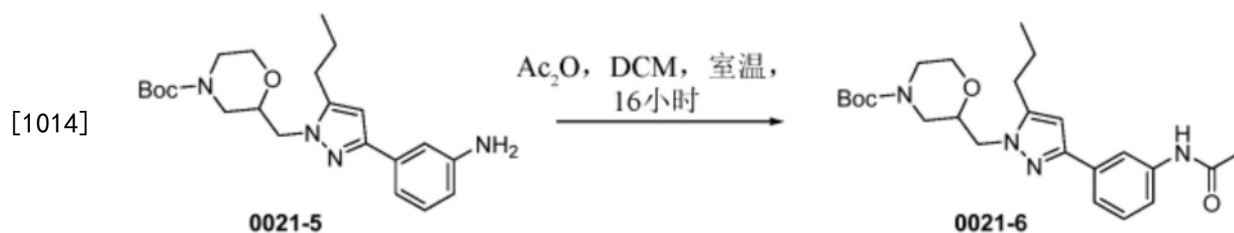
[1009] t-BuOK (190mg, 1.7mmol)、TBAI (417mg, 1.1mmol) 和0021-3 (261mg, 1.1mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色油的期望产物0021-4 (120mg, 产率: 25%)。

[1010] 2-((3-(3-氨基苯基)-5-丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0021-5)的合成。



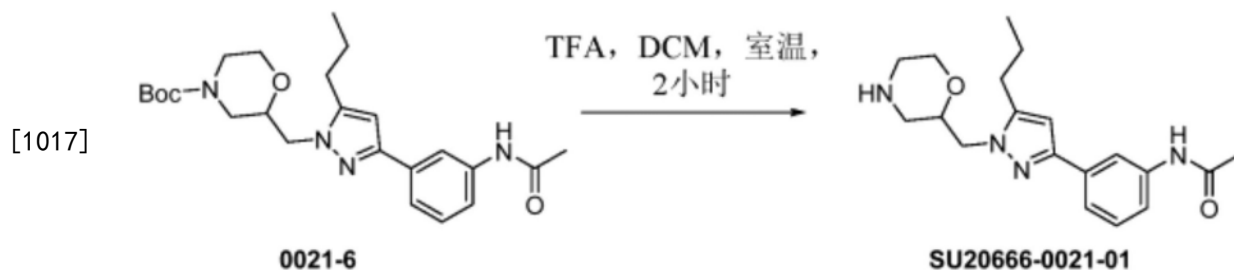
[1012] 在室温下向0021-4 (120mg, 0.28mmol) 于EtOH/H₂O (6mL/1mL) 中的搅拌溶液中添加Fe粉末 (47mg, 0.84mmol) 和NH₄Cl (30mg, 0.56mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型TLC纯化以产生呈黄色油的期望产物0021-5 (80mg, 产率: 72%)。

[1013] 2-((3-(3-乙酰胺基苯基)-5-丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0021-6)的合成。



[1015] 在室温下向0021-5 (80mg, 0.20mmol) 于DCM (10mL) 的搅拌溶液中添加Ac₂O (60mg, 0.60mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型TLC纯化以产生呈黄色油的期望产物0021-6 (50mg, 产率: 57%)。

[1016] N-(3-(1-(吗啉-2-基甲基)-5-丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0021) 的合成。



[1018] 在室温下向化合物0021-6 (50mg, 0.11mmol) 于DCM (10mL) 的搅拌溶液中添加TFA (1mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌2小时, 然后在真空中浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0021 (18mg, 产率: 46%)。

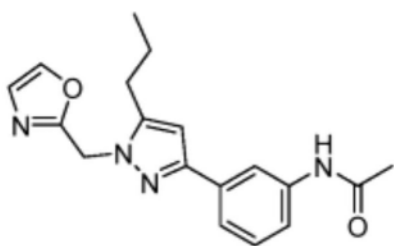
[1019] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.75%, 保留时间=1.544分钟; MS计算值: 342.2; MS实测值: 343.4 [M+H]⁺。

[1020] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.564分钟。

[1021] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.6Hz), 2.68-2.71 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.06-3.08 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.61-3.64 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.4Hz), 6.41 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0Hz), 7.38 (1H, d, J=7.6Hz), 7.56 (1H, d, J=8.0Hz), 7.95 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

[1022] SU20666-0022

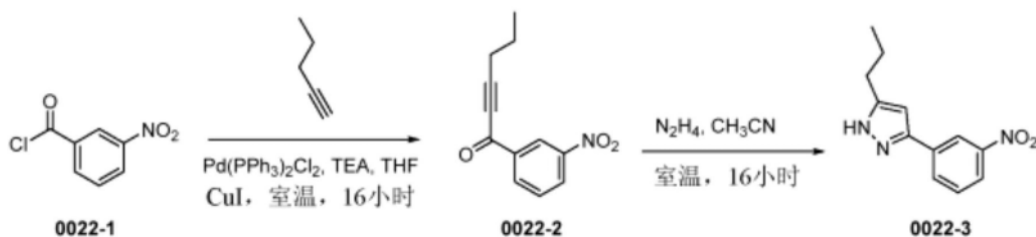
[1023]



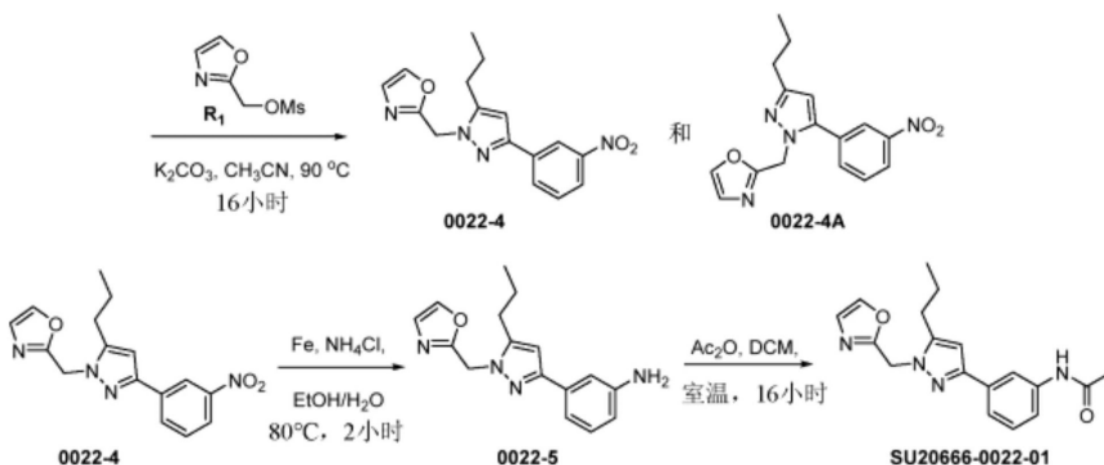
化学式: $C_{18}H_{20}N_4O_2$
分子量: 324.38

SU20666-0022

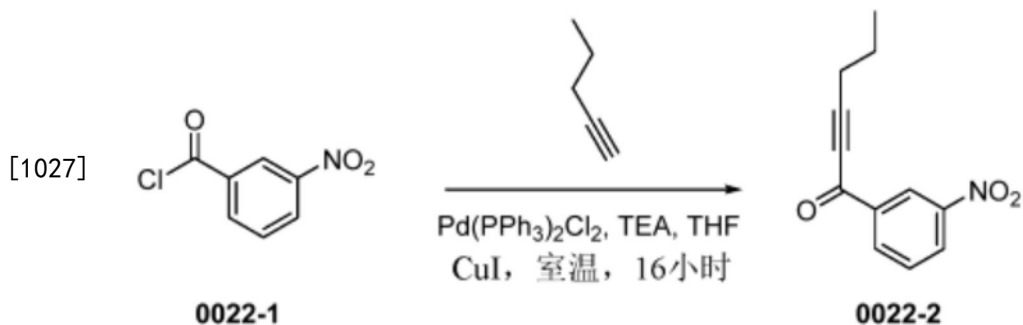
[1024] SU20666-0022的途径



[1025]

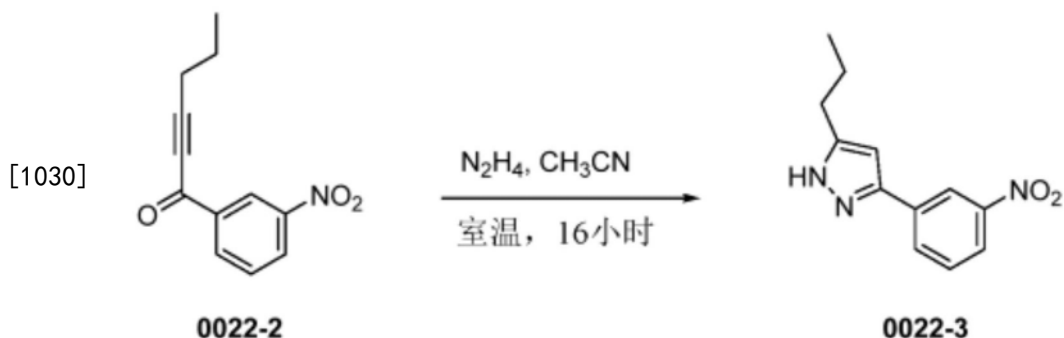


[1026] 1-(3-硝基苯基)己-2-炔-1-酮(0022-2)的合成。



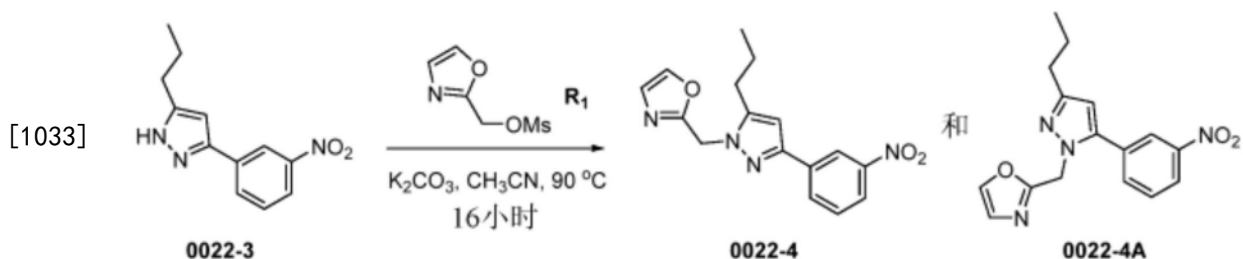
[1028] 向0022-1 (9.2g, 50.0mmol) 于THF (150ml) 的搅拌溶液中添加TEA (10.0g, 100.0mmol)、戊-1-炔 (3.4g, 50.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.90g) 和CuI (0.50g)。将所得反应混合物在氩气气氛下在室温下搅拌16小时。然后浓缩以去除溶剂并且添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0022-2 (6.8g, 产率:63%)。

[1029] 3-(3-硝基苯基)-5-丙基-1H-吡唑(0022-3)的合成。



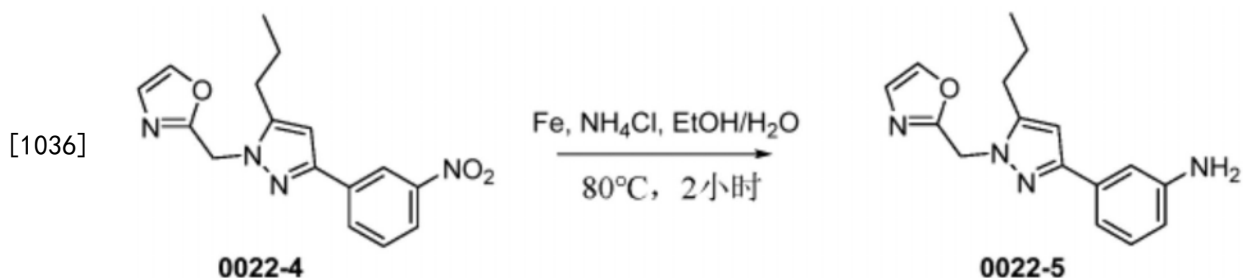
[1031] 在室温下向0022-2(2.0g, 1.7mmol)于乙腈(20ml)的搅拌溶液中添加 N_2H_4 (98%, 1.3g, 27.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过C.C.纯化以产生呈黄色固体的期望产物0022-3(2.1g, 产率:99%)。

[1032] 2-((3-(3-硝基苯基)-5-丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑(0022-4)和2-((5-(3-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑(0022-4A)的合成



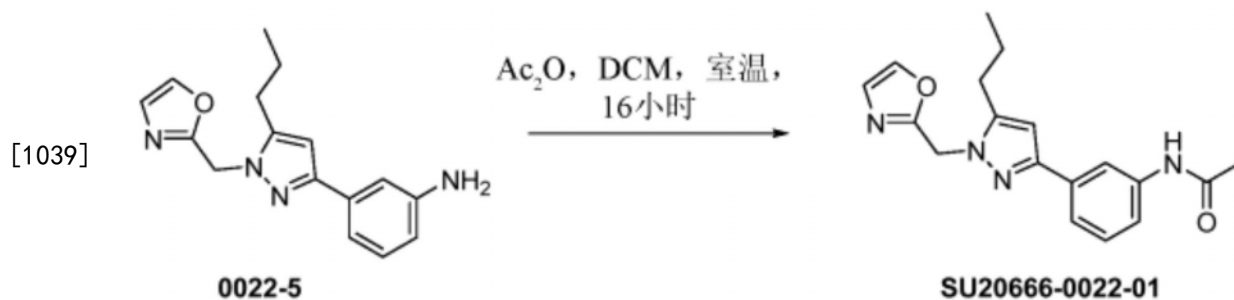
[1034] 在室温下向0022-3(500mg, 2.1mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中添加甲磺酸噁唑-2-基甲酯(R_1 , 450mg, 2.6mmol)和 K_2CO_3 (360mg, 2.6mmol)。将所得反应混合物在 90°C 下搅拌16小时。然后添加水,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物0022-4(200mg, 产率:30%)和呈黄色固体的产物0022-4A(30mg, 产率:4.5%)。

[1035] 3-(1-(噁唑-2-基甲基)-5-丙基-1H-吡唑-3-基)苯胺(0022-5)的合成。



[1037] 在室温下向0022-4(200mg, 0.64mmol)于EtOH/ H_2O (10mL/2mL)中的搅拌溶液中添加Fe粉末(180mg, 3.2mmol)和 NH_4Cl (170mg, 3.2mmol)。将所得反应混合物在 80°C 下搅拌2小时。然后添加水,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0022-5(160mg, 产率:89%)。

[1038] N-(3-(1-(噁唑-2-基甲基)-5-丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0022)的合成。



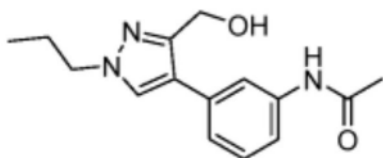
[1040] 在室温下向0022-5 (100mg, 0.35mmol) 于DCM (10mL) 的搅拌溶液中添加Ac₂O (72mg, 0.70mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0022 (72mg, 产率: 63%)。

[1041] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 96.24%, 保留时间=1.659分钟; MS计算值: 324.1; MS实测值: 325.1 [M+H]⁺。

[1042] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.218分钟。

[1043] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (3H, t, J=7.2Hz), 1.61-1.67 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=7.6Hz), 5.51 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.96 (1H, s)。

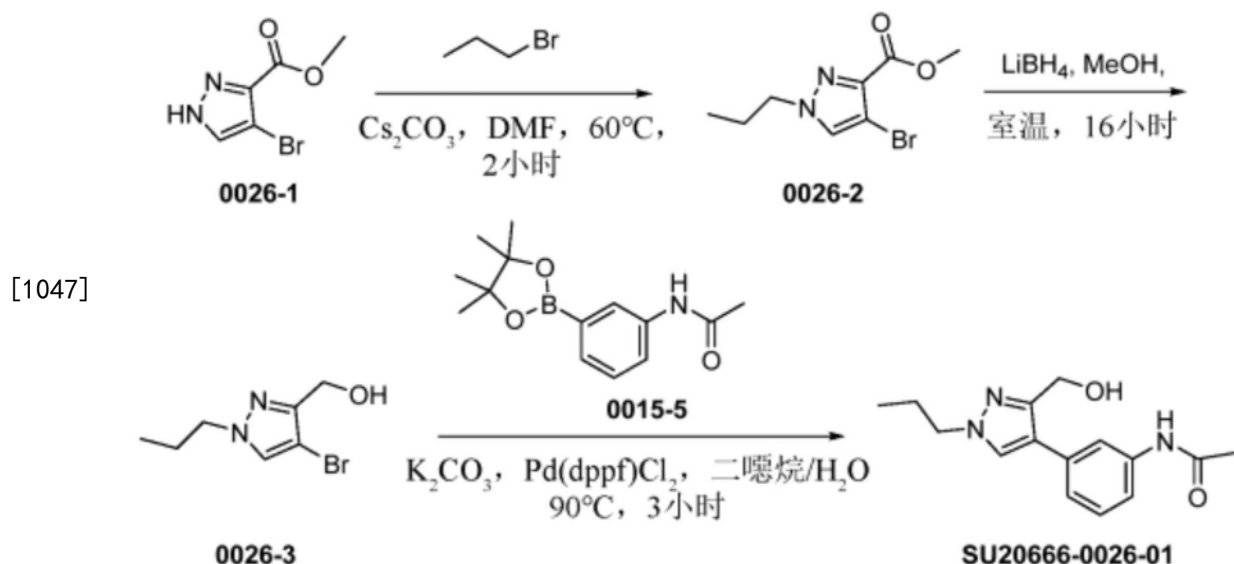
[1044] SU20666-0026



[1045]

化学式: C₁₅H₁₉N₃O₂
分子量: 273.33
SU20666-0026-01

[1046] SU20666-0026的途径

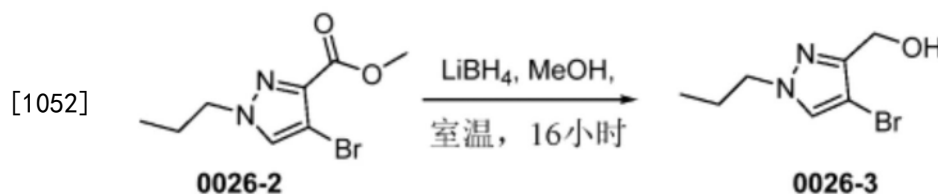


[1048] 4-溴-1-丙基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(0026-2)的合成。



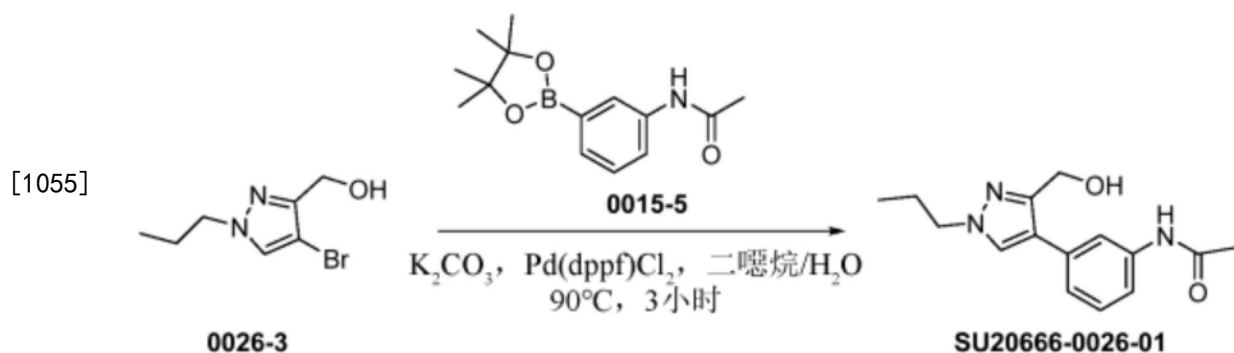
[1050] 向0026-1 (9.9g, 48.4mmol) 于DMF (300ml) 中的搅拌溶液中添加1-溴丙烷 (6.2g, 50.8mmol)、 Cs_2CO_3 (23.0g, 70.5mmol)。将所得反应混合物加热到 60°C , 持续2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 纯化以产生呈无色油的期望产物0026-2 (6.1g, 产率: 51%)。

[1051] (4-溴-1-丙基-1H-吡唑-3-基) 甲醇(0026-3)的合成。



[1053] 在室温下向0026-2 (1.2g, 4.88mmol) 于甲醇 (20mL) 的搅拌溶液中添加 LiBH_4 (153mg, 7.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过C.C. 纯化以产生呈无色油的期望产物0026-3 (1.0g, 产率: 94%)。

[1054] N-(3-(3-(羟甲基)-1-丙基-1H-吡唑-4-基) 苯基) 乙酰胺(SU20666-0026-01)的合成。



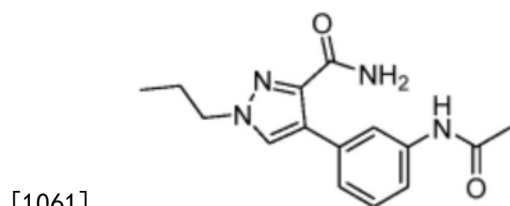
[1056] 向化合物0026-3 (250mg, 1.2mmol) 于二噁烷/水 (6mL/2mL) 中的溶液中添加015-5 (328mg, 1.3mmol)、 K_2CO_3 (476mg, 3.4mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (90mg)。将所得反应混合物加热到90°C, 并且搅拌3小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0026 (40mg, 产率: 13%)。

[1057] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.28%, 保留时间=1.377分钟; MS计算值: 273.1; MS实测值: 274.7 [$M+H$]⁺。

[1058] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.34%, 保留时间=6.576分钟。

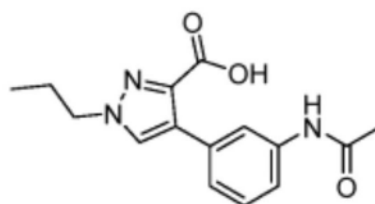
[1059] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.86 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.78-1.84 (2H, m), 2.04 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.47 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 5.04 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

[1060] SU20666-0027和SU20666-0029



化学式: $C_{15}H_{18}N_4O_2$
分子量: 286.33

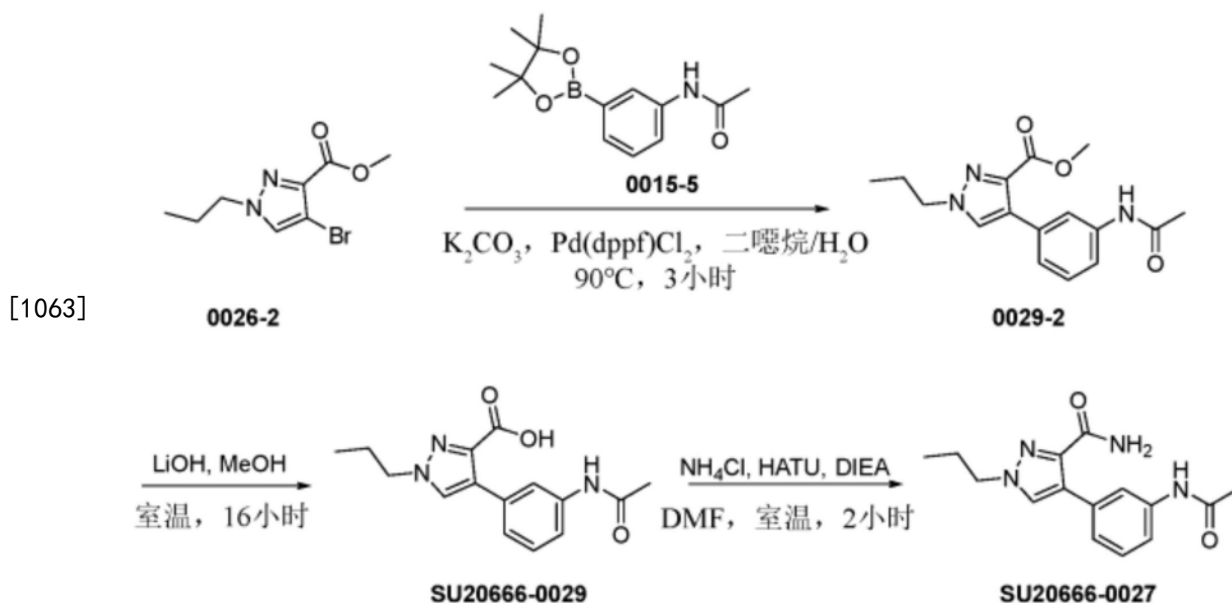
SU20666-0027



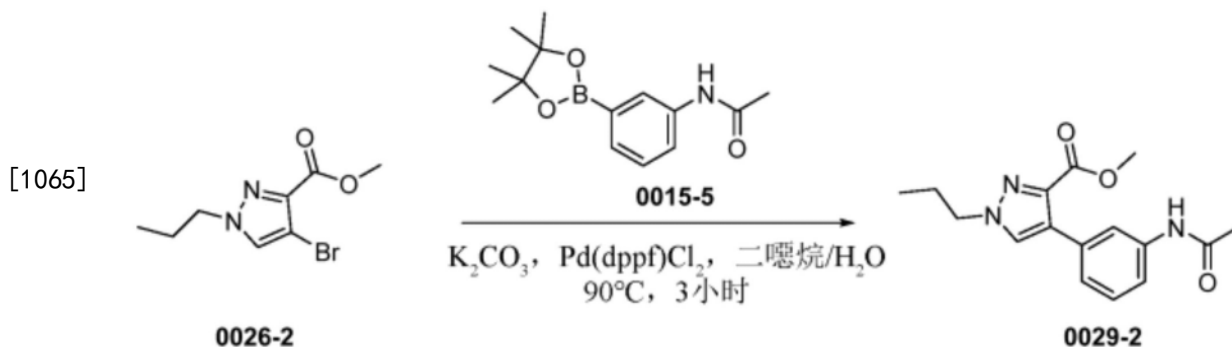
化学式: $C_{15}H_{17}N_3O_3$
分子量: 287.32

SU20666-0029

[1062] SU20666-0027和SU20666-0029的途径

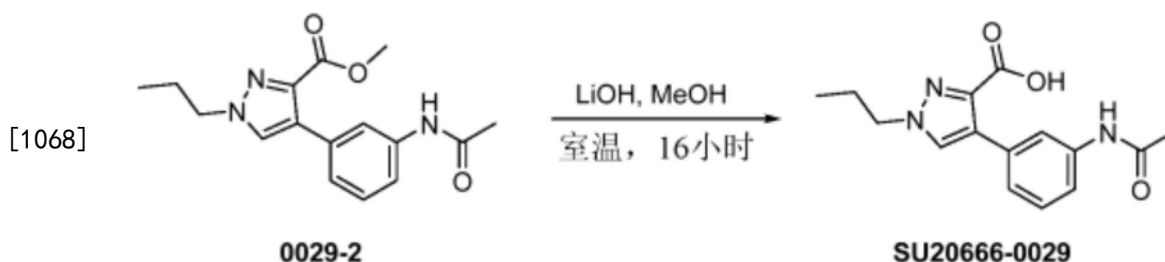


[1064] 4-(3-乙酰胺基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(0029-2)的合成。



[1066] 向化合物0026-2(300mg,1.2mmol)于二噁烷/水(50mL/5mL)中的溶液中添加015-5(317mg,1.2mmol)、 K_2CO_3 (200mg,1.5mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (30mg)。将所得反应混合物加热到 $90^\circ C$,并且搅拌3小时,然后在真空中浓缩以去除溶剂,并且添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0029-2(200mg,产率:54%)。

[1067] 4-(3-乙酰胺基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-羧酸(SU20666-0029)的合成。



[1069] 在室温下向0029-2(60mg,0.20mmol)于甲醇(10mL)的搅拌溶液中添加 $LiOH$ (42mg,1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0029(20mg,产率:35%)。

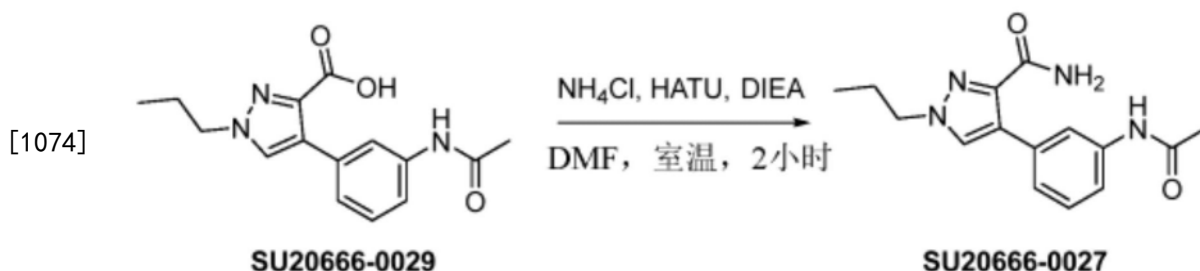
[1070] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ C$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM

NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.369分钟;MS计算值:287.1;MS实测值:288.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1071] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:93.68%,保留时间=6.387分钟。

[1072] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.81-1.87(2H, m), 2.03(3H, s), 4.13(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 7.95(1H, s), 9.94(1H, s)。

[1073] 4-(3-乙酰胺基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺(SU20666-0027)的合成。



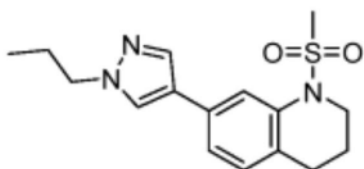
[1075] 向化合物SU20666-0029(60mg, 0.21mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加 NH_4Cl (22mg, 0.42mmol)、DIEA(134mg, 1.0mmol)和HATU(160mg, 0.42mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0029(25mg, 产率:42%)。

[1076] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.70%,保留时间=1.392分钟;MS计算值:286.1;MS实测值:287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1077] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.80%,保留时间=6.718分钟。

[1078] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.88(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.82-1.88(2H, m), 2.03(3H, s), 4.10(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.17-7.25(3H, m), 7.41(1H, s), 7.52(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.94(1H, s), 9.92(1H, s)。

[1079] SU20666-0033



[1080]

化学式: $C_{16}H_{21}N_3O_2S$

分子量: 319.42

SU20666-0033

[1081] SU20666-0033的途径



[1083] 7-溴-1-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉(0033-2)的合成。



[1085] 在0℃下向化合物0033-2 (1.0g, 4.7mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加DIEA (1.8g, 14.1mmol) 和MsCl (0.65g, 5.7mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0033-2 (700mg, 产率: 52%)。

[1086] 4-(3-乙酰胺基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-羧酸(SU20666-0033)的合成。



[1088] 向化合物0033-2 (200mg, 0.70mmol) 于DME/水 (5mL/1mL) 中的溶液中添加0033-3 (128mg, 0.83mmol)、 K_2CO_3 (193mg, 1.4mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (20mg)。将所得反应混合物加热到90℃, 并且在微波条件下搅拌0.5小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0033 (18mg, 产率: 8%)。

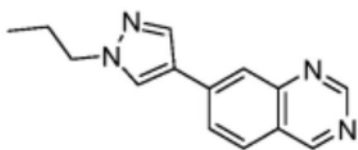
[1089] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.44%, 保

留时间=1.761分钟;MS计算值:319.1;MS实测值:320.2[M+H]⁺。

[1090] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.338分钟。

[1091] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (3H, t, J=7.2Hz), 1.78-1.83 (2H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 3.00 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=7.2Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, s), 8.12 (1H, s)。

[1092] SU20666-0034

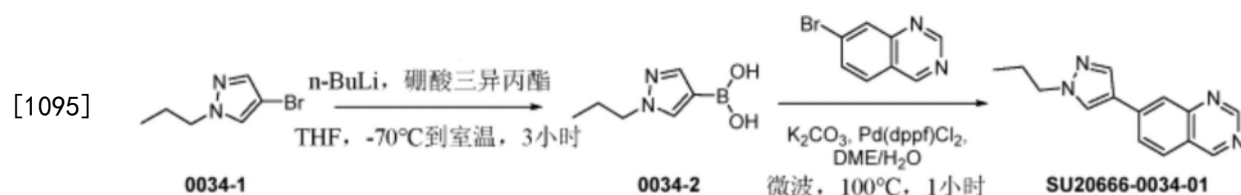


[1093]

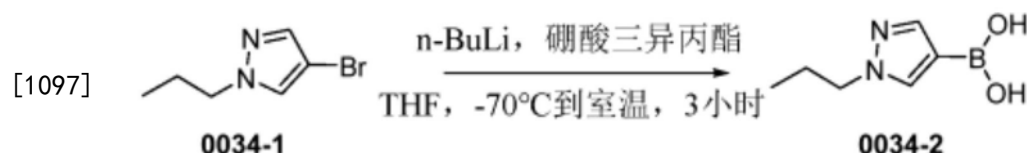
化学式: C₁₄H₁₄N₄
分子量: 238.29

SU20666-0034

[1094] SU20666-0034的途径



[1096] (1-丙基-1H-吡唑-4-基)硼酸(0034-2)的合成。



[1098] 在-78°C下向化合物0034-2(2.5g, 13.2mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M, 6.3mL, 15.9mmol)。将所得反应混合物在-78°C下搅拌1个小时,然后缓慢添加硼酸三异丙酯(5.0g, 16.4mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0034-2(400mg, 产率:30%)。

[1099] 7-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(SU20666-0034)的合成。



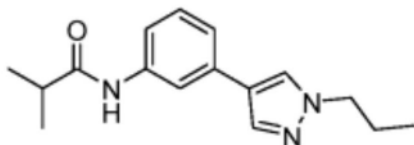
[1101] 向化合物0034-2 (266mg, 0.86mmol) 于DME/水 (5mL/1mL) 中的溶液中添加7-溴喹唑啉 (300mg, 0.72mmol)、 K_2CO_3 (400mg, 1.4mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (20mg)。将所得反应混合物加热到100℃, 并且在微波条件下搅拌1小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0034 (12mg, 产率: 7%)。

[1102] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.89%, 保留时间=1.475分钟; MS计算值: 238.1; MS实测值: 239.1 [M+H]⁺。

[1103] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.344分钟。

[1104] ¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (3H, t, J=7.2Hz), 1.95-2.00 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=7.2Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.32 (1H, s)。

[1105] SU20666-0035



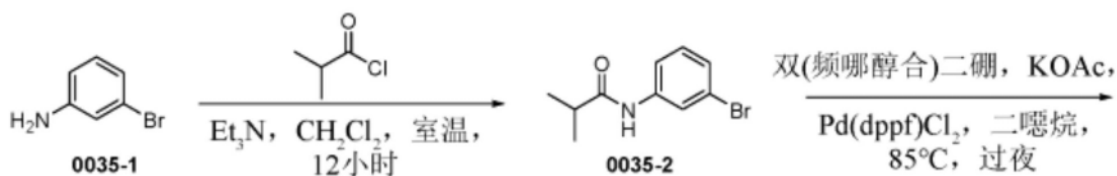
[1106]

化学式: $C_{16}H_{21}N_3O$

分子量: 271.36

SU20666-0035

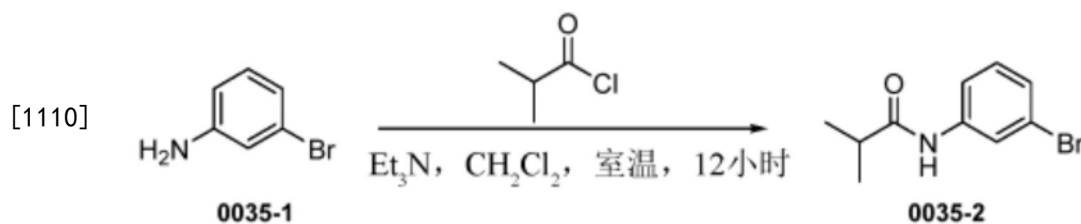
[1107] SU20666-0035的途径



[1108]

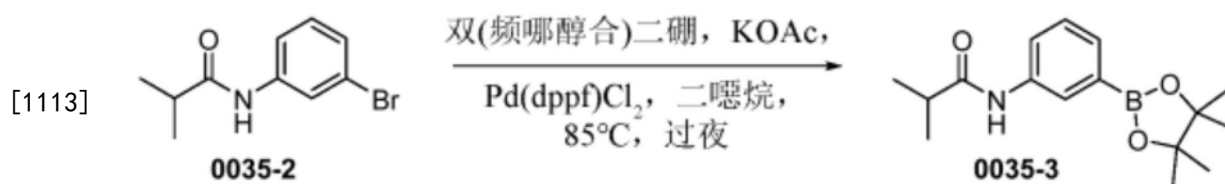


[1109] N-(3-溴苯基)异丁酰胺 (0035-2) 的合成。



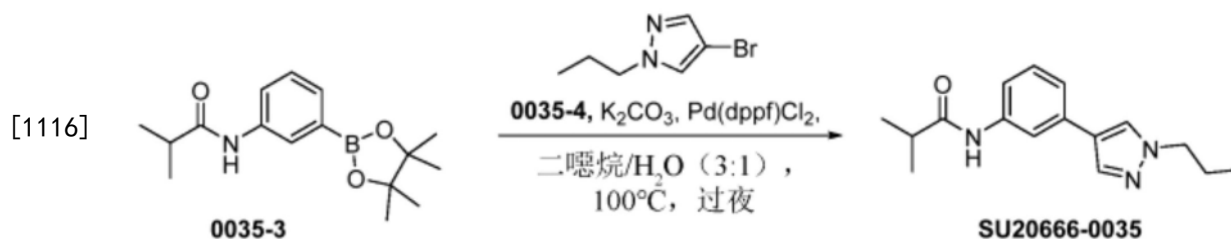
[1111] 在0℃下向化合物0035-2 (1.0g, 5.8mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TEA (648mg, 6.4mmol) 和异丁酰氯 (650mg, 6.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物0035-2 (1.2g, 产率: 85%)。

[1112] N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)异丁酰胺 (0035-3) 的合成。



[1114] 向化合物0035-2 (240mg, 1.0mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (381mg, 1.5mmol)、K₂OAc (294mg, 2.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20mg)。将所得反应混合物加热到85℃, 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物0035-3 (230mg, 产率: 80%)。

[1115] N-(3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)异丁酰胺 (SU20666-0035) 的合成。



[1117] 向化合物0035-3 (153mg, 0.53mmol) 于二噁烷/水 (3mL/1mL) 中的溶液中添加0035-4 (100mg, 0.53mmol)、K₂CO₃ (146mg, 1.1mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (20mg)。将所得反应混合物加热到100℃, 并且搅拌16小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈淡黄色固体的期望产物SU20666-0035 (70mg, 产率: 49%)。

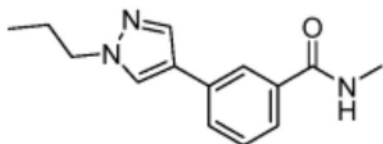
[1118] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.15%, 保留时间=1.684分钟; MS计算值: 271.2; MS实测值: 272.3 [M+H]⁺。

[1119] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40℃; 流量:

1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.60%,保留时间=8.419分钟。

[1120] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (3H, t, J=7.2Hz), 1.11 (6H, d, J=6.8Hz), 1.79-1.84 (2H, m), 2.59-2.62 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=6.8Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.40 (1H, dt, J=7.6, 1.6Hz), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, s), 9.82 (1H, s)。

[1121] SU20666-0036

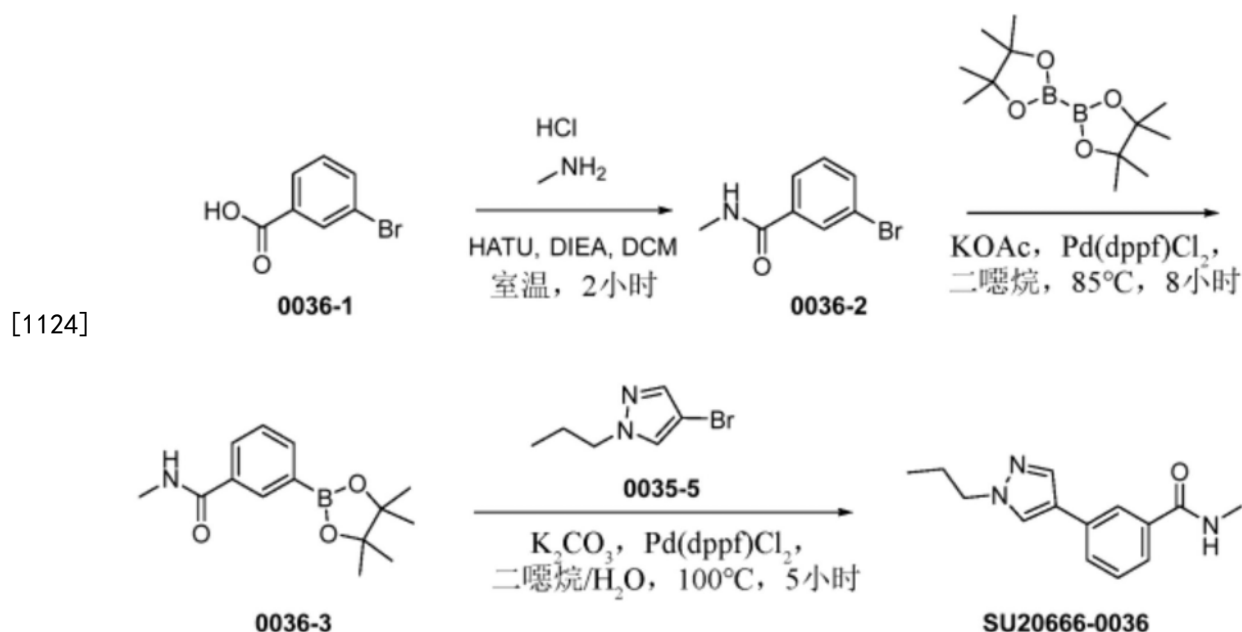


[1122]

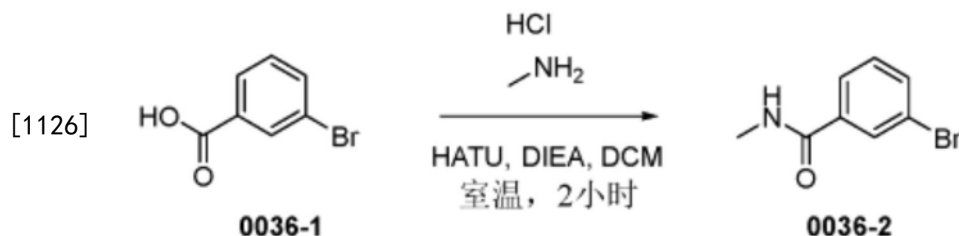
化学式: C₁₄H₁₇N₃O
分子量: 243.30

SU20666-0036

[1123] SU20666-0036的途径



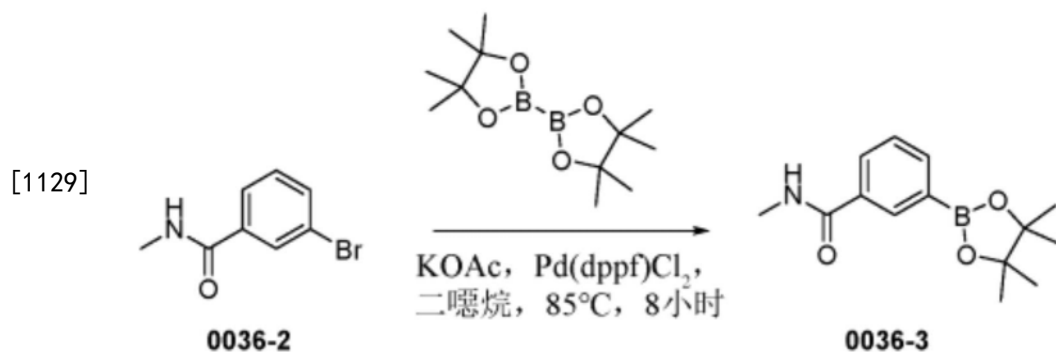
[1125] 3-溴-N-甲基苯甲酰胺 (0036-2) 的合成。



[1127] 在0℃下向化合物0036-1 (4.0g, 19.9mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加DIEA (12.8g, 99.5mmol)、HATU (11.3g, 29.8mmol) 和甲胺盐酸盐 (2.7g, 39.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,

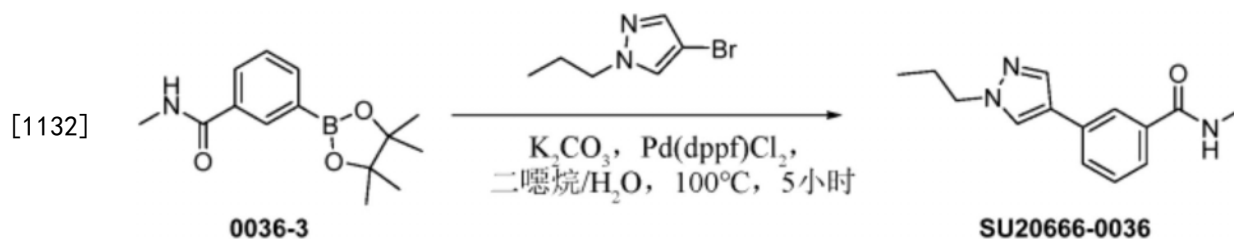
过滤并浓缩,通过C.C.纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物0036-2(4.0g,产率:94%)。

[1128] N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯甲酰胺(0036-3)的合成。



[1130] 向化合物0036-2(2.0g,9.3mmol)于二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(4.7g,18.6mmol)、KOAc(1.8g,18.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(200mg)。将所得反应混合物加热到85°C,并且搅拌8小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0036-3(1.4g,产率:57%)。

[1131] N-甲基-3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺(SU20666-0036)的合成。



[1133] 向化合物0036-3(330mg,1.27mmol)于二噁烷/水(20mL/2mL)中的溶液中添加4-溴-1-丙基-1H-吡唑(200mg,1.1mmol)、K₂CO₃(290mg,2.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(20mg)。将所得反应混合物加热到100°C,并且搅拌5小时,然后在真空中浓缩以去除溶剂,并且添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物SU20666-0036(70mg,产率:37%)。

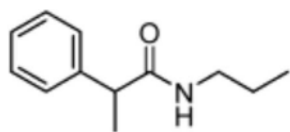
[1134] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.455分钟;MS计算值:243.1;MS实测值:244.3[M+H]⁺。

[1135] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:95.41%,保留时间=7.200分钟。

[1136] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.85(3H,t,J=7.6Hz),1.79-1.85(2H,m),2.80(3H,d,J=4.4Hz),4.09(2H,t,J=7.2Hz),7.43(1H,t,J=7.6Hz),7.61-7.64(1H,m),7.69-7.71

(1H,m), 7.91 (1H,s), 8.00-8.01 (1H,m), 8.22 (1H,s), 8.44 (1H,d, J=4.4Hz)。

[1137] SU20666-0037



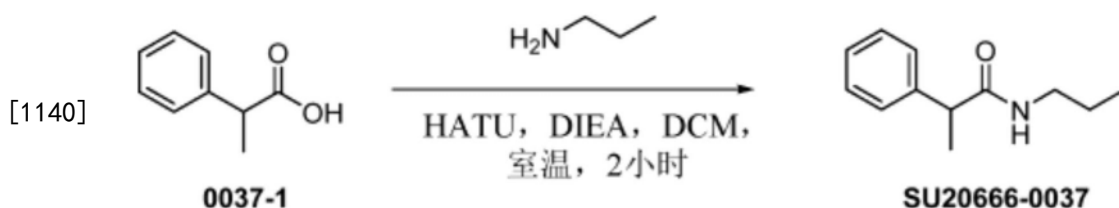
[1138]

化学式: $C_{12}H_{17}NO$

分子量: 191.27

SU20666-0037

[1139] SU20666-0037的途径



[1141] 2-苯基-N-丙基丙酰胺 (SU20666-0037) 的合成。

[1142] 在0℃下向化合物0037-1 (200mg, 1.3mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加DIEA (0.75mL, 4.0mmol)、HATU (760mg, 2.0mmol) 和丙-1-胺 (94mg, 1.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物SU20666-0037 (96mg, 产率: 38%)。

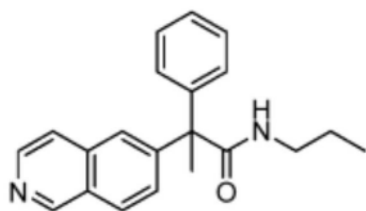
[1143] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.624分钟; MS计算值: 191.1; MS实测值: 192.3 [M+H]⁺。

[1144] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.265分钟。

[1145] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.39 (5H, m), 2.97 (2H, q, J=6.0Hz), 3.57 (1H, q, J=6.8Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.90 (1H, s)。

[1146] SU20666-0038

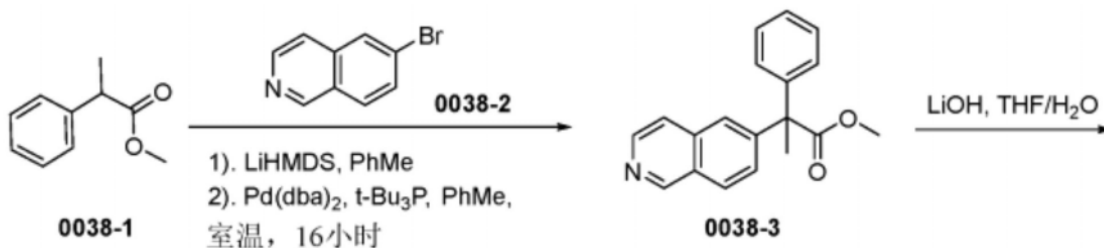
[1147]

化学式: $C_{21}H_{22}N_2O$

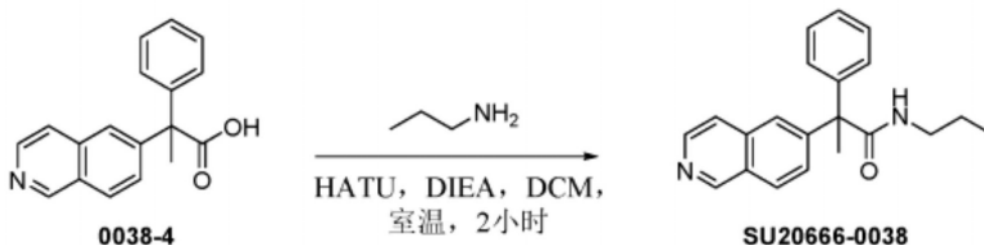
分子量: 318.41

SU20666-0038

[1148] SU20666-0038的途径



[1149]



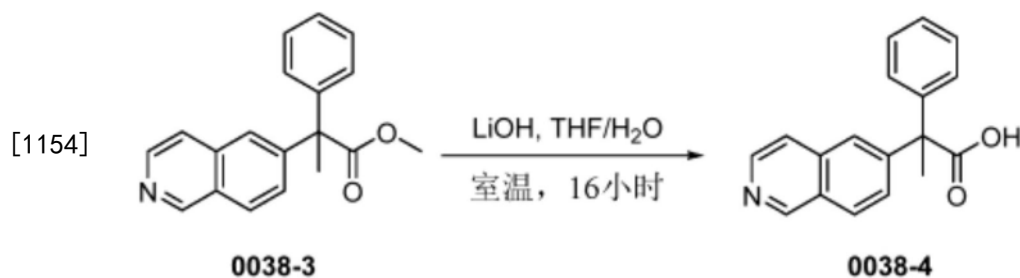
[1150] 2-(异喹啉-6-基)-2-苯基丙酸甲酯(0038-3)的合成。

[1151]



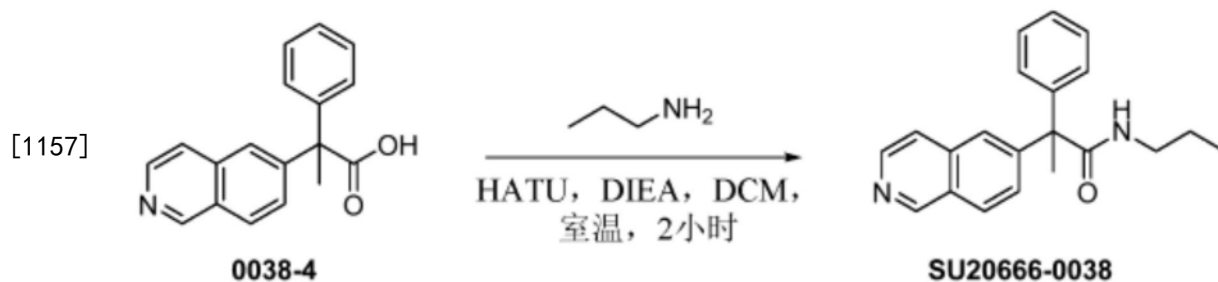
[1152] 在 -78°C 下向化合物0038-1 (590mg, 3.6mmol) 于甲苯 (10mL) 中的溶液中添加LDA (2.0M, 2.1mL, 4.3mmol), 并且在此温度下搅拌10分钟。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50mg) 和0038-2 (500mg, 2.4mmol) 并且在此温度下搅拌10分钟, 然后添加含 $t\text{-Bu}_3\text{P}$ (242mg, 1.2mmol) 的甲苯 (10mL), 并且将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物0038-3 (130mg, 产率: 18%)。

[1153] 2-(异喹啉-6-基)-2-苯丙酸(0038-4)的合成。



[1155] 在室温下向0038-3 (130mg, 0.45mmol) 于THF/H₂O (10mL/2mL) 的搅拌溶液中添加LiOH (96mg, 2.2mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物0038-4 (85mg, 产率: 69%)。

[1156] 2-(异喹啉-6-基)-2-苯基-N-丙基丙酰胺 (SU20666-0038) 的合成。



[1158] 向化合物0038-4 (85mg, 0.30mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加丙-1-胺 (36mg, 0.60mmol)、DIEA (190mg, 1.5mmol) 和HATU (170mg, 0.45mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物SU20666-0038 (41mg, 产率: 42%)。

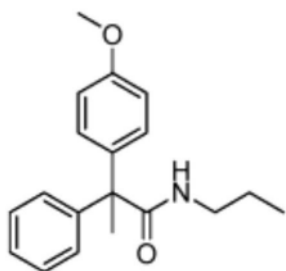
[1159] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 92.80%, 保留时间=1.948分钟; MS计算值: 318.2; MS实测值: 319.3 [M+H]⁺。

[1160] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=9.119分钟。

[1161] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.45 (2H, m), 1.97 (3H, s), 3.07 (2H, q, J=6.4Hz), 7.21-7.36 (5H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=5.6Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=5.6Hz), 9.26 (1H, s)。

[1162] SU20666-0040

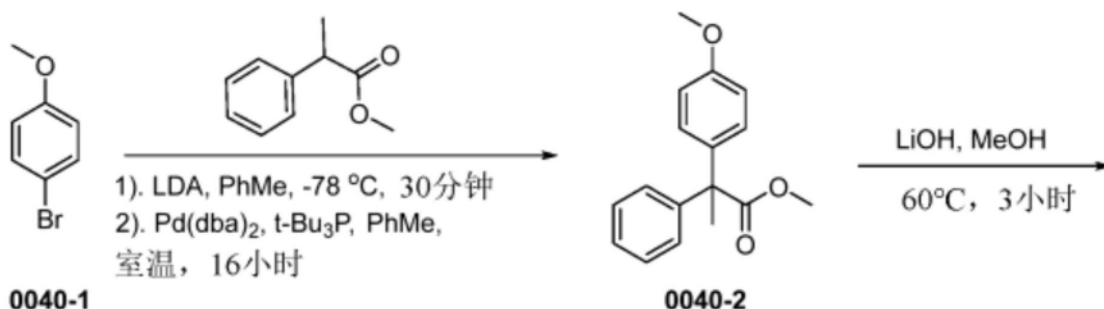
[1163]

化学式: $C_{19}H_{23}NO_2$

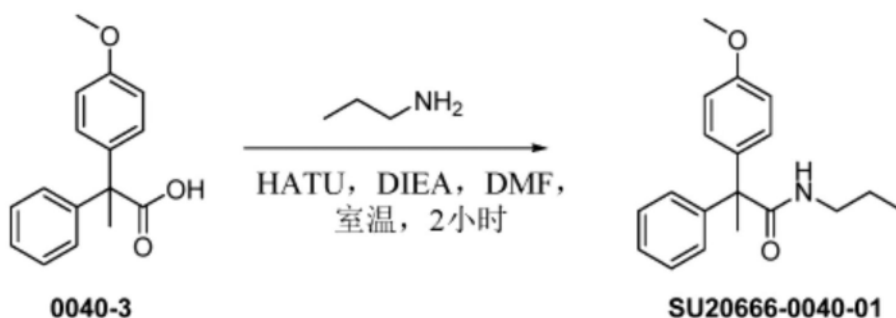
分子量: 297.39

SU20666-0040

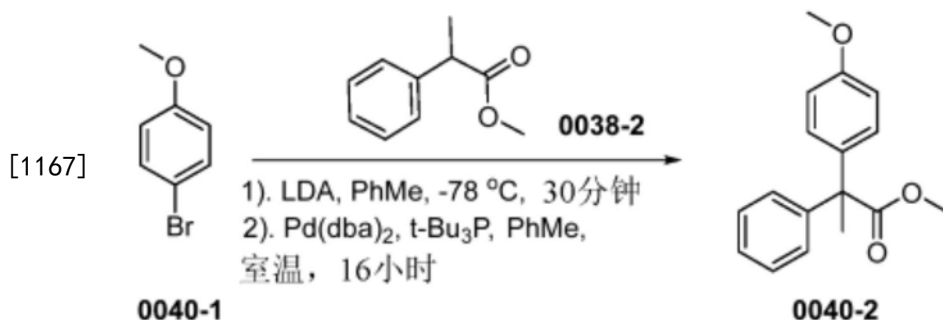
[1164] SU20666-0040的途径



[1165]



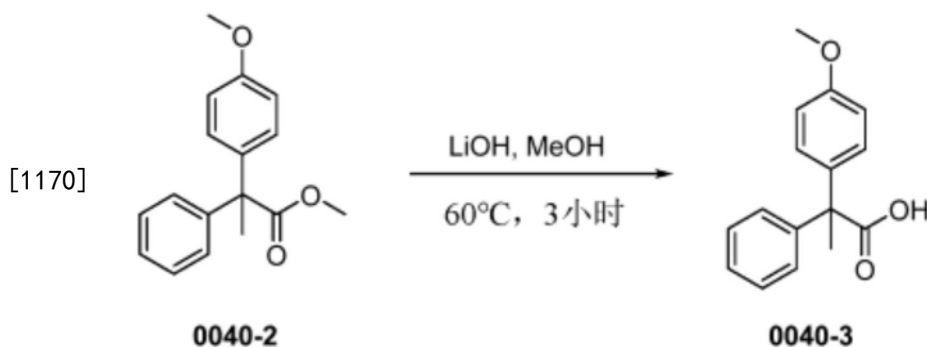
[1166] 2-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酸甲酯(0040-2)的合成。



[1168] 在-78°C下向化合物0040-1 (600mg, 3.2mmol) 于甲苯(10mL)中的溶液中添加LDA (2.0M, 2.9mL, 5.8mmol), 并且在此温度下搅拌10分钟。添加Pd₂(dba)₃ (50mg) 和0038-2 (790mg, 4.8mmol) 并且在此温度下搅拌10分钟, 然后添加含t-Bu₃P (323mg, 1.6mmol) 的甲苯(10mL), 并且将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物

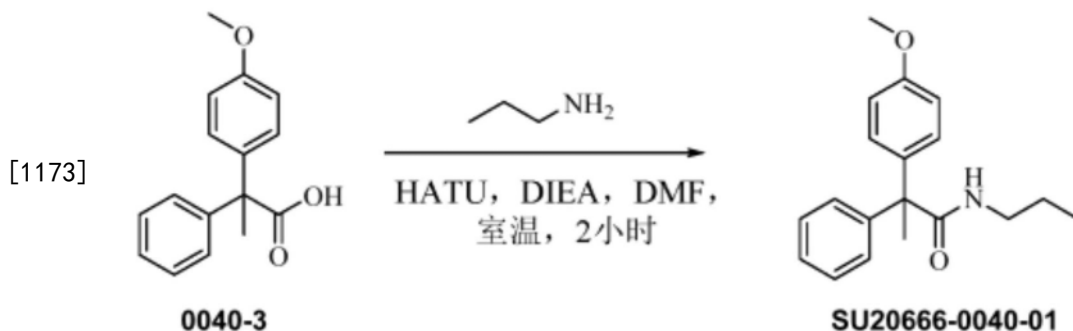
0040-2 (400mg, 产率: 46%)。

[1169] 2-(4-甲氧基苯基)-2-苯丙酸 (0040-3) 的合成。



[1171] 在室温下向0040-2 (400mg, 1.5mmol) 于甲醇 (10mL) 的搅拌溶液中添加LiOH (320mg, 7.5mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物0040-3 (320mg, 产率: 84%)。

[1172] 2-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-N-丙基丙酰胺 (SU20666-0040) 的合成。



[1174] 向化合物0040-3 (100mg, 0.39mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加丙-1-胺 (34mg, 0.58mmol)、DIEA (150mg, 1.2mmol) 和HATU (220mg, 0.58mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0040 (53mg, 产率: 46%)。

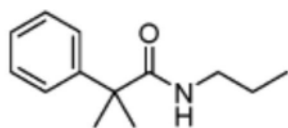
[1175] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.131分钟; MS计算值: 297.2; MS实测值: 298.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1176] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.259分钟。

[1177] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.77 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.37-1.42 (2H, m), 1.81 (3H, s), 3.03 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14

(2H,d,J=8.8Hz), 7.18-7.23 (2H,m), 7.27-7.31 (2H,m)。

[1178] SU20666-0042



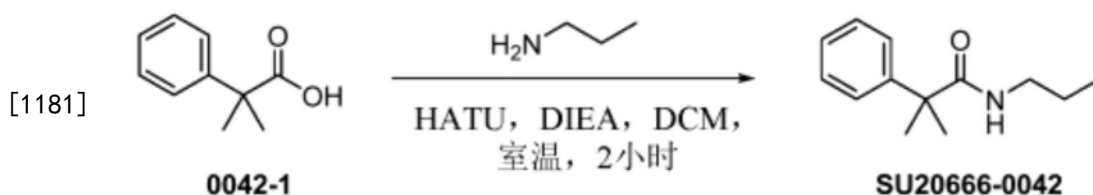
[1179]

化学式: $C_{13}H_{19}NO$

分子量: 205.30

SU20666-0042

[1180] SU20666-0042的途径



[1182] 2-甲基-2-苯基-N-丙基丙酰胺(SU20666-0042)的合成。

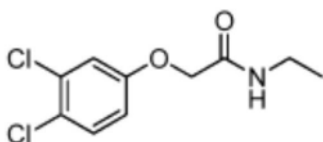
[1183] 向化合物0042-1 (200mg, 1.2mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加丙-1-胺 (86mg, 1.5mmol)、DIEA (472mg, 3.7mmol) 和HATU (695mg, 1.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物SU20666-0042 (70mg, 产率: 28%)。

[1184] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.754分钟; MS计算值: 205.2; MS实测值: 206.3 [M+H] $^{+}$ 。

[1185] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=9.027分钟。

[1186] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.74 (3H, t, J=7.6Hz), 1.33-1.38 (2H, m), 1.43 (6H, s), 2.98 (2H, q, J=6.8Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.28-7.32 (5H, m)。

[1187] 名称SU20666-0043、SP 43和43都指具有下式的相同化合物:



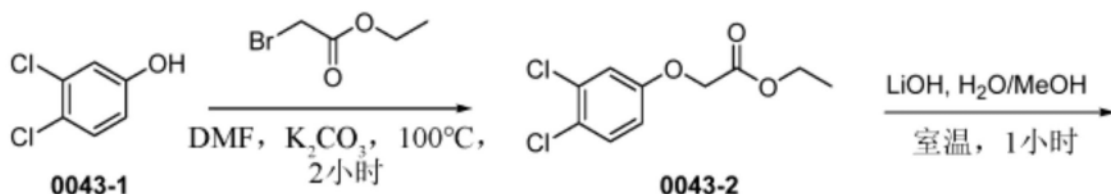
[1188]

化学式: $C_{10}H_{11}Cl_2NO_2$

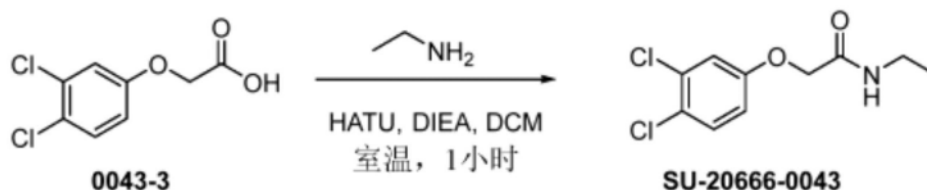
分子量: 248.11

SU20666-0043

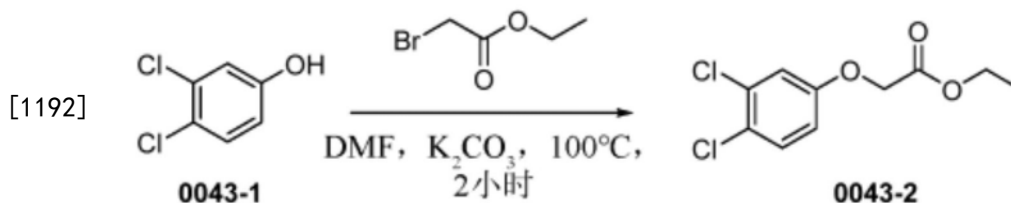
[1189] SU20666-0043的途径



[1190]



[1191] 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸乙酯(0043-2)的合成。



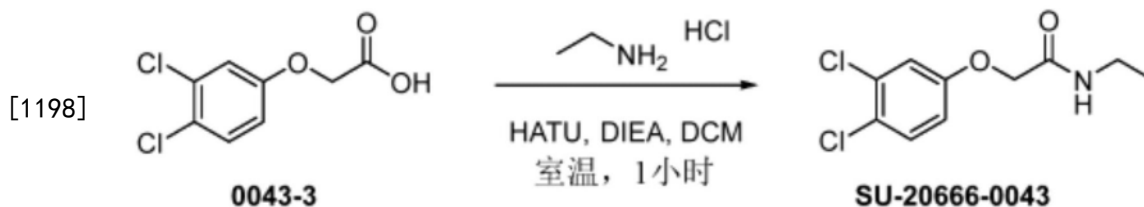
[1193] 向0043-1 (4.0g, 24.5mmol) 于DMF (40ml) 中的搅拌溶液中添加2-溴乙酸乙酯 (4.9g, 29.4mmol)、 Cs_2CO_3 (9.6g, 29.4mmol)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌12小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过C.C.进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物0043-2 (6.0g, 产率:98%)。

[1194] 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(0043-3)的合成。



[1196] 在室温下向0043-2 (6.0g, 24.1mmol) 于MeOH/ H_2O (40ml/4mL) 的搅拌溶液中添加LiOH (4.6g, 120.5mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物0043-3 (4.5g, 产率:85%)。

[1197] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-乙酰乙胺(SU-20666-0043)的合成。



[1199] 向化合物0043-3 (200mg, 0.91mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加甲胺盐酸盐 (89mg, 1.10mmol)、DIEA (348mg, 2.7mmol) 和HATU (518mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0043 (149mg, 产

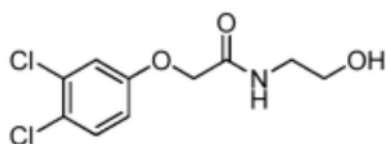
率:66%)。

[1200] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.871分钟;MS计算值:247.0;MS实测值:248.1[M+H] $^{+}$ 。

[1201] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.149分钟。

[1202] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.03 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.11-3.16 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.99 (1H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, s)。

[1203] 名称SU20666-0044、SP 44和44都指具有下式的相同化合物:



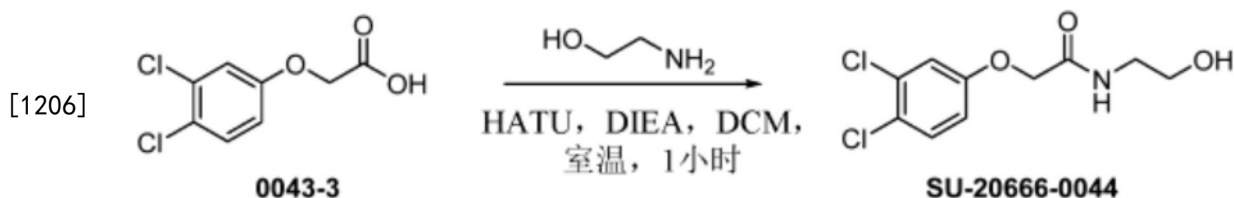
[1204]

化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

分子量: 264.11

SU20666-0044

[1205] SU20666-0044的途径



[1207] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺 (SU-20666-0044) 的合成。

[1208] 向化合物0043-3 (200mg, 0.91mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加2-氨基乙醇 (67mg, 1.10mmol)、DIEA (348mg, 2.7mmol) 和HATU (518mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0044 (127mg, 产率:53%)。

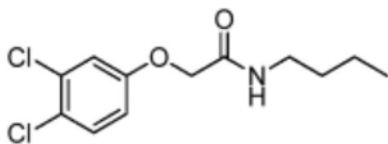
[1209] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.29%,保留时间=1.607分钟;MS计算值:263.0;MS实测值:264.1[M+H] $^{+}$ 。

[1210] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM

NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=7.602分钟。

[1211] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.20 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 4.71 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.07 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1212] 名称SU20666-0045、SP 45和45都指具有下式的相同化合物:

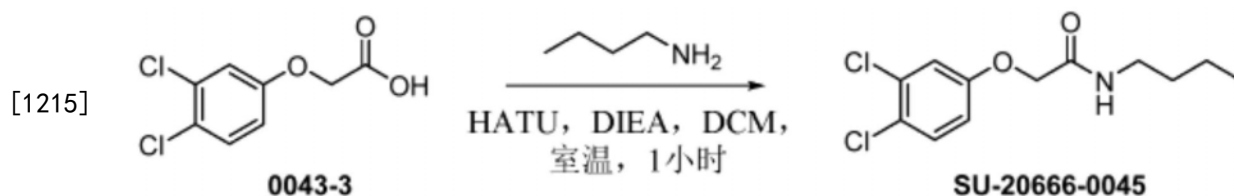


[1213]

化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$
分子量: 276.16

SU20666-0045

[1214] SU20666-0045的途径



[1216] N-丁基-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(SU-20666-0045)的合成。

[1217] 向化合物0043-3 (200mg, 0.91mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加丁烷-1-胺 (80mg, 1.10mmol)、DIEA (348mg, 2.7mmol) 和HATU (518mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0045 (121mg, 产率:48%)。

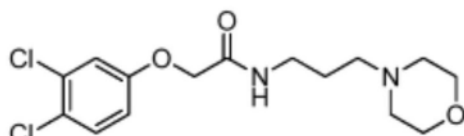
[1218] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=2.073分钟;MS计算值:275.1;MS实测值:276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1219] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=10.316分钟。

[1220] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.27 (2H, m), 1.36-1.42 (2H, m), 3.11 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$)。

[1221] 名称SU20666-0046、SP 46和46都指具有下式的相同化合物:

[1222]

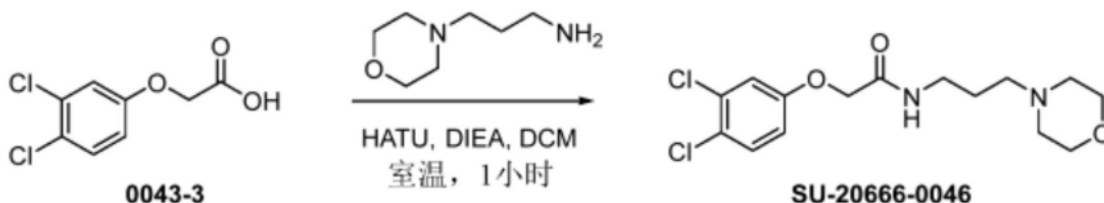
化学式: $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$

分子量: 347.24

SU20666-0046

[1223] SU20666-0046的途径

[1224]



[1225] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-吗啉代丙基)乙酰胺(SU-20666-0046)的合成。

[1226] 向化合物0043-3 (150mg, 0.68mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加3-吗啉丙-1-胺 (144mg, 0.82mmol)、DIEA (258mg, 2.0mmol) 和HATU (388mg, 1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0046 (94mg, 产率: 40%)。

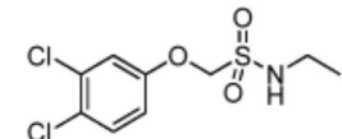
[1227] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.734分钟; MS计算值: 346.1; MS实测值: 347.1 $[M+H]^+$ 。

[1228] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.293分钟。

[1229] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.53-1.61 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.29-2.33 (4H, m), 3.15 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 3.55 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 4.52 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=8.8$, 2.8Hz), 7.25 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.11 (1H, t, $J=5.6$ Hz)。

[1230] 名称SU20666-0047、SP 47和47都指具有下式的相同化合物:

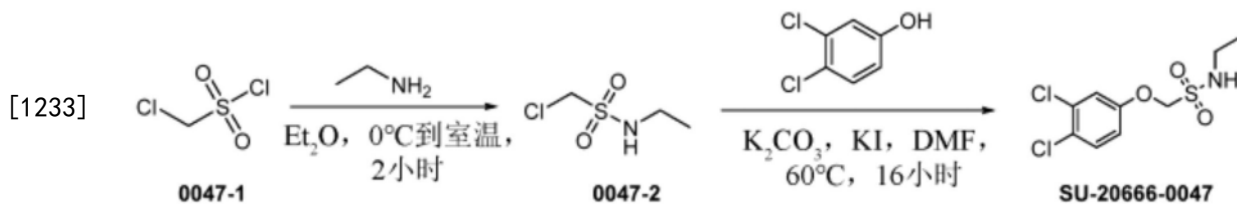
[1231]

化学式: $C_9H_{11}Cl_2NO_3S$

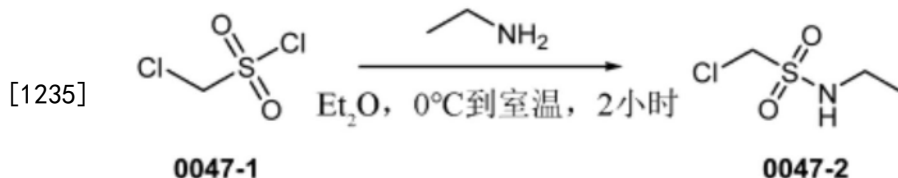
分子量: 284.16

SU20666-0047

[1232] SU20666-0047的途径

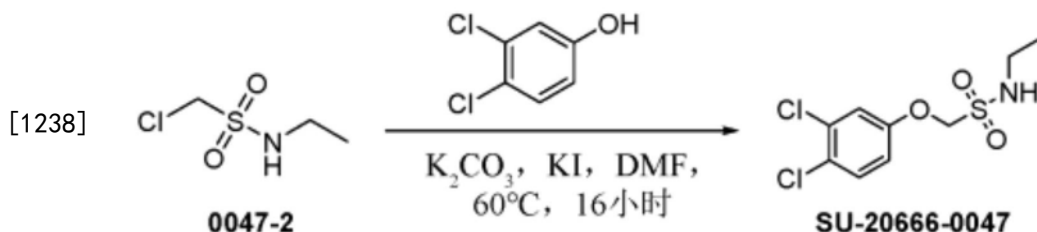


[1234] 1-氯-N-乙基甲磺酰胺(0047-2)的合成。



[1236] 在0°C下向化合物0047-1 (1.5g, 1.0mmol) 于Et₂O (15mL) 中的溶液中添加乙胺 (THF 中2.0M, 12.5mL, 2.5mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物0047-2 (600mg, 产率: 38%)。

[1237] 1-(3,4-二氯苯氧基)-N-乙基甲磺酰胺(SU-20666-0047)的合成。



[1239] 向3,4-二氯苯酚 (200mg, 1.2mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加0047-2 (230mg, 1.5mmol) 和K₂CO₃ (339mg, 2.5mmol)。将所得反应混合物在60°C下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU-20666-0047 (25mg, 产率: 10%)。

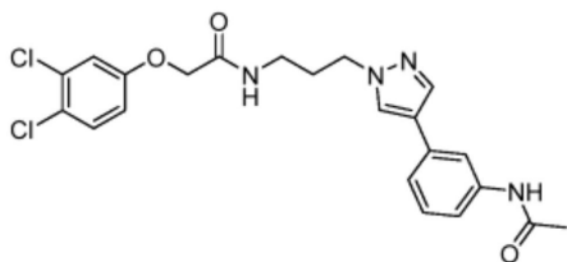
[1240] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.15%, 保留时间=1.932分钟; MS计算值: 283.0; MS实测值: 282.0 [M-H]⁺。

[1241] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=9.636分钟。

[1242] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.27 (3H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 4.44 (1H, s), 4.97-4.99 (2H, m), 6.92-6.95 (1H, m), 7.17-7.18 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m)。

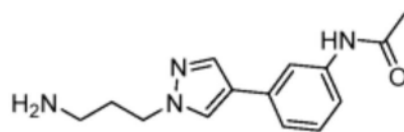
[1243] 名称SU20666-0051、SP 51和51都指具有如下文所示的式的相同化合物。

[1244]



化学式: $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_3$
分子量: 461.34

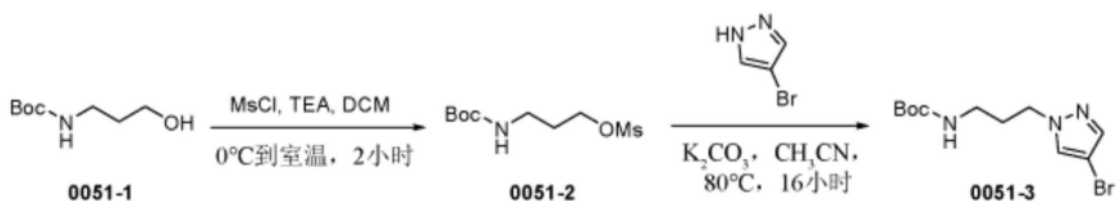
SU20666-0051



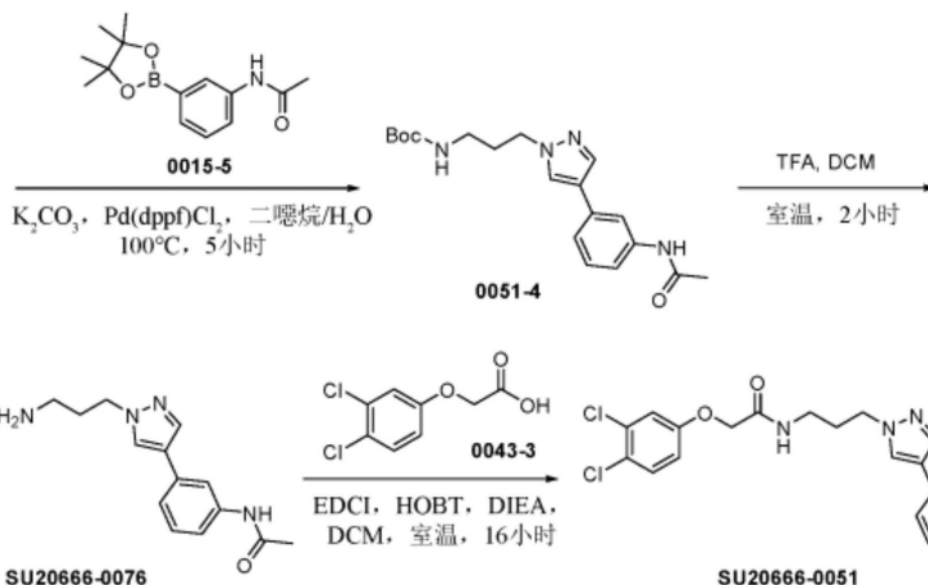
化学式: $C_{14}H_{18}N_4O$
分子量: 258.32

SU20666-0076

[1245] SU20666-0051和SU20666-0076的途径

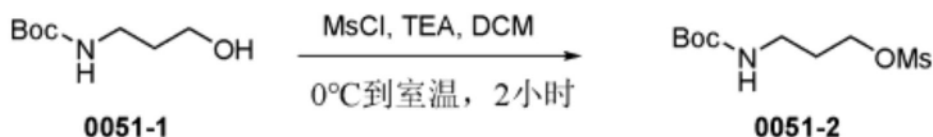


[1246]



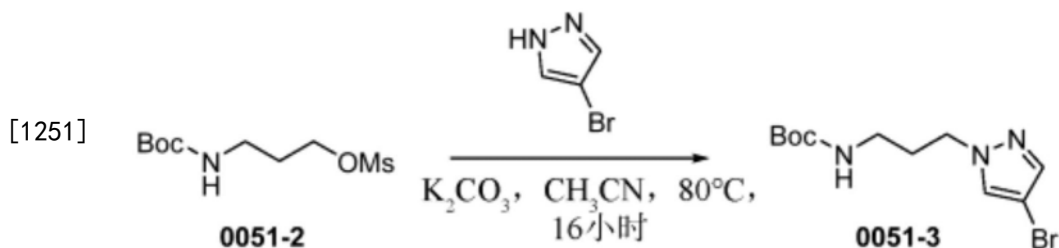
[1247] 1-氯-N-乙基甲磺酰胺 (0051-2) 的合成。

[1248]



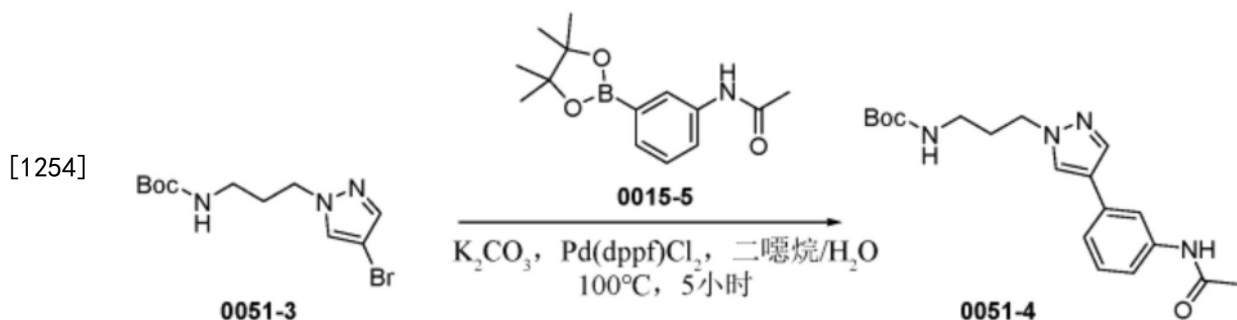
[1249] 在0℃下向0051-1 (1.0g, 5.7mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加TEA (1.2g, 11.4mmol) 和MsCl (0.78g, 6.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0051-2 (1.3g, 产率: 90%)。

[1250] (3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 (0051-3) 的合成。



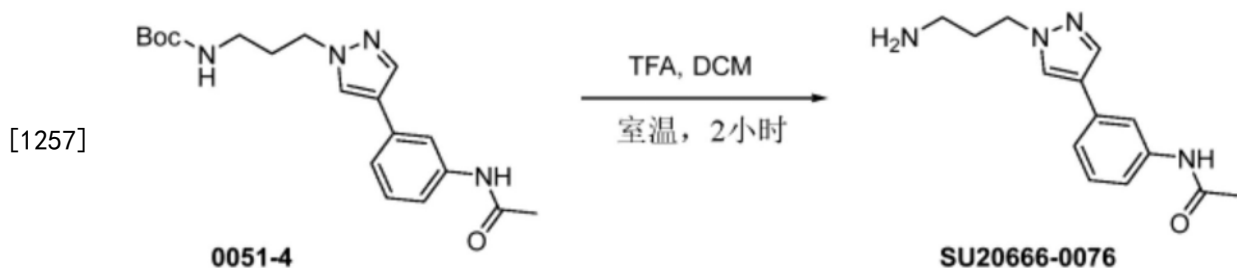
[1252] 向4-溴-1H-吡唑(0.74g, 5.1mmol)于乙腈(30mL)中的搅拌溶液中添加0051-2(1.3g, 5.1mmol)和 K_2CO_3 (0.84g, 6.1mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物0051-3(0.90g, 产率:58%)。

[1253] (3-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0051-4)的合成。



[1255] 向化合物0051-3(300mg, 0.99mmol)于二噁烷/水(10mL/2mL)中的搅拌溶液中添加0015-5(260mg, 0.99mmol)、 K_2CO_3 (164mg, 1.2mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (30mg)。将所得反应混合物加热到100℃,并且搅拌5小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0051-4(150mg, 产率:36%)。

[1256] N-(3-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0076)的合成。



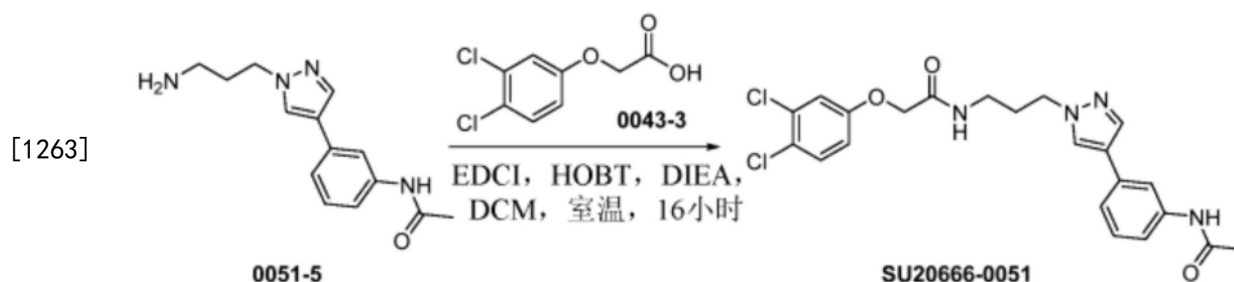
[1258] 在室温下向化合物0051-4(150mg, 0.41mmol)于DCM(10mL)的搅拌溶液中添加TFA(3mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌2小时,然后在真空中浓缩并且通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0076(80mg, 产率:74%)。

[1259] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.69%,保留时间=1.454分钟;MS计算值:258.1;MS实测值:259.2[M+H]⁺。

[1260] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.70%, 保留时间=5.517分钟。

[1261] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.83-1.90 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.37-7.38 (1H, m), 7.74-7.76 (2H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 9.92 (1H, s)。

[1262] N-(3-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (SU20666-0051) 的合成。



[1264] 向化合物0051-5 (80mg, 0.31mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加0043-3 (68mg, 0.31mmol)、DIEA (190mg, 1.5mmol)、EDCI (88mg, 0.46mmol) 和HOBT (62mg, 0.46mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0051 (40mg, 产率: 24%)。

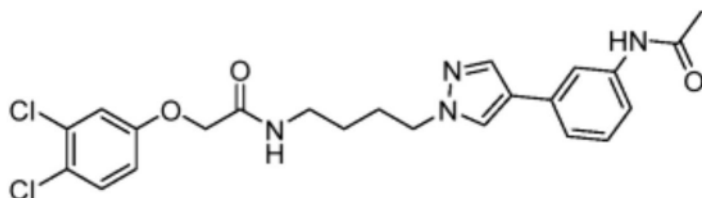
[1265] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 96.47%, 保留时间=1.883分钟; MS计算值: 460.1; MS实测值: 461.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

[1266] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 99.33%, 保留时间=9.012分钟。

[1267] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.92-2.02 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.14 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$), 7.20-7.28 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74-7.77 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.20 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.92 (1H, s)。

[1268] 名称SU20666-0052、SP 52和52都指具有下式的相同化合物:

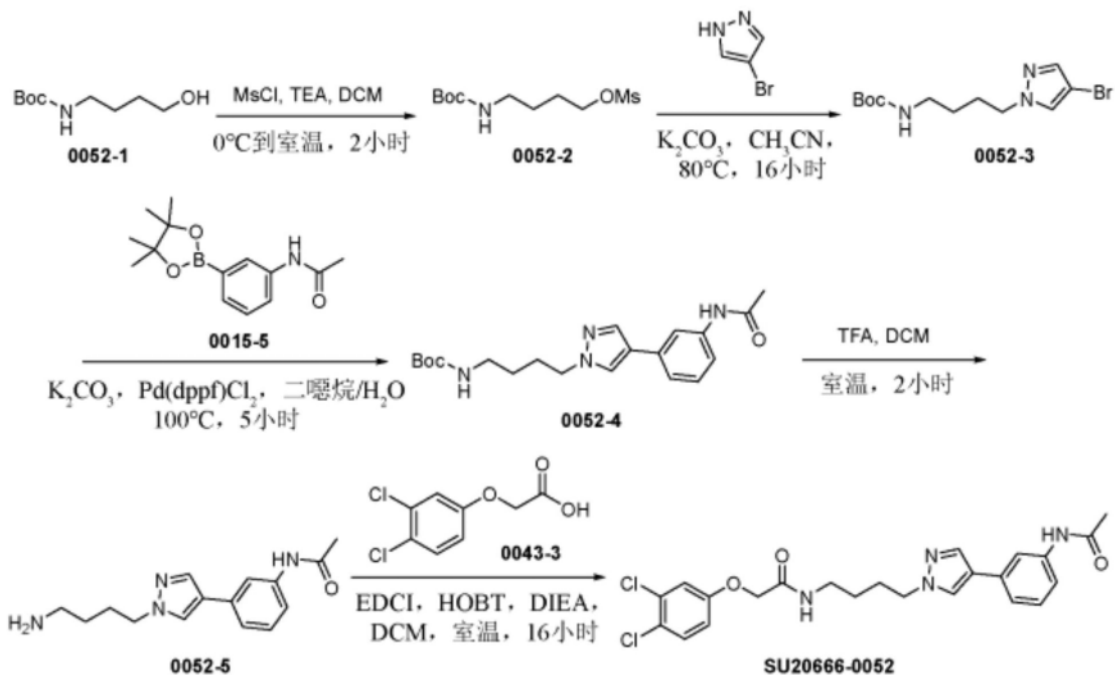
[1269]



化学式: $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_3$
分子量: 475.37

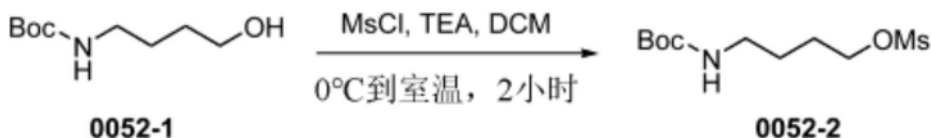
SU20666-0052

[1270] 方案1: SU20666-0052的途径



[1272] 甲磺酸4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酯(0052-2)的合成。

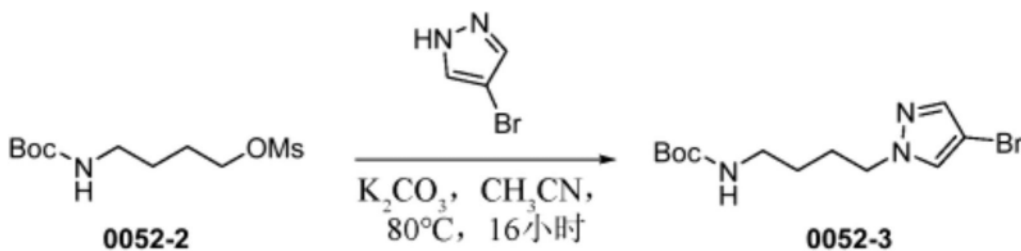
[1273]



[1274] 在0°C下向0052-1 (1.0g, 5.3mmol) 于DCM (30ml) 中的搅拌溶液中添加TEA (1.0g, 10.6mmol) 和MsCl (0.72g, 6.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0052-2 (1.2g, 产率: 85%)。

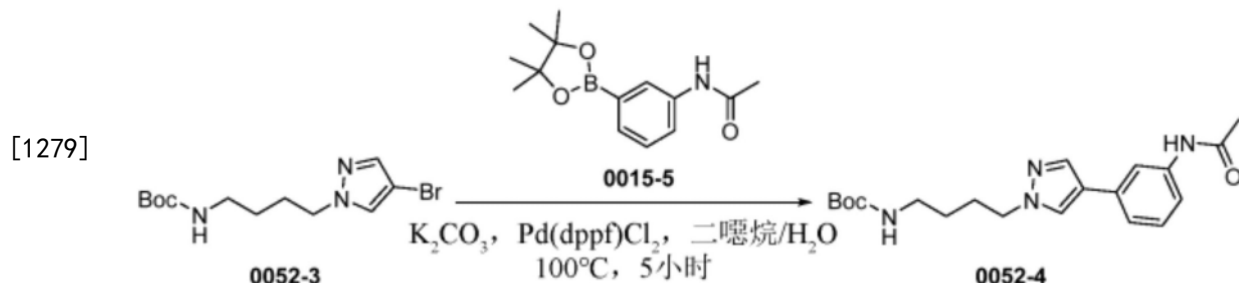
[1275] (4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(0052-3)的合成。

[1276]



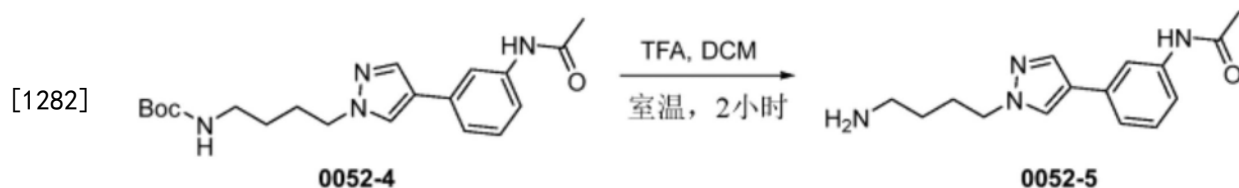
[1277] 向4-溴-1H-吡唑(0.65g, 4.5mmol)于乙腈(20ml)中的搅拌溶液中添加0052-2(1.2g, 4.5mmol)和 K_2CO_3 (0.93g, 6.8mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物0052-3(1.0g, 产率:70%)。

[1278] (4-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(0052-4)的合成。



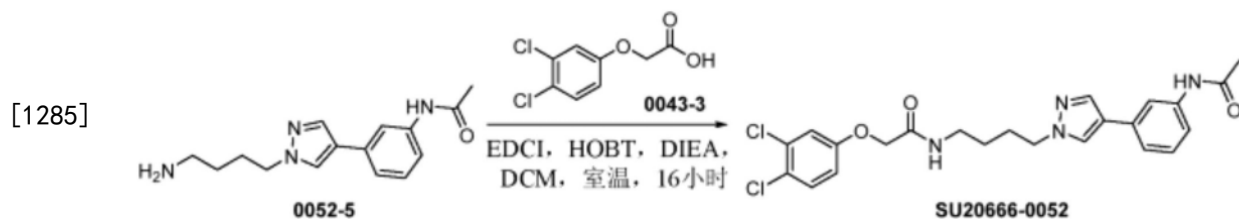
[1280] 向化合物0052-3(300mg, 0.95mmol)于二噁烷/水(20mL/2mL)中的搅拌溶液中添加0015-5(250mg, 0.95mmol)、 K_2CO_3 (200mg, 1.4mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (30mg)。将所得反应混合物加热到100℃,并且搅拌5小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0052-4(160mg, 产率:45%)。

[1281] N-(3-(1-(4-氨基丁基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(0052-5)的合成。



[1283] 在室温下向化合物0052-4(160mg, 0.43mmol)于DCM(10mL)的搅拌溶液中添加TFA(3mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌2小时,然后在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0052-5(120mg, 产率:100%)。

[1284] N-(4-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(SU20666-0052)的合成。



[1286] 向化合物0052-5(110mg, 0.40mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加0043-3(89mg, 0.40mmol)、DIEA(260mg, 2.0mmol)、EDCI(115mg, 0.60mmol)和HOBT(82mg, 0.60mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0052(48mg, 产率:25%)。

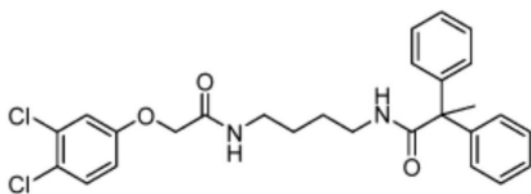
[1287] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40

°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.62%,保留时间=1.770分钟;MS计算值:474.1;MS实测值:475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1288] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.045分钟。

[1289] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.38-1.42 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.15 (2H, q, $J=8.8\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.20-7.28 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 9.92 (1H, s)。

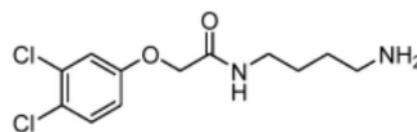
[1290] 名称SU20666-0053、SP 53和53都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-0054、SP 54和54都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-0064、SP 64和64都指具有如下文所示的式的相同化合物。



化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$
分子量: 499.43

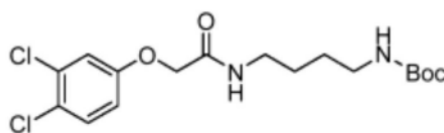
[1291]

SU20666-0053



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$
分子量: 291.17

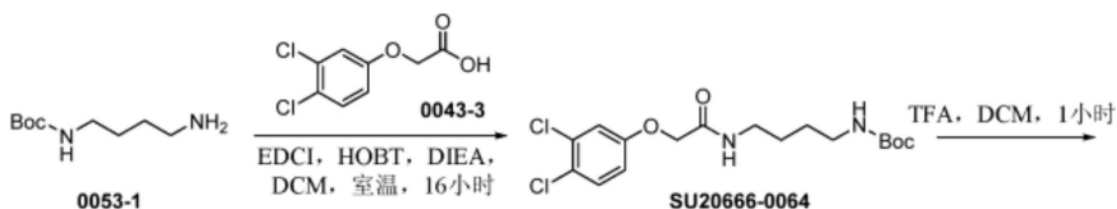
SU20666-0054



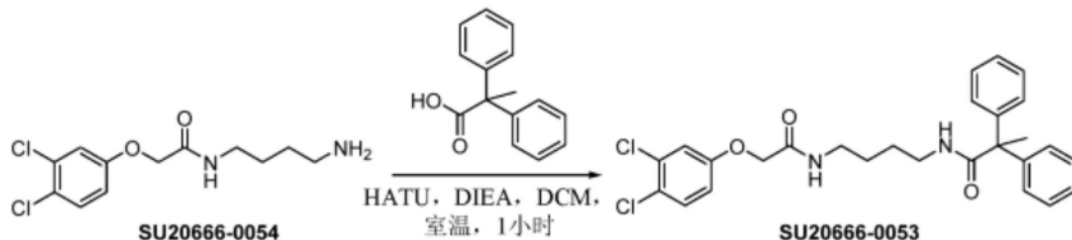
化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$
分子量: 391.29

SU20666-0064

[1292] SU20666-0053、SU20666-0054和SU20666-0064的途径

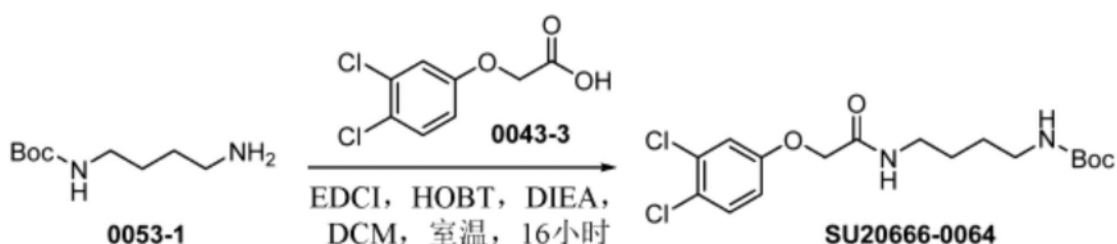


[1293]



[1294] (4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 (SU20666-0064) 的合成。

[1295]



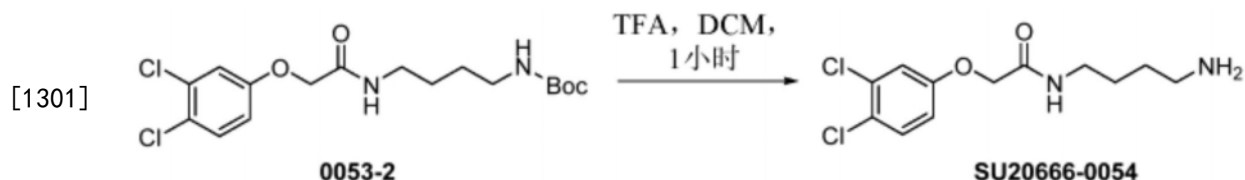
[1296] 向化合物0053-1 (390mg, 1.8mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加0043-3 (400mg, 2.1mmol)、DIEA (684mg, 5.3mmol)、EDCI (510mg, 2.7mmol) 和HOBT (362mg, 2.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物SU20666-0064 (500mg, 产率: 58%)。

[1297] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.49%, 保留时间=2.102分钟; MS计算值: 390.1; MS实测值: 335.0 [M-56]⁺ 和 291.0 [M-100]⁺。

[1298] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.446分钟。

[1299] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.34 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.37-1.39 (2H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.10 (1H, q, J=6.4Hz), 4.51 (2H, s), 6.78 (1H, t, J=5.6Hz), 6.98 (1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.25 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8Hz), 8.11 (1H, t, J=5.6Hz)。

[1300] N-(4-氨基丁基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (SU20666-0054) 的合成。



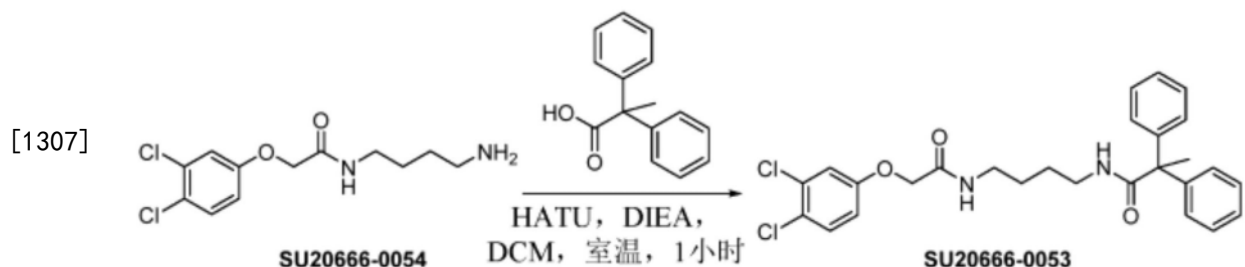
[1302] 在室温下向化合物0053-2 (400mg, 1.03mmol) 于DCM (10mL) 的搅拌溶液中添加TFA (3mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌1小时, 然后在真空中浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈无色油的期望产物SU20666-0054 (200mg, 产率: 35%)。

[1303] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.49%, 保留时间=1.521分钟; MS计算值: 290.1; MS实测值: 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1304] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.93%, 保留时间=6.945分钟。

[1305] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23-1.47 (6H, m), 3.10 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$)。

[1306] N-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)丁基)-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0053) 的合成。



[1308] 向化合物SU20666-0054 (85mg, 0.29mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加2,2-二苯基丙酸 (55mg, 0.24mmol)、DIEA (155mg, 1.2mmol) 和HATU (140mg, 0.37mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈无色油的期望产物SU20666-0053 (26mg, 产率: 25%)。

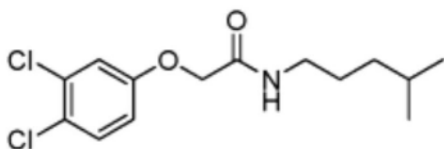
[1309] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.73%, 保留时间=2.011分钟; MS计算值: 498.1; MS实测值: 499.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1310] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C;

流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.01%,保留时间=11.053分钟。

[1311] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37 (4H, brs.), 1.84 (3H, s), 3.05-3.11 (4H, m), 4.51 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.14-7.16 (4H, m), 7.20-7.31 (8H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.11 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$)。

[1312] 名称SU20666-0055、SP 55和55都指具有下式的相同化合物:

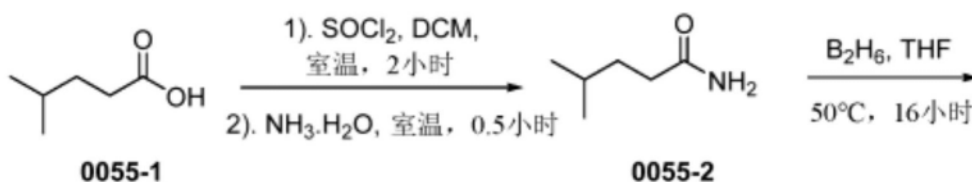


[1313]

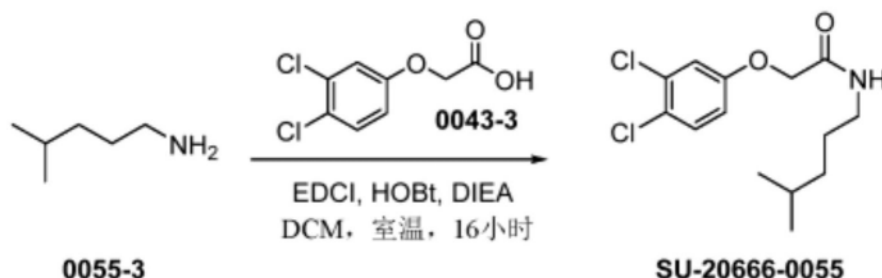
化学式: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$
分子量: 304.21

SU20666-0055

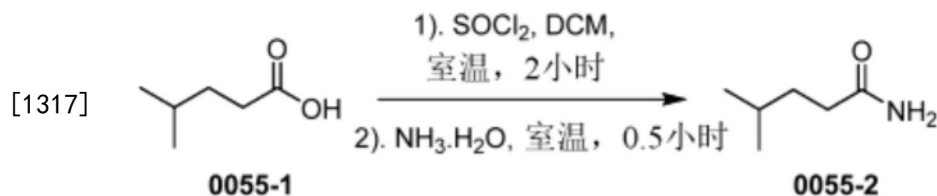
[1314] SU20666-0055的途径



[1315]

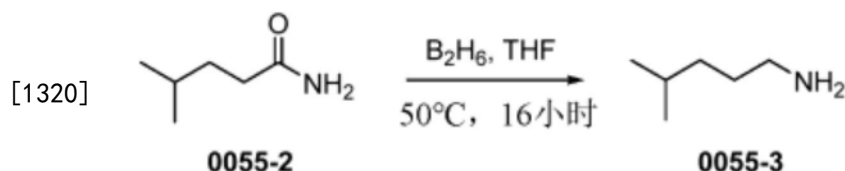


[1316] 4-甲基戊酰胺 (0055-2) 的合成。



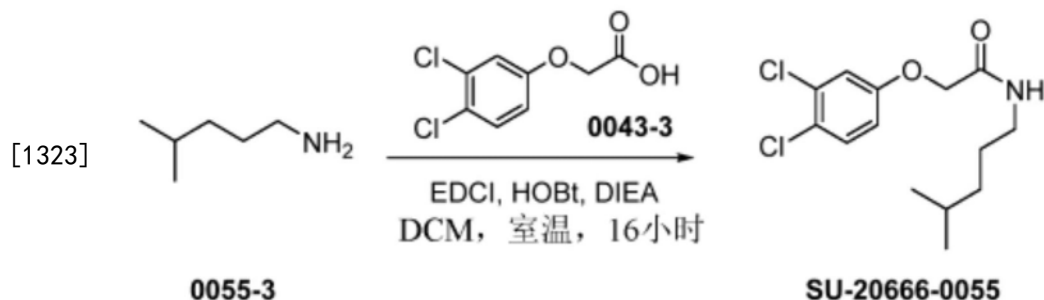
[1318] 向化合物0055-1 (500mg, 4.3mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (1.0g, 8.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时并且在真空中浓缩,然后添加氢氧化铵 (5mL) 并且在室温下另外搅拌0.5小时,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩以产生呈白色固体的期望产物0055-2 (240mg, 产率:48%)。

[1319] 4-甲基戊烷-1-胺 (0055-3) 的合成。



[1321] 向0055-2 (220mg, 1.9mmol) 于THF (5mL) 的搅拌溶液中添加硼烷-四氢呋喃 (1.0N, 11.5mL, 11.5mmol)。将所得反应混合物加热到50°C并搅拌16小时。然后添加HCl (1.0N, 5mL) 并且在室温下搅拌1小时, 将水相中和并且然后用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈无色油的期望产物0055-3 (110mg, 产率: 56%)。

[1322] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(4-甲基戊基)乙酰胺 (SU20666-0055) 的合成。



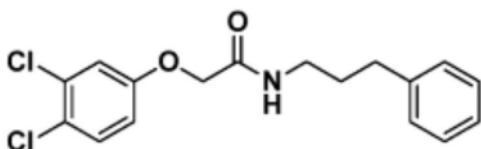
[1324] 向化合物0055-3 (200mg, 0.91mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加0043-3 (110mg, 1.1mmol)、DIEA (348mg, 2.7mmol)、EDCI (262mg, 1.4mmol) 和HOBT (186mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0055 (26mg, 产率: 9.5%)。

[1325] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.310分钟; MS计算值: 303.1; MS实测值: 304.0 [M+H]⁺。

[1326] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 99.01%, 保留时间=11.649分钟。

[1327] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (6H, d, J=6.8Hz), 1.17-1.21 (2H, m), 1.51-1.57 (3H, m), 3.33 (2H, q, J=6.8Hz), 4.46 (2H, s), 6.45 (1H, brs.), 6.79 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.05 (1H, d, J=2.8Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz)。

[1328] 名称SU20666-0056、SP 56和56都指具有下式的相同化合物:

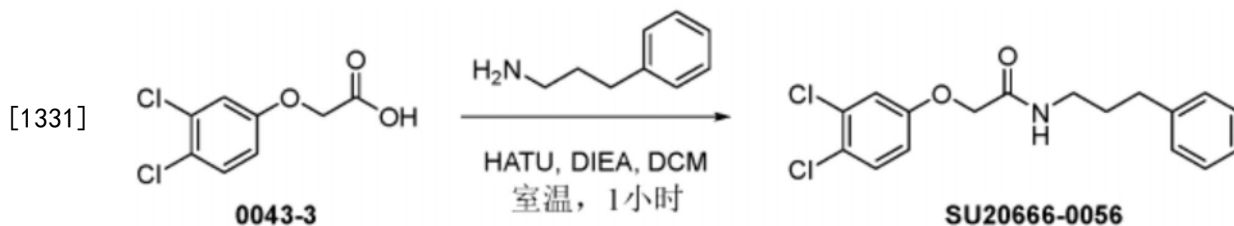


[1329]

化学式: $C_{17}H_{17}Cl_2NO_2$
分子量: 338.23

SU20666-0056

[1330] SU20666-0056的途径



[1332] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-苯基丙基)乙酰胺 (SU20666-0056) 的合成。

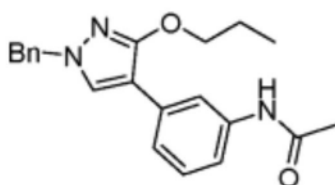
[1333] 向化合物0043-3 (150mg, 0.68mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加3-苯基丙-1-胺 (110mg, 0.82mmol)、DIEA (258mg, 2.0mmol) 和HATU (388mg, 1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0056 (42mg, 产率: 18%)。

[1334] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.194分钟; MS计算值: 337.1; MS实测值: 338.1 [M+H] $^{+}$ 。

[1335] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.940分钟。

[1336] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.86-1.93 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.39 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.42 (2H, s), 6.42 (1H, brs.), 6.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

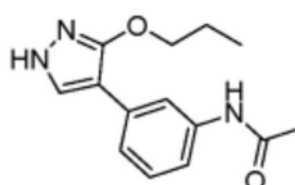
[1337] SU20666-0058和SU20666-0063



[1338]

化学式: $C_{21}H_{23}N_3O_2$
分子量: 349.43

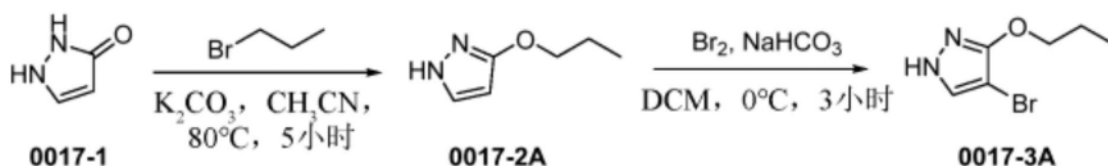
SU20666-0058



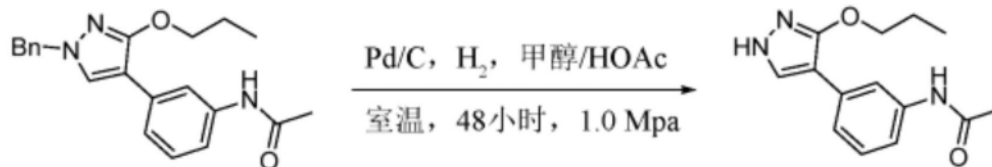
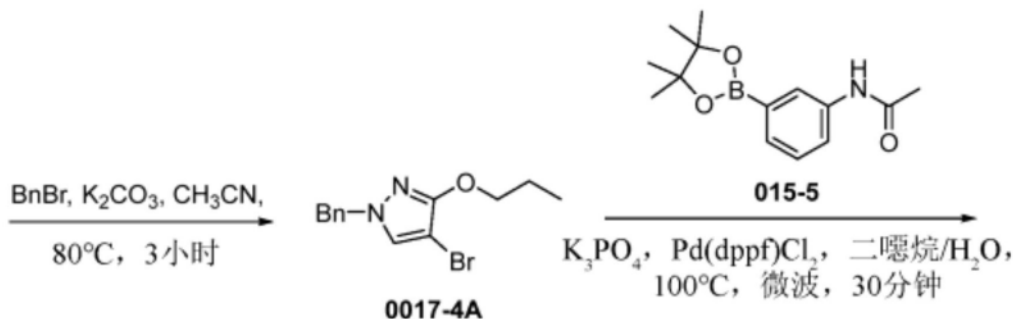
化学式: $C_{14}H_{17}N_3O_2$
分子量: 259.31

SU20666-0063

[1339] SU20666-0058和SU20666-0063的途径



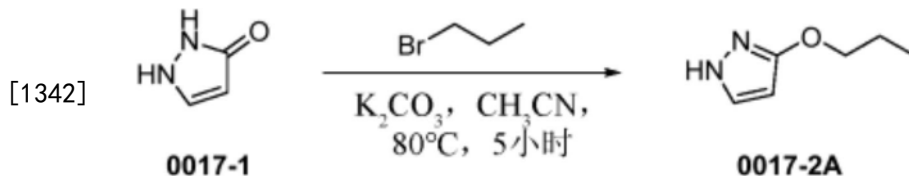
[1340]



SU20666-0058

SU20666-0063

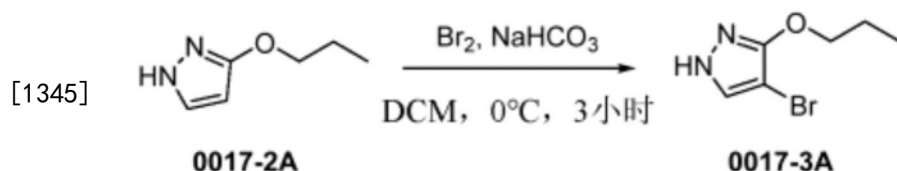
[1341] 3-丙氧基-1H-吡唑 (0017-2A) 的合成。



[1342]

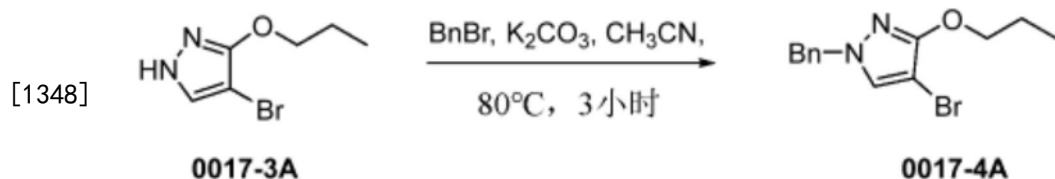
[1343] 向0017-1 (1.5g, 17.9mmol) 于CH₃CN (50ml) 中的搅拌溶液中添加1-溴丙烷 (2.2g, 17.9mmol)、K₂CO₃ (2.7g, 19.6mmol)。将所得反应混合物加热到80°C,持续5小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过C.C.纯化以产生呈黄色固体的期望产物0017-2A (1.0g,产率:44%)。

[1344] 4-溴-3-丙氧基-1H-吡唑 (0017-3A) 的合成。



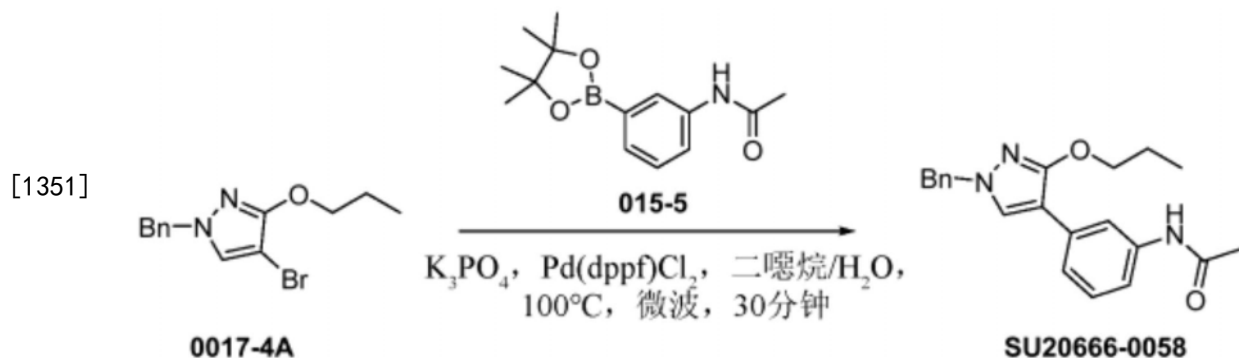
[1346] 向0017-2A (0.30g, 2.4mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中缓慢添加NaHCO₃ (0.24g, 2.8mmol) 和Br₂ (0.42g, 2.6mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌3小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0017-3A (0.42g, 产率: 86%)。

[1347] 1-苄基-4-溴-3-丙氧基-1H-吡唑 (0017-4A) 的合成。



[1349] 向0017-3A (0.30g, 1.46mmol) 于CH₃CN (20ml) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.22g, 1.6mmol) 和BnBr (0.28g, 1.6mmol)。将所得反应混合物加热到80°C, 持续3小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0017-4 (0.40g, 产率: 93%)。

[1350] N-(3-(1-苄基-3-丙氧基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0058) 的合成。



[1352] 向化合物0017-4A (150mg, 0.51mmol) 于二噁烷/水 (6mL/1mL) 中的溶液中添加015-5 (146mg, 0.56mmol)、K₃PO₄ (200mg, 0.76mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (30mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且在微波条件下搅拌0.5小时, 然后在真空中浓缩以去除溶剂, 并且添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型TLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0058 (20mg, 产率: 11%)。

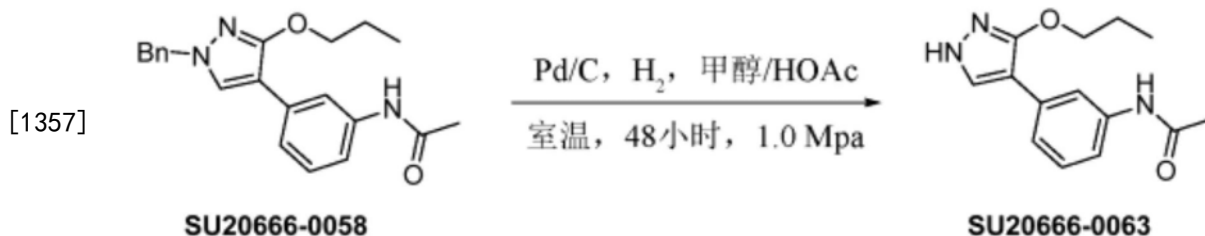
[1353] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.869分钟; MS计算值: 349.2; MS实测值: 350.2 [M+H]⁺。

[1354] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为

95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.47%,保留时间=10.083分钟。

[1355] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.76-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 7.15-7.33 (9H, m), 7.37 (1H, s), 7.66 (1H, s)。

[1356] N-(3-(3-丙氧基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0063)的合成。



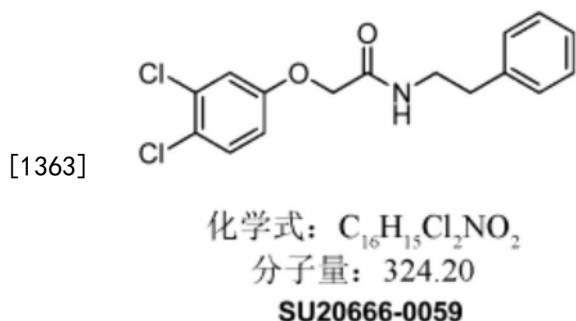
[1358] 向化合物SU20666-0058 (45mg, 0.13mmol) 于甲醇/HOAc (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (10%, 20mg)。将所得反应混合物在 H_2 气氛 (1.0Mpa) 下在室温下搅拌48小时并且然后过滤,在真空中浓缩滤液以去除溶剂并且通过制备型HPLC进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0063 (13mg, 产率:39%)。

[1359] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.577分钟;MS计算值:259.1;MS实测值:260.2[M+H] $^+$ 。

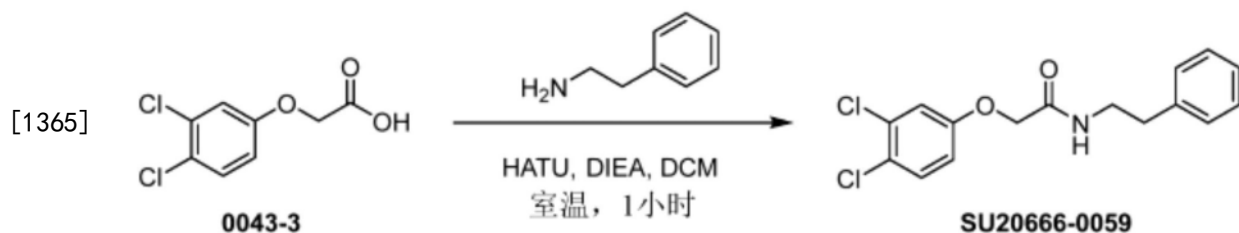
[1360] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH_3CN +0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH_3CN +0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=7.539分钟。

[1361] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75-1.80 (2H, m), 2.04 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 9.85 (1H, s), 12.01 (1H, s)。

[1362] 名称SU20666-0059、SP 59和59都指具有下式的相同化合物:



[1364] SU20666-0059的途径



[1366] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-苄基乙酰胺 (SU20666-0059) 的合成。

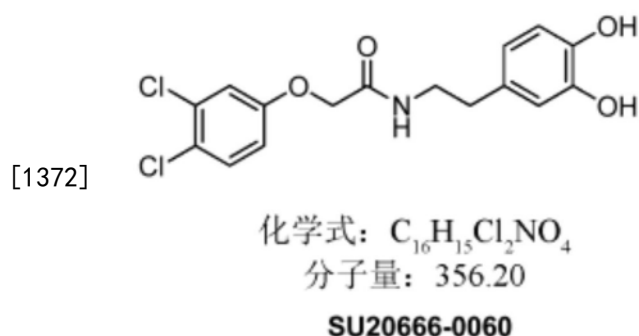
[1367] 向化合物0043-3 (150mg, 0.68mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加2-苯基乙胺 (100mg, 0.82mmol)、DIEA (258mg, 2.0mmol) 和HATU (388mg, 1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0059 (155mg, 产率: 70%)。

[1368] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.193分钟; MS计算值: 323.1; MS实测值: 324.0 [M+H] $^{+}$ 。

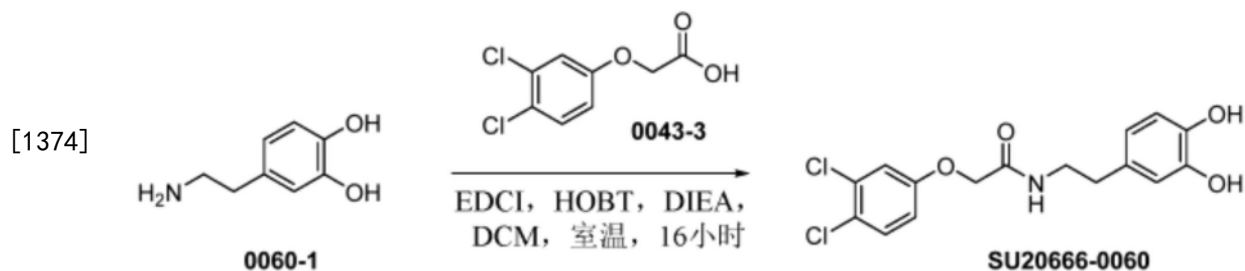
[1369] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.964分钟。

[1370] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.84 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.61 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 6.46 (1H, brs.), 6.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.14-7.16 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

[1371] 名称SU20666-0060、SP 60和60都指具有下式的相同化合物:



[1373] SU20666-0060的途径



[1375] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3,4-二羟基苯乙基)乙酰胺(SU20666-0060)的合成。

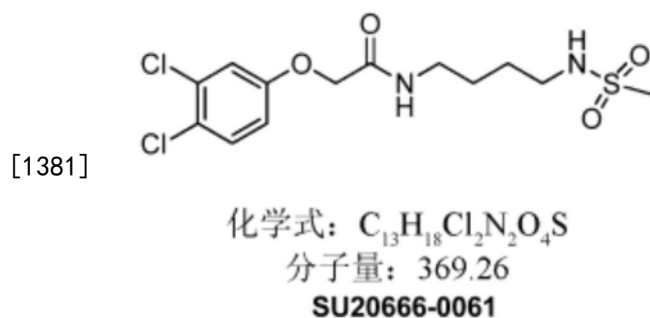
[1376] 向化合物0060-1 (86mg, 0.45mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加0043-3 (100mg, 0.45mmol)、DIEA (174mg, 1.35mmol)、EDCI (128mg, 0.67mmol) 和HOBT (91mg, 0.67mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0060 (60mg, 产率: 32%)。

[1377] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.674分钟; MS计算值: 355.0; MS实测值: 356.0 [M+H]⁺。

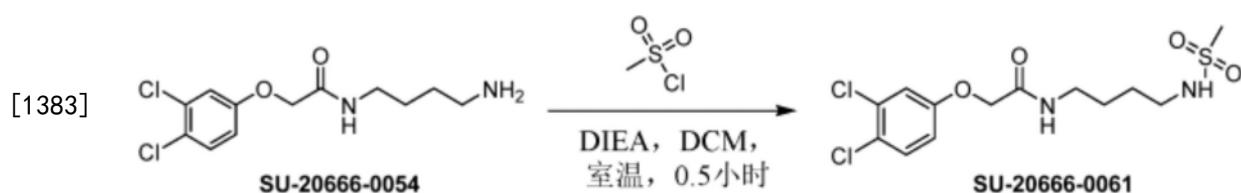
[1378] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 96.78%, 保留时间=8.331分钟。

[1379] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.54-2.56 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.6Hz), 6.58-6.63 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.25 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, t, J=5.2Hz), 8.65 (1H, brs.), 8.76 (1H, brs.)。

[1380] 名称SU20666-0061、SP 61和61都指具有下式的相同化合物:



[1382] SU20666-0061的途径



[1384] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(4-(甲基磺酰氨基)丁基)乙酰胺(SU20666-0061)的合成。

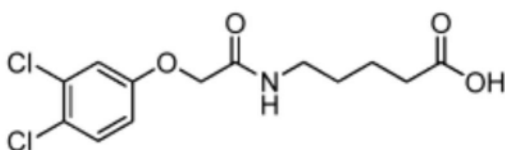
[1385] 在0℃下向化合物SU20666-0054(100mg,0.35mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(59mg,0.52mmol)和DIEA(89mg,0.69mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌0.5小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0061(54mg,产率:42%)。

[1386] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.57%,保留时间=1.785分钟;MS计算值:368.0;MS实测值:369.0[M+H]⁺。

[1387] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.57%,保留时间=8.602分钟。

[1388] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.63-1.69(4H,m),2.96(3H,s),3.18(2H,q,J=6.4Hz),3.39(2H,q,J=6.4Hz),4.46(2H,s),4.54(1H,t,J=5.6Hz),6.59(1H,s),6.80(1H,dd,J=8.8,2.8Hz),7.05(1H,d,J=3.2Hz),7.38(1H,d,J=9.2Hz)。

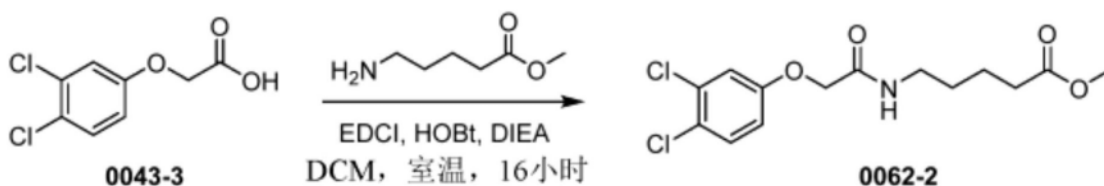
[1389] 名称SU20666-0062、SP 62和62都指具有下式的相同化合物:



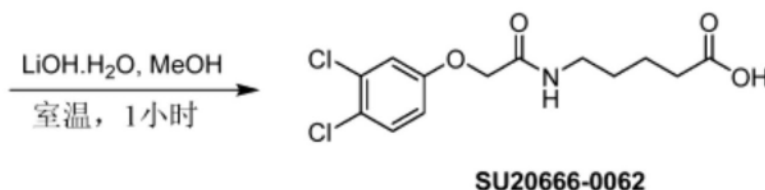
[1390]

化学式: C₁₃H₁₅Cl₂NO₄
分子量: 320.17
SU20666-0062

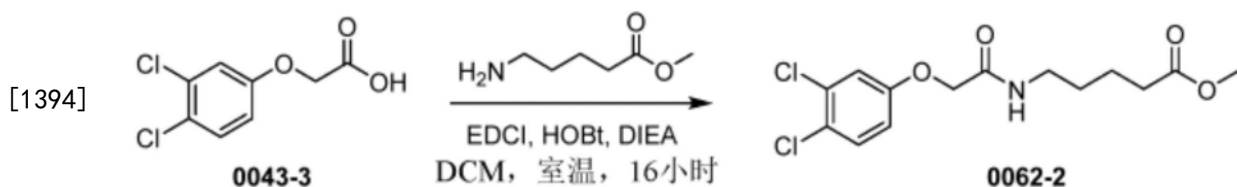
[1391] SU20666-0062的途径



[1392]

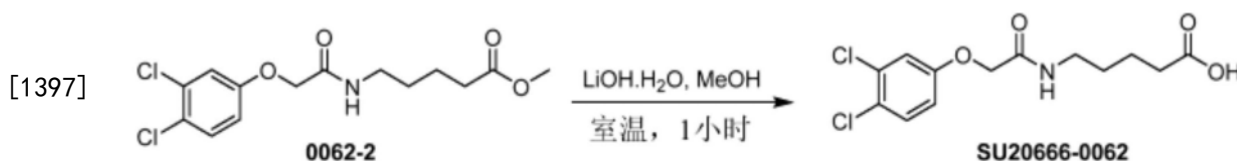


[1393] 5-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)戊酸甲酯(0062-2)的合成。



[1395] 在0℃下向化合物0043-3 (250mg, 1.14mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加5-氨基戊酸甲酯 (230mg, 1.36mmol)、DIEA (732mg, 5.68mmol)、EDCI (436mg, 2.27mmol) 和HOBT (309mg, 2.27mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0062-2 (250mg, 产率: 76%)。

[1396] 5-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)戊酸 (SU20666-0062) 的合成。



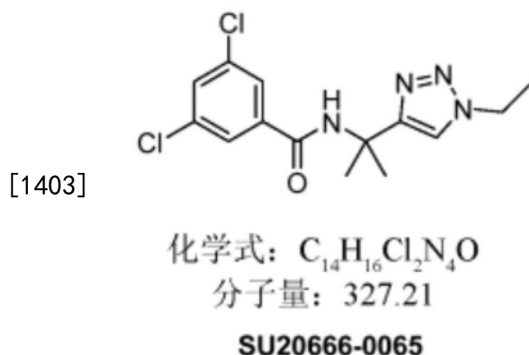
[1398] 在室温下向0062-2 (250mg, 0.75mmol) 于甲醇 (10mL) 的搅拌溶液中添加LiOH (210mg, 5.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0062 (33mg, 产率: 14%)。

[1399] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.07%, 保留时间=1.394分钟; MS计算值: 319.0; MS实测值: 320.0 [M+H]⁺。

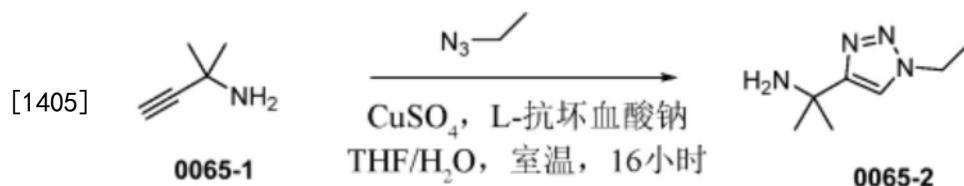
[1400] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 96.96%, 保留时间=6.593分钟。

[1401] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 1.60-1.61 (4H, m), 2.72-2.30 (2H, m), 3.30-3.31 (2H, m), 4.53 (2H, d, J=1.2Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.21-7.22 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=9.2, 1.6Hz)。

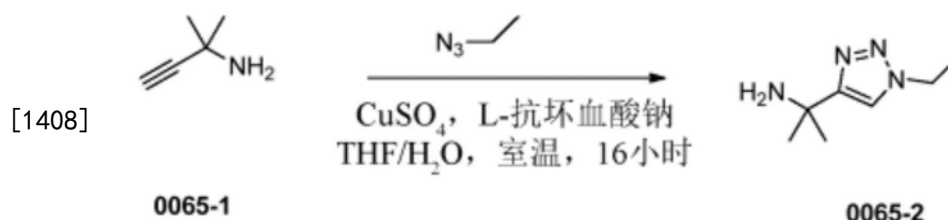
[1402] 名称SU20666-0065、SP 65和65都指具有下式的相同化合物:



[1404] SU20666-0065的途径

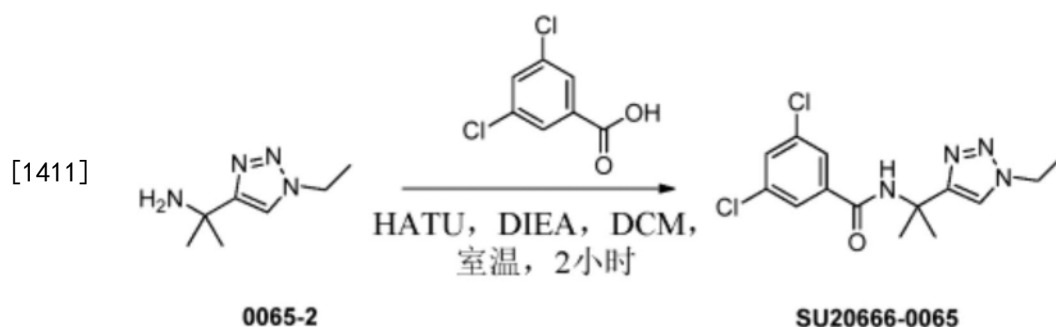


[1407] 2-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0065-2)的合成。



[1409] 在0℃下向化合物0065-1 (300mg, 3.60mmol) 于THF/H₂O (20mL/4mL) 中的溶液中添加五水硫酸铜(440mg, 1.80mmol)、L-抗坏血酸钠(350mg, 1.80mmol)和叠氮乙烷(300mg, 4.30mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,然后将水相浓缩以产生呈黄色油的期望产物0065-2(400mg, 产率:73%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1410] 3,5-二氯-N-(2-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0065)的合成。



[1412] 向化合物0065-2(100mg, 0.65mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(124mg, 0.65mmol)、DIEA(250mg, 1.95mmol)和HATU(380mg, 0.98mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0065(41mg, 产率:19%)。

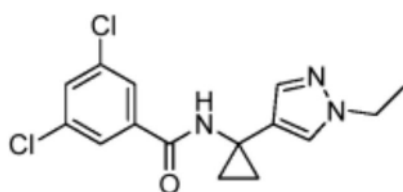
[1413] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40

°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.18%,保留时间=1.970分钟;MS计算值:326.1;MS实测值:327.2[M+H]⁺。

[1414] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.40%,保留时间=9.742分钟。

[1415] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 1.69 (6H, s), 4.32 (2H, q, J=7.2Hz), 7.79 (1H, t, J=2.0Hz), 7.85 (2H, d, J=2.0Hz), 7.94 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[1416] 名称SU20666-0066、SP 66和66都指具有下式的相同化合物:



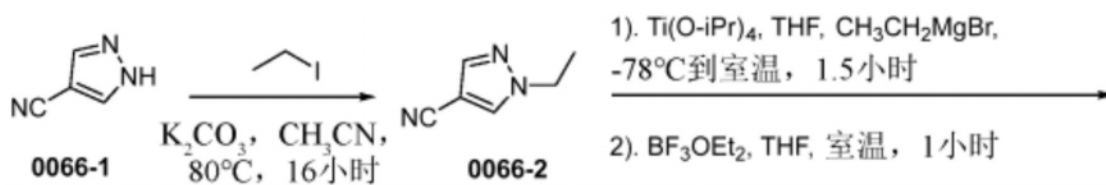
[1417]

化学式: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

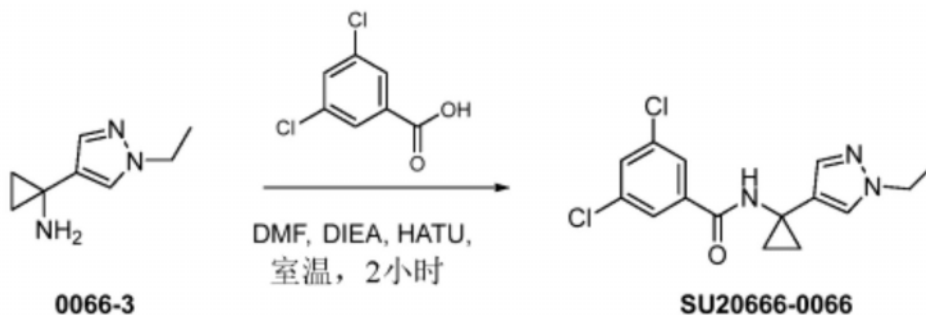
分子量: 324.21

SU20666-0066

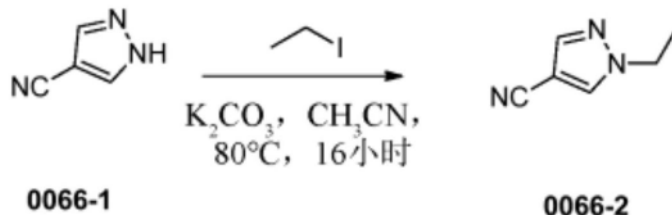
[1418] SU20666-0066的途径



[1419]



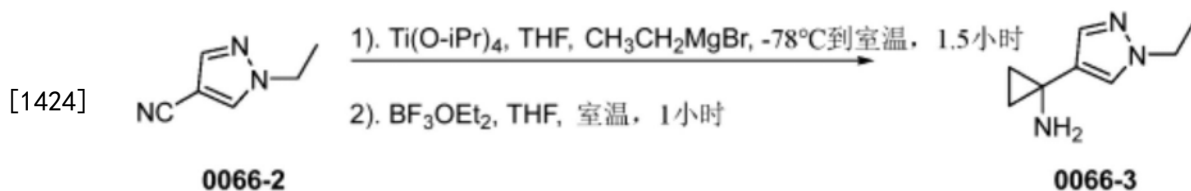
[1420] 1-乙基-1H-吡唑-4-甲腈 (0066-2) 的合成。



[1422] 向化合物0066-1 (2.0g, 21.5mmol) 于乙腈 (20ml) 中的溶液中添加碘乙烷 (4.0g,

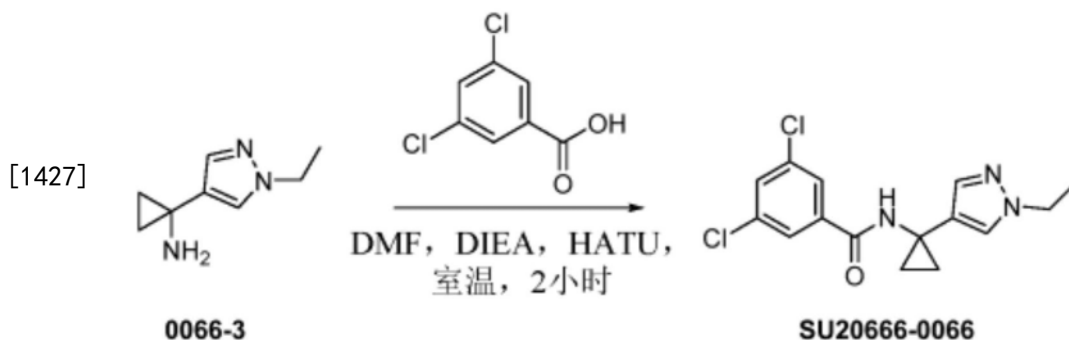
25.8mmol)、 K_2CO_3 (3.6g, 25.8mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 进一步纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0066-2 (2.4g, 产率: 92%)。

[1423] 1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基) 环丙烷胺 (0066-3) 的合成。



[1425] 在室温下向化合物0066-2 (0.6g, 4.9mmol) 于THF (10ml) 中的溶液中添加Ti (O-iPr)₄ (1.7g, 5.9mmol), 然后将混合物冷却到 $-78^\circ C$, 逐滴添加溴化乙基镁 (1.0M, 12mL, 12.3mmol) 并且在此温度下搅拌1小时, 然后温热到室温并且另外搅拌1.5小时。向此反应混合物中添加 BF_3OEt_2 (1.0M, 9.8mL, 9.8mmol) 并且然后在室温下搅拌16小时。然后将反应用水淬灭, 将水相用DCM/MeOH (10/1) 萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的期望产物0066-3 (600mg, 产率: 80%, 纯度: 30%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1426] 3,5-二氯-N-(1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基) 环丙基) 苯甲酰胺 (SU20666-0066) 的合成。



[1428] 向化合物0066-3 (333mg, 纯度: 30%, 0.66mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (152mg, 0.79mmol)、DIEA (170mg, 1.32mmol) 和HATU (380mg, 0.98mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0066 (79mg, 产率: 37%)。

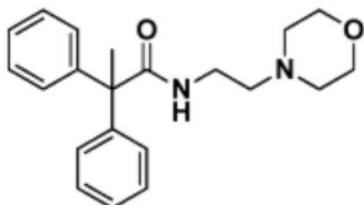
[1429] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 96.25%, 保留时间=1.954分钟; MS计算值: 323.1; MS实测值: 324.2 [$M+H$]⁺。

[1430] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.73%, 保留时

间=9.266分钟。

[1431] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.02-1.05 (2H, m), 1.11-1.14 (2H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.02 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.27 (1H, s)。

[1432] SU20666-0067

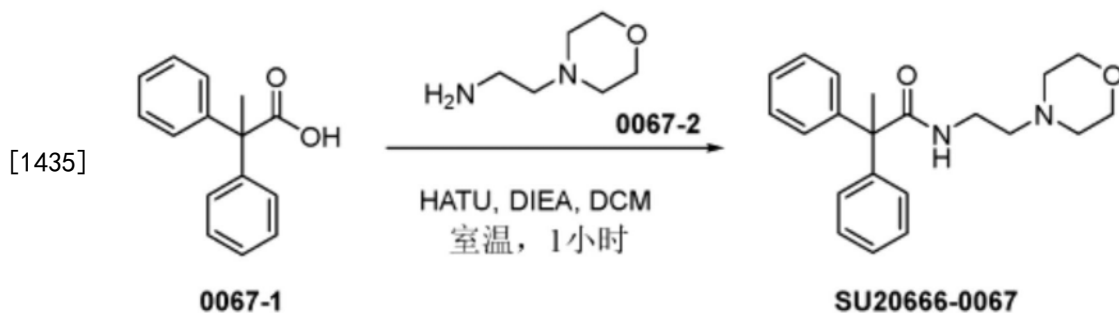


[1433]

化学式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$
分子量: 338.44

SU20666-0067

[1434] SU20666-0067的途径



[1436] N-(2-吗啉代乙基)-2,2-二苯基丙酰胺(SU20666-0067)的合成。

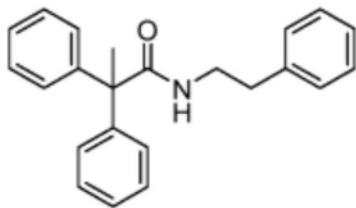
[1437] 向化合物0067-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加0067-2 (140mg, 1.06mmol)、DIEA (343mg, 2.66mmol) 和HATU (504mg, 1.33mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0067 (188mg, 产率: 63%)。

[1438] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.936分钟; MS计算值: 338.2; MS实测值: 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1439] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.71%, 保留时间=9.365分钟。

[1440] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85 (3H, s), 2.29-2.35 (6H, m), 3.21 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.48 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.19-7.26 (6H, m), 7.29-7.33 (4H, m)。

[1441] SU20666-0068



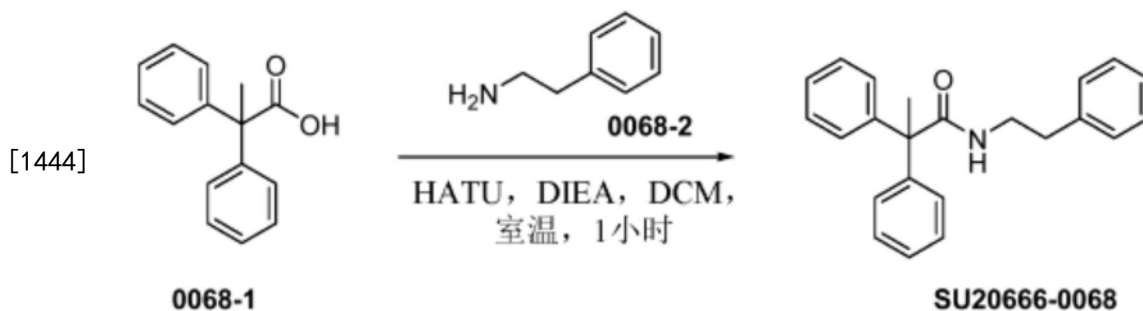
[1442]

化学式: $C_{23}H_{23}NO$

分子量: 329.43

SU20666-0068

[1443] 方案1: SU20666-0068的途径



[1445] N-苯乙基-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0068) 的合成。

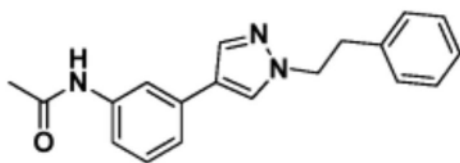
[1446] 向化合物0068-1 (100mg, 0.44mmol) 于DCM (5ml) 的搅拌溶液中添加0068-2 (80mg, 0.66mmol)、DIEA (170mg, 1.32mmol) 和HATU (334mg, 0.88mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0068 (20mg, 产率: 15.9%)。

[1447] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.21%, 保留时间=2.062分钟; MS计算值: 329.2; MS实测值: 330.3 [M+H] $^{+}$ 。

[1448] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.96%, 保留时间=11.517分钟。

[1449] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.81 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=7.6Hz), 3.32 (1H, s), 3.36 (1H, d, J=6.8Hz), 7.09-7.14 (6H, m), 7.20-7.30 (10H, m)。

[1450] SU20666-0069



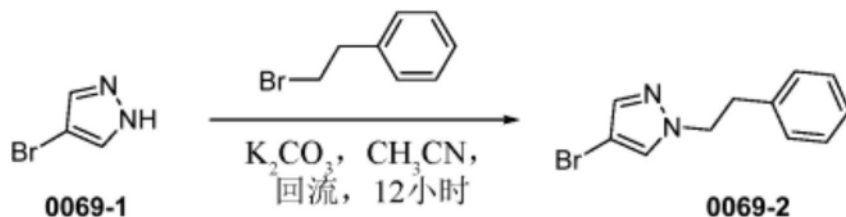
[1451]

化学式: $C_{19}H_{19}N_3O$

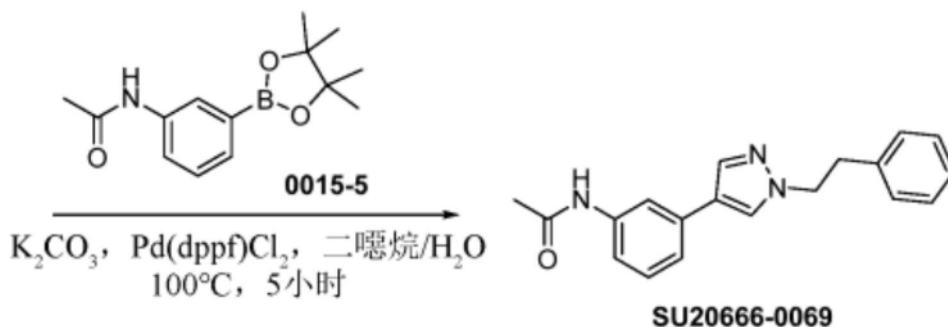
分子量: 305.37

SU20666-0069

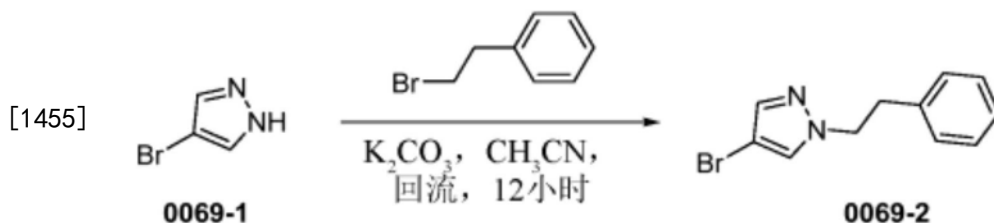
[1452] SU20666-0069的途径



[1453]

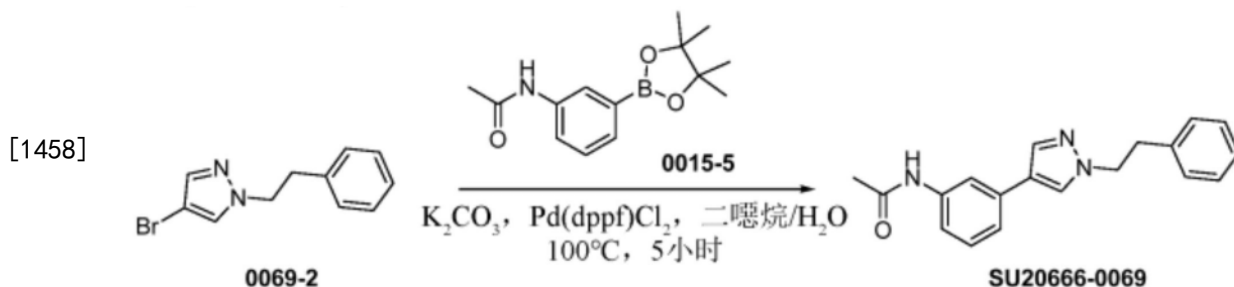


[1454] 4-溴-1-苯乙基-1H-吡唑 (0069-2) 的合成。



[1456] 向化合物0069-1 (1.0g, 6.8mmol) 于乙腈 (15ml) 中的溶液中添加 (2-溴乙基) 苯 (1.5g, 8.2mmol)、 K_2CO_3 (1.1g, 8.2mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌12小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过C.C.进一步纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0069-2 (1.2g, 产率:70%)。

[1457] N-(2-吗啉代乙基)-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0069) 的合成。



[1459] 向化合物0069-2 (200mg, 0.80mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加

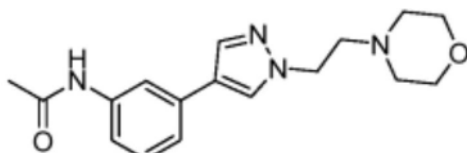
0015-5 (250mg, 0.96mmol)、 K_2CO_3 (220mg, 1.60mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (20mg)。将所得反应混合物加热到 $100^\circ C$, 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0069 (101mg, 产率: 41%)。

[1460] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: $40^\circ C$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.83%, 保留时间=1.753分钟; MS计算值: 305.1; MS实测值: 306.1 $[M+H]^+$ 。

[1461] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: $40^\circ C$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.690分钟。

[1462] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.05 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=7.2Hz$), 4.37 (2H, t, $J=7.2Hz$), 7.18-7.29 (7H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0Hz$), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.92 (1H, s)。

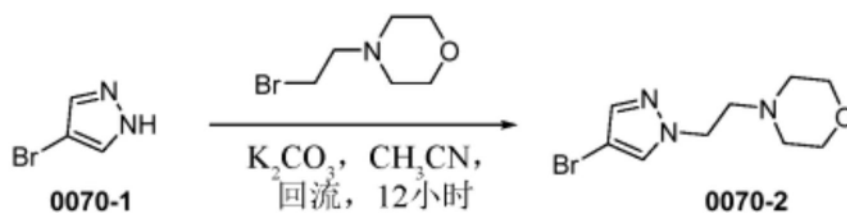
[1463] SU20666-0070



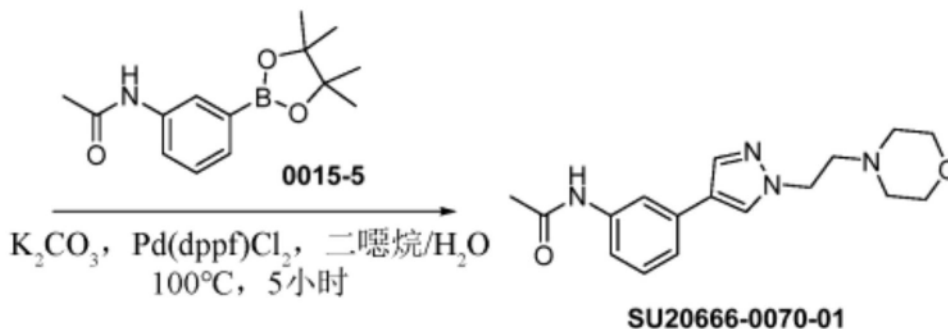
[1464]

化学式: $C_{17}H_{22}N_4O_2$
分子量: 314.38
SU20666-0070

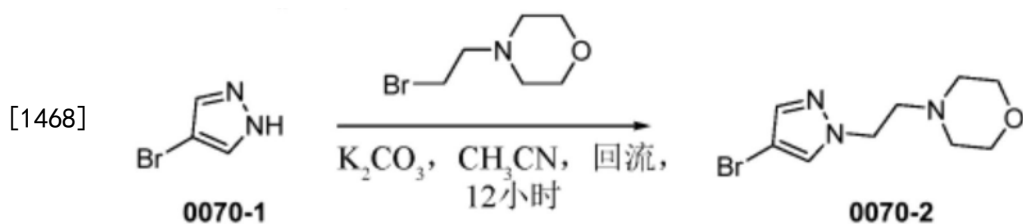
[1465] SU20666-0070的途径



[1466]

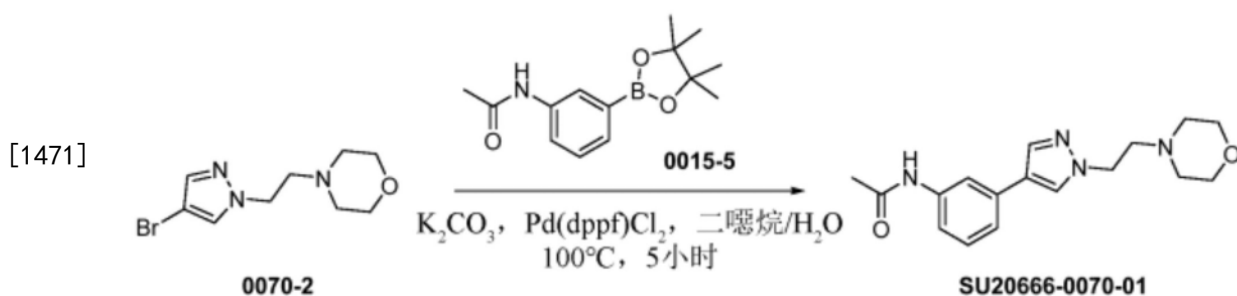


[1467] 4-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉 (0070-2) 的合成。



[1469] 向化合物0070-1 (445mg, 3.0mmol) 于乙腈 (15ml) 中的溶液中添加4-(2-溴乙基)吗啉 (1.0g, 3.6mmol)、 K_2CO_3 (0.50g, 3.6mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 进一步纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0070-2 (0.50g, 产率: 64%)。

[1470] N-(2-吗啉代乙基)-2,2-二苯基丙酰胺 (SU20666-0070) 的合成。



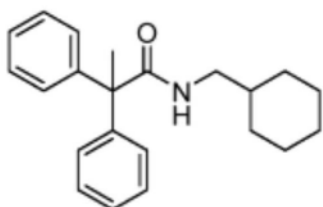
[1472] 向化合物0070-2 (200mg, 0.77mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加0015-5 (241mg, 0.92mmol)、 K_2CO_3 (212mg, 1.64mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (20mg)。将所得反应混合物加热到100℃, 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0070 (18mg, 产率: 7.5%)。

[1473] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.383分钟; MS计算值: 314.2; MS实测值: 315.1 $[M+H]^+$ 。

[1474] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=6.276分钟。

[1475] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (3H, s), 2.40-2.43 (4H, m), 2.73 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.54-3.56 (4H, m), 4.25 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.75 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

[1476] SU20666-0071



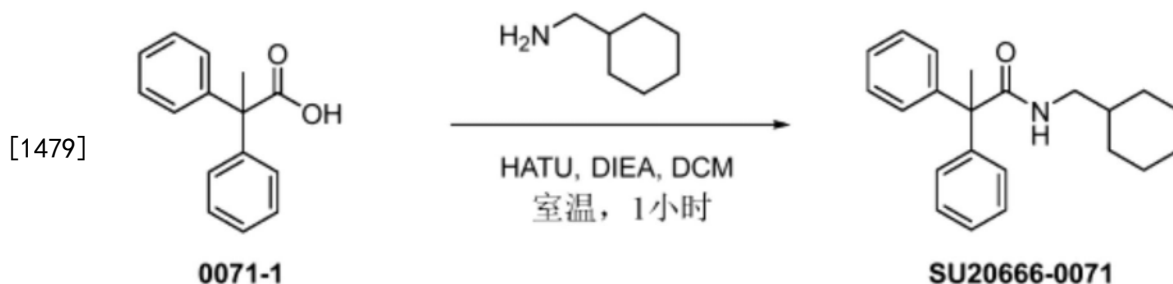
[1477]

化学式: $C_{22}H_{27}NO$

分子量: 321.46

SU20666-0071

[1478] SU20666-0071的途径



[1480] N-(环己基甲基)-2,2-二苯基丙酰胺(SU20666-0071)的合成。

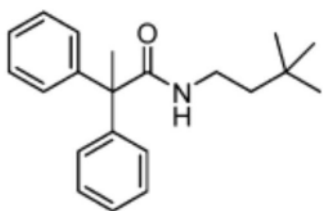
[1481] 向化合物0071-1 (200mg, 0.88mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加环己基甲胺 (120mg, 0.88mmol)、DIEA (343mg, 2.66mmol) 和HATU (504mg, 1.33mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0071 (140mg, 产率: 49%)。

[1482] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.15%, 保留时间=2.197分钟; MS计算值: 321.2; MS实测值: 322.2[M+H] $^{+}$ 。

[1483] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=12.345分钟。

[1484] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.73-0.82 (2H, m), 1.05-1.17 (3H, m), 1.39-1.46 (1H, m), 1.52-1.63 (5H, m), 1.85 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.4Hz), 7.15-7.24 (7H, m), 7.28-7.32 (4H, m)。

[1485] SU20666-0072



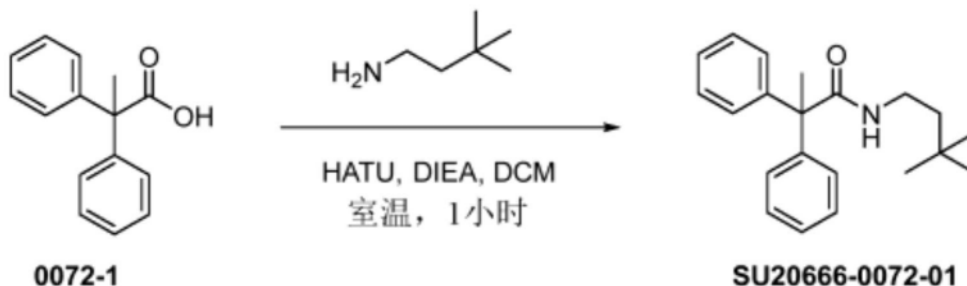
[1486]

化学式: $C_{21}H_{27}NO$

分子量: 309.45

SU20666-0072

[1487] SU20666-0072的途径



[1488]

0072-1**SU20666-0072-01**

[1489] N-(3,3-二甲基丁基)-2,2-二苯基丙酰胺(SU20666-0072)的合成。

[1490] 向化合物0072-1(200mg, 0.88mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加3,3-二甲基丁烷-1-胺(107mg, 1.06mmol)、DIEA(343mg, 2.66mmol)和HATU(504mg, 1.33mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0072(212mg, 产率:78%)。

[1491] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=2.368分钟;MS计算值:309.2;MS实测值:310.2[M+H] $^{+}$ 。

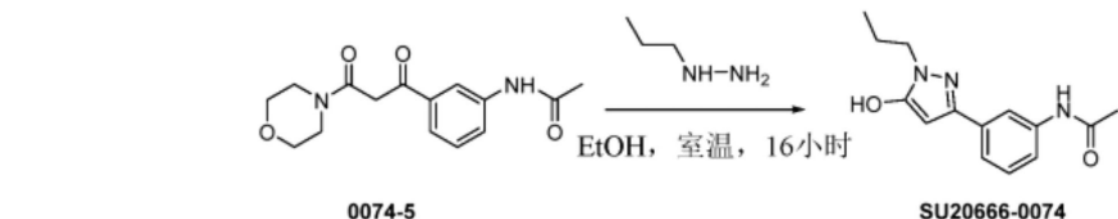
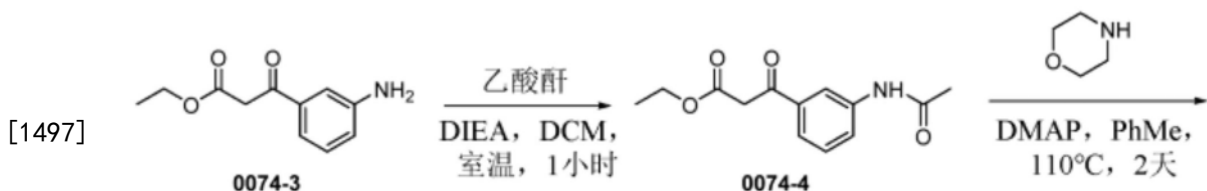
[1492] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=11.988分钟。

[1493] 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 0.85(9H, s), 1.29-1.33(2H, m), 1.83(3H, s), 3.07-3.13(2H, m), 7.14-7.16(4H, m), 7.21-7.24(3H, m), 7.28-7.32(4H, m)。

[1494] SU20666-0074



SU20666-0074



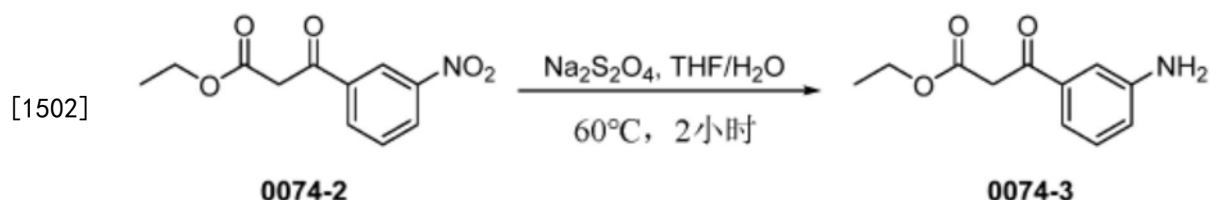
[1499]



0074-1

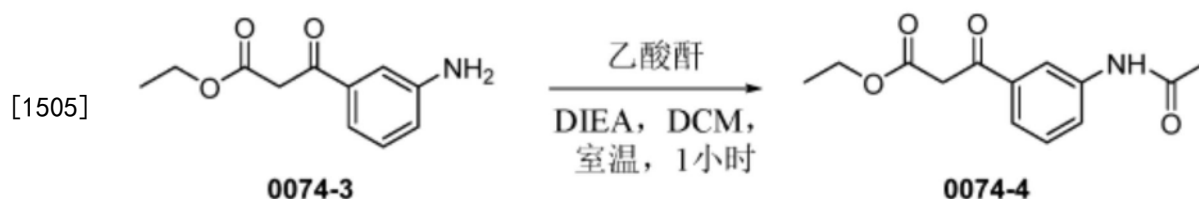
0074-2

[1501] 3-(3-氨基苯基)-3-氧代丙酸乙酯(0074-3)的合成。



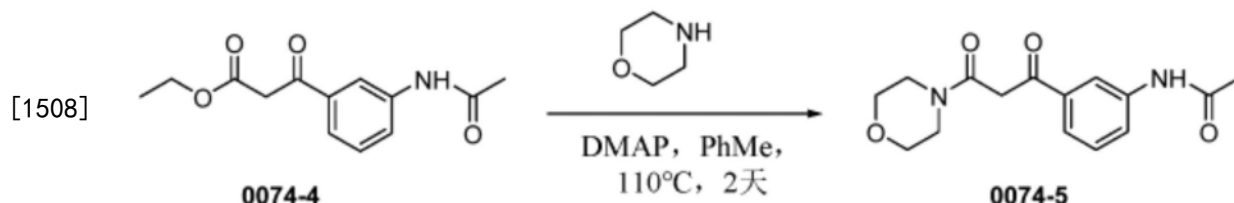
[1503] 向化合物0074-2 (3.0g, 12.7mmol) 于THF/H₂O (100mL/50mL) 中的溶液中添加连二亚硫酸钠 (22.0g, 127.0mmol), 将反应混合物在60°C下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0074-3 (1.2g, 产率: 46%)。

[1504] 3-(3-乙酰胺基苯基)-3-氧代丙酸乙酯 (0074-4) 的合成。



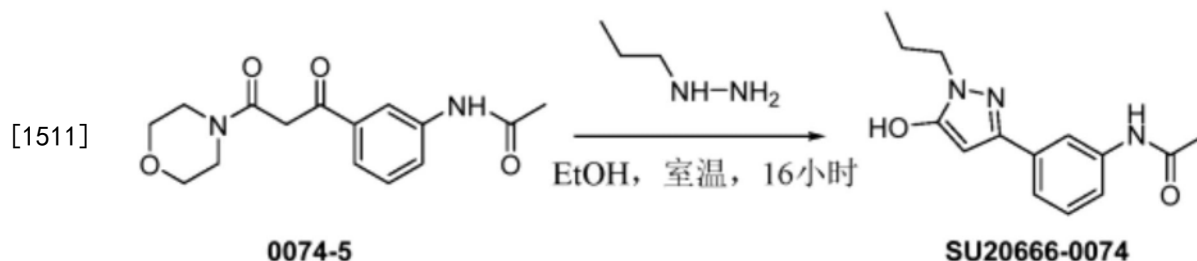
[1506] 向化合物0074-3 (1.2g, 5.8mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加乙酸酐 (0.88g, 8.7mmol) 和DIEA (1.50g, 11.6mmol), 将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0074-4 (0.80g, 产率: 56%)。

[1507] N-(3-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)苯基)乙酰胺 (0074-5) 的合成。



[1509] 向化合物0074-4 (0.80g, 3.2mmol) 于甲苯 (5mL) 中的溶液中添加吗啉 (0.84g, 9.6mmol) 和DMAP (0.12g, 0.96mmol), 将反应混合物在110°C下搅拌48小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈棕色固体的期望产物0074-5 (0.40g, 产率: 43%)。

[1510] N-(3-(5-羟基-1-丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0074) 的合成。



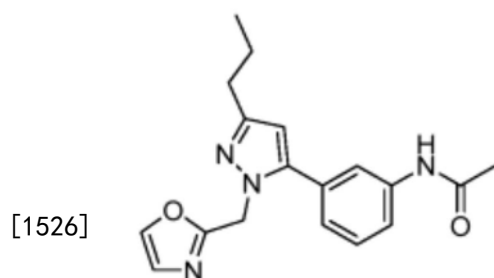
[1512] 向化合物0074-5 (100mg, 0.34mmol) 于EtOH (5mL) 中的溶液中添加丙基肼 (77mg, 0.69mmol), 将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0074 (1.2mg, 产率: 1.3%)。

[1513] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40

[1523] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.10%,保留时间=4.912分钟。

[1524] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (3H, s), 5.73 (1H, s), 7.31-7.34 (2H, m), 7.50-7.51 (1H, m), 7.81 (1H, s), 9.98 (1H, s)。

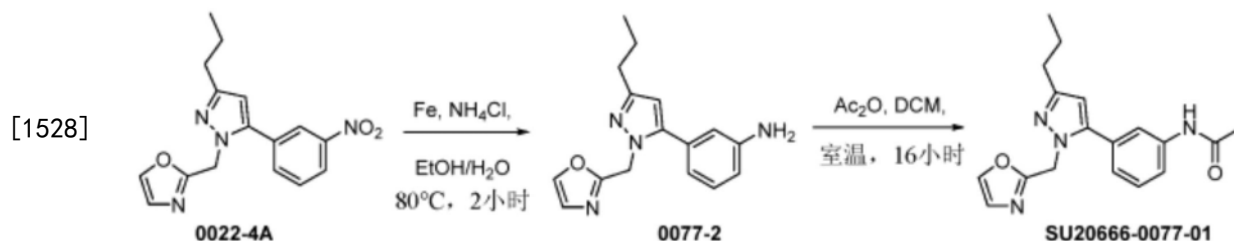
[1525] SU20666-0077



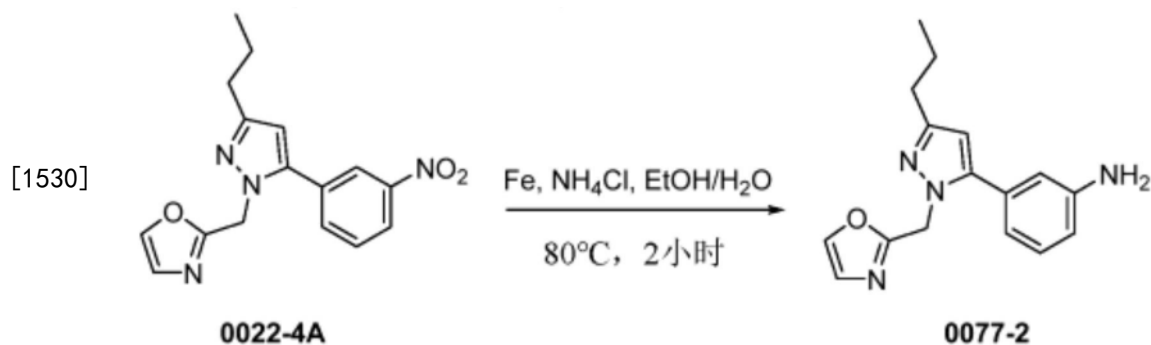
化学式: C₁₈H₂₀N₄O₂
分子量: 324.38

SU20666-0077-01

[1527] SU20666-0077的途径

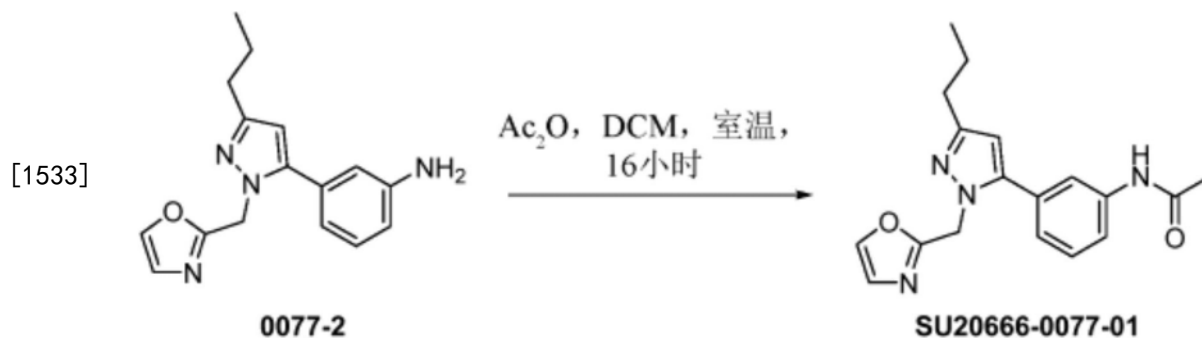


[1529] 3-(1-(噁唑-2-基甲基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)苯胺(0077-2)的合成。



[1531] 在室温下向0022-4A (30mg, 0.096mmol) 于EtOH/H₂O (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加Fe粉末 (28mg, 0.48mmol) 和NH₄Cl (25mg, 0.48mmol)。将所得反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。然后添加水,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0077-2 (22mg, 产率:81%)。

[1532] N-(3-(1-(噁唑-2-基甲基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0077)的合成。



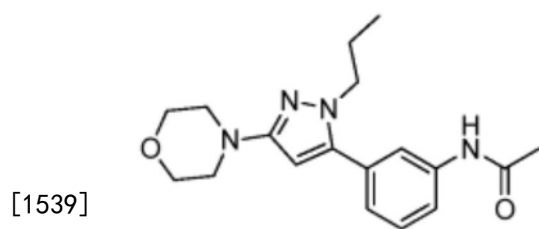
[1534] 在室温下向0077-2 (22mg, 0.078mmol) 于DCM(10mL) 的搅拌溶液中添加Ac₂O (16mg, 0.15mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0077 (10mg, 产率: 40%)。

[1535] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.96%, 保留时间=1.757分钟; MS计算值: 324.1; MS实测值: 325.1 [M+H]⁺。

[1536] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.805分钟。

[1537] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (3H, t, J=6.8Hz), 1.57-1.63 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.47-2.49 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.21 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=7.6Hz), 7.39 (1H, t, J=8.0Hz), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, s), 8.05 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

[1538] SU20666-0078

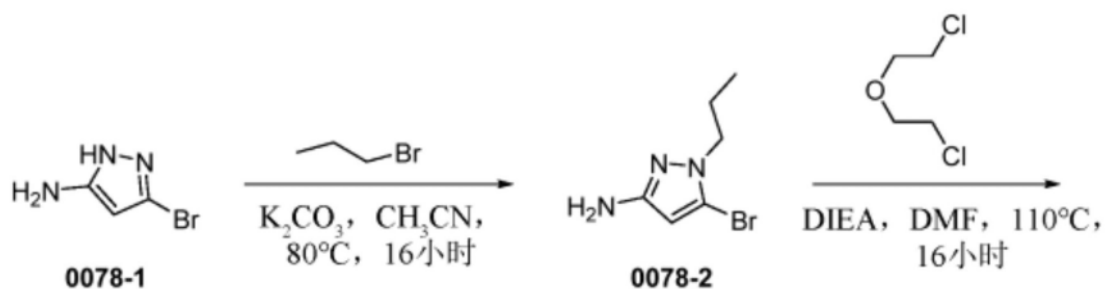


化学式: C₁₈H₂₄N₄O₂

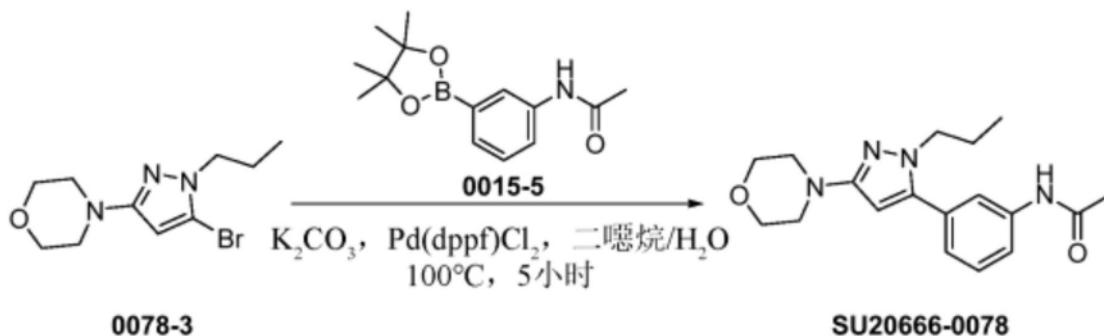
分子量: 328.41

SU20666-0078

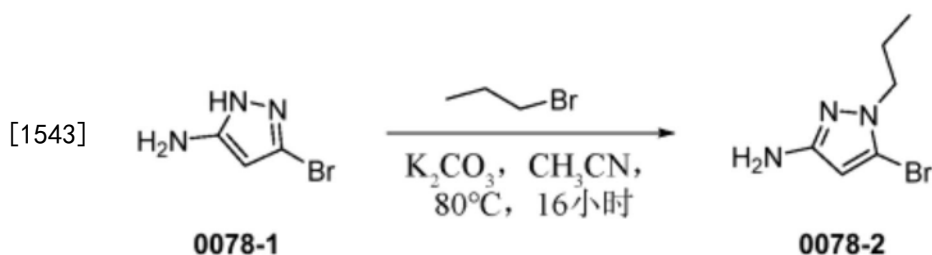
[1540] SU20666-0078的途径



[1541]

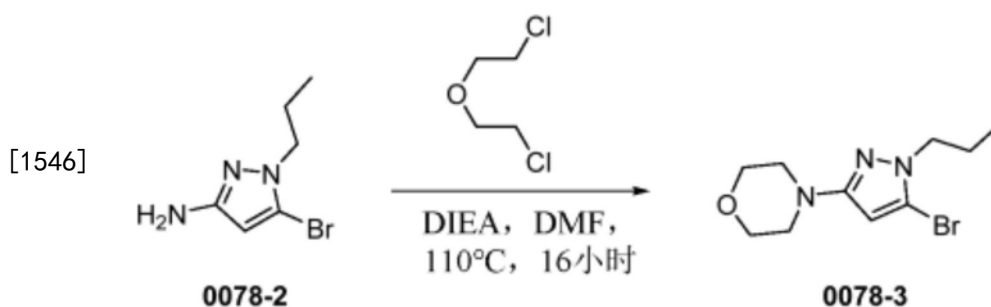


[1542] 5-溴-1-丙基-1H-吡唑-3-胺 (0078-2) 的合成。



[1544] 向化合物0078-1 (2.5g, 15.4mmol) 于乙腈 (25mL) 中的溶液中添加1-溴丙烷 (2.3g, 18.5mmol)、 K_2CO_3 (2.6g, 18.5mmol)。将所得反应混合物在 80°C 下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 进一步纯化以产生呈黄色固体的期望产物0078-2 (0.80g, 产率: 48%)。

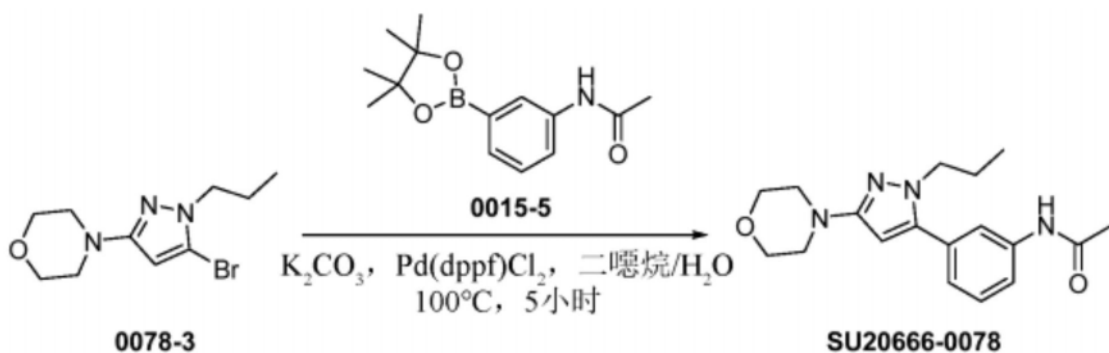
[1545] 4-(5-溴-1-丙基-1H-吡唑-3-基)吗啉 (0078-3) 的合成。



[1547] 向化合物0078-2 (500mg, 2.5mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加1-氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷 (600mg, 4.2mmol)、DIEA (645mg, 5.0mmol)。将所得反应混合物在 110°C 下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过C.C. 进一步纯化以产生呈棕色液体的期望产物0078-3 (270mg, 产率: 40%)。

[1548] N-(3-(3-吗啉-1-丙基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0078) 的合成。

[1549]



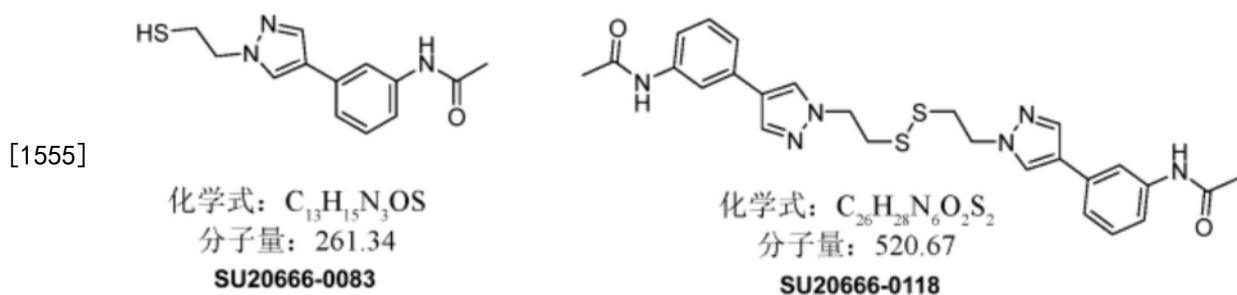
[1550] 向化合物0078-3 (130mg, 0.48mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 0015-5 (150mg, 0.57mmol)、 K_2CO_3 (132mg, 0.96mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (20mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0078 (78mg, 产率: 50%)。

[1551] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.33%, 保留时间=1.715分钟; MS计算值: 328.2; MS实测值: 329.2 [M+H]⁺。

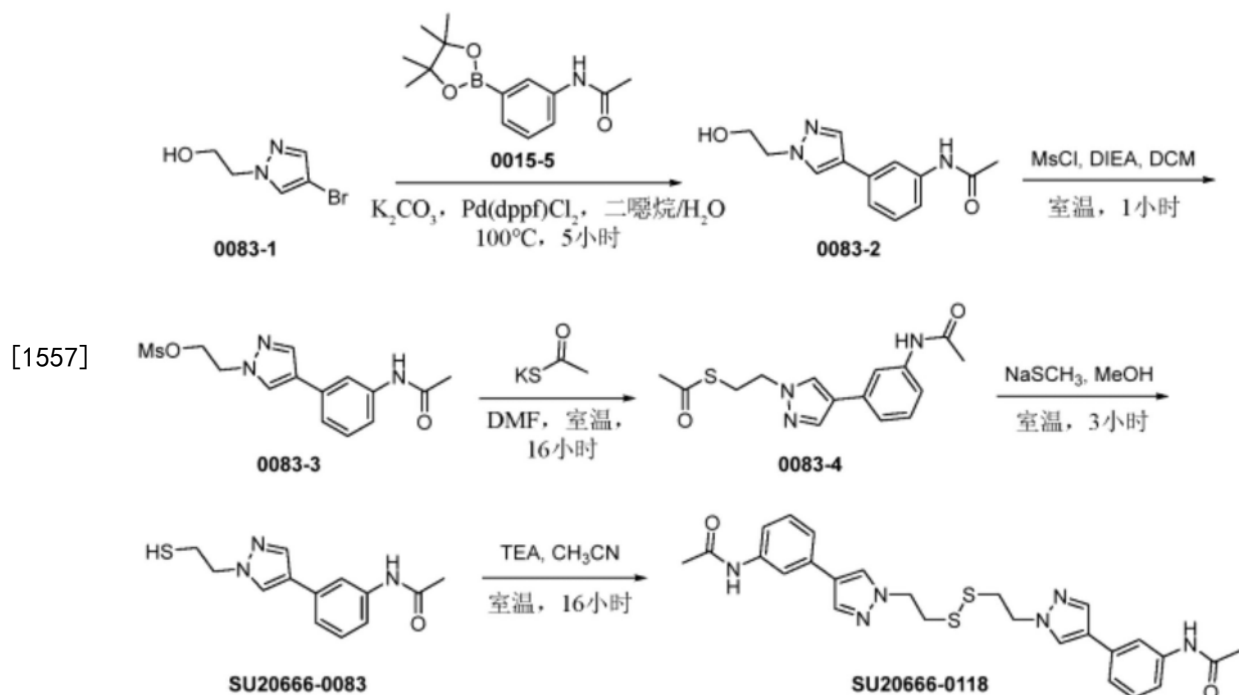
[1552] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.720分钟。

[1553] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.74 (3H, t, J=7.6Hz), 1.66-1.71 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.07-3.09 (4H, m), 3.68-3.70 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.6Hz), 5.82 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.6Hz), 7.39 (1H, t, J=7.6Hz), 7.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, s), 10.07 (1H, s)。

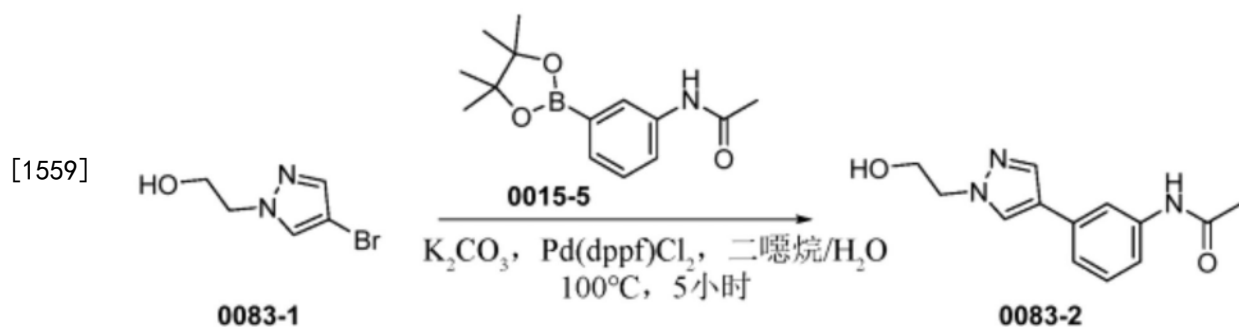
[1554] SU20666-0083和SU20666-0118



[1556] SU20666-0083和SU20666-0118的途径

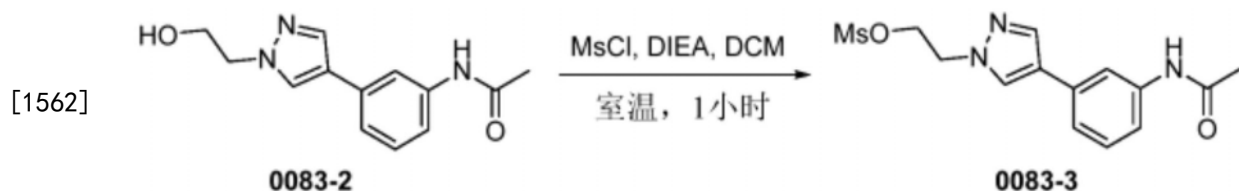


[1558] N-(3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (0083-2) 的合成。



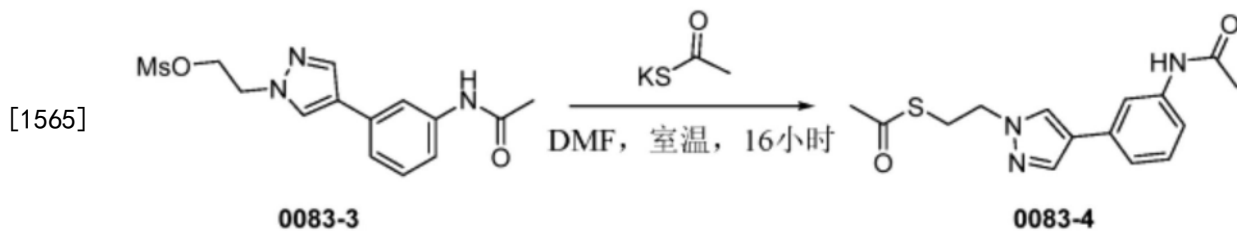
[1560] 向化合物0083-1 (500mg, 2.6mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 0015-5 (1.0g, 3.9mmol)、 K_2CO_3 (1.1g, 7.9mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (100mg)。将所得反应混合物加热到 100°C , 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C.纯化粗产物以产生呈棕色固体的期望产物0083-2 (230mg, 产率: 36%)。

[1561] 甲磺酸2-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酯 (0083-3) 的合成。



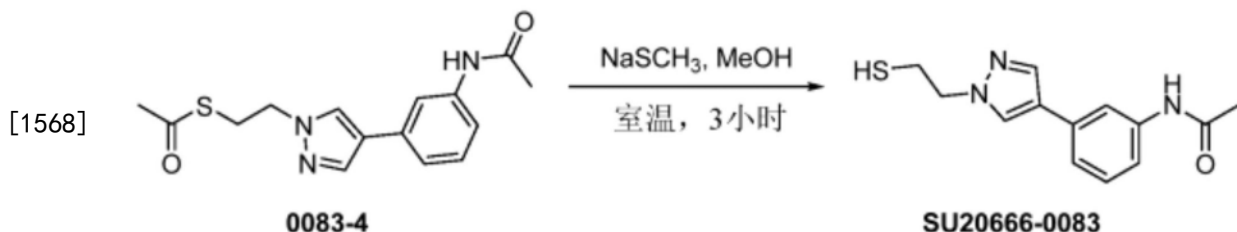
[1563] 在 0°C 下向0083-2 (230mg, 0.94mmol) 于DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加DIEA (364mg, 2.8mmol) 和MsCl (161mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈棕色固体的期望产物0083-3 (200mg, 产率: 66%)。

[1564] S-(2-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)乙硫基 (0083-4) 的合成。



[1566] 向化合物0083-3 (200mg, 0.62mmol) 于DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加硫代乙酸钠 (106mg, 0.93mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 并且然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈灰色固体的期望产物0083-4 (100mg, 产率: 54%)。

[1567] S-(2-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)乙硫基 (SU20666-0083) 的合成。



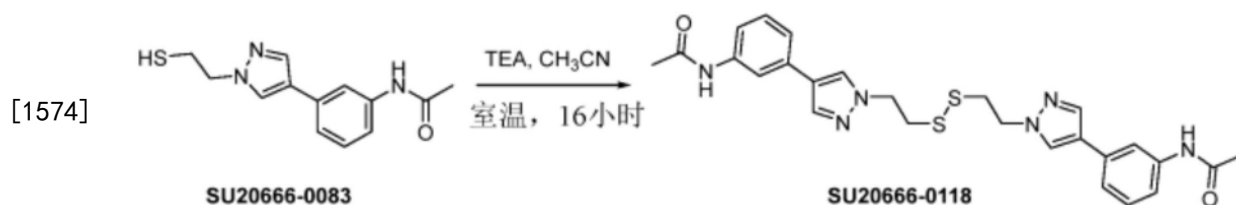
[1569] 向化合物0083-4 (20mg, 0.066mmol) 于甲醇 (1mL) 中的搅拌溶液中添加甲硫醇钠 (7mg, 0.10mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时, 并且然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0083 (2mg, 产率: 12%)。

[1570] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.26%, 保留时间=1.441分钟; MS计算值: 261.1; MS实测值: 262.2 [M+H]⁺。

[1571] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.91%, 保留时间=6.998分钟。

[1572] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (3H, s), 2.38 (1H, t, J=8.4Hz), 2.94 (2H, q, J=7.2Hz), 4.28 (2H, t, J=7.2Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 8.11 (1H, s), 9.92 (1H, s)。

[1573] N,N'-((1,1'-(二硫二基双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡唑-4,1-二基))双(3,1-亚苯基))二乙酰基胺 (SU20666-0118) 的合成。



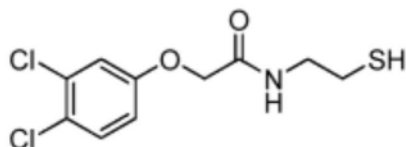
[1575] 向化合物SU20666-0083 (70mg, 0.27mmol) 于乙腈 (3mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (130mg, 1.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 并且然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0118 (16mg, 产率: 11%)。

[1576] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.50%, 保留时间=1.661分钟; MS计算值: 520.2; MS实测值: 521.3[M+H] $^{+}$ 。

[1577] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.91%, 保留时间=8.008分钟。

[1578] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.04 (6H, s), 3.23 (4H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.42 (4H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.23-7.26 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.75-7.79 (4H, m), 8.12 (2H, s), 9.92 (2H, s)。

[1579] 名称SU20666-0085、SU20666-0085-01、SP 85和85都指具有下式的相同化合物:



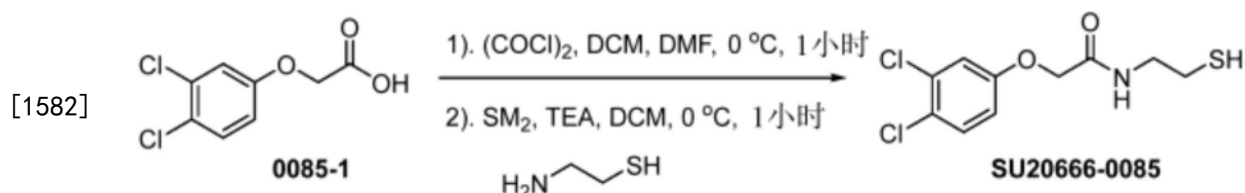
[1580]

化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$

分子量: 280.17

SU20666-0085-01

[1581] SU20666-0085的途径



[1583] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(2-巯基乙基)乙酰胺 (SU20666-0085) 的合成。

[1584] 在0 $^{\circ}$ C下向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸 (0085-1, 500mg, 2.3mmol) 于二氯甲烷 (30mL) 中搅拌溶液中添加乙二酰氯 (1.4g, 11.4mmol) 和DMF (0.1mL)。将所得反应混合物在0 $^{\circ}$ C下搅

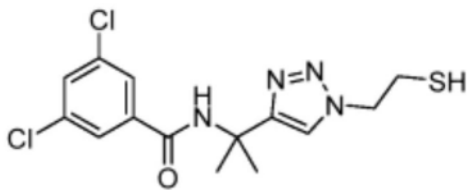
拌1小时并且在真空中浓缩,将粗产物溶解于二氯甲烷(30mL)中,在0℃下添加TEA(440mg, 4.4mmol)和2-氨基乙烷硫醇(340mg, 4.4mmol),然后将反应混合物在0℃下另外搅拌1小时。添加水(20mL),将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(2-巯基乙基)乙酰胺(130mg,产率:22%)。

[1585] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(30mm×4.6mm×2.7μm);柱温:40℃;流量:3.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05%TFA]和5%[CH₃CN+0.05%TFA]到0%[水+0.05%TFA]和100%[CH₃CN+0.05%TFA](0.8分钟),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为95%[水+0.05%TFA]和5%[CH₃CN+0.05%]),纯度:98.70%,R_t=0.720分钟;MS计算值:279.0;MS实测值:280.2[M+H]⁺。

[1586] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1%TFA]和5%[CH₃CN+0.1%TFA]到0%[水+0.1%TFA]和100%[CH₃CN+0.1%TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1%TFA]和5%[CH₃CN+0.1%TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.40%,保留时间=9.280分钟。

[1587] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.29(1H,t,J=8.8Hz),2.62-2.67(2H,m),3.48(2H,q,J=6.4Hz),4.41(2H,s),6.73(1H,dd,J=3.2,9.2Hz),6.82(1H,brs.),6.99(1H,d,J=2.8Hz),7.31(1H,d,J=8.8Hz)。

[1588] 名称SU20666-0087、SU20666-0087-01、SP 87和87都指具有下式的相同化合物:



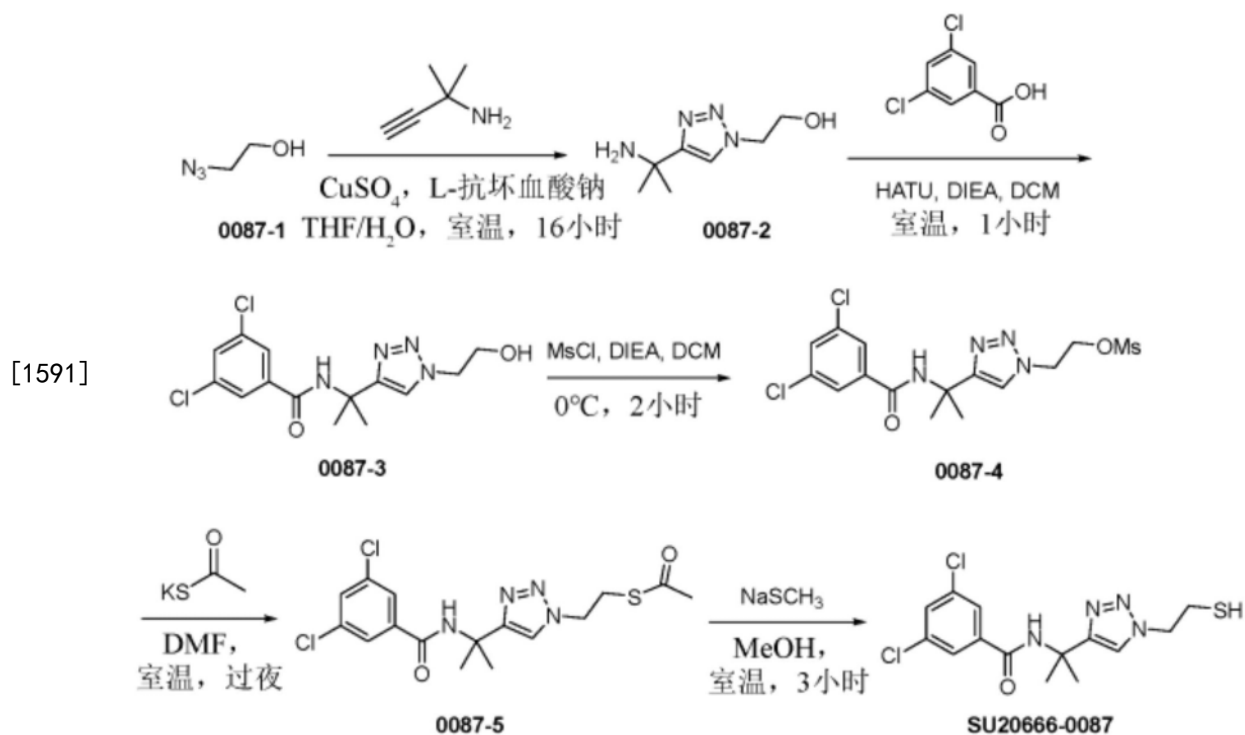
[1589]

化学式: C₁₄H₁₆Cl₂N₄OS

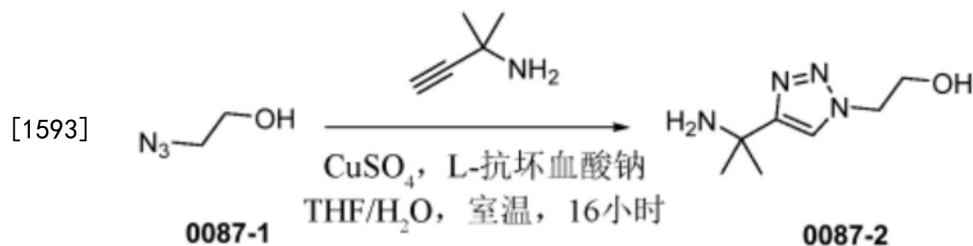
分子量: 359.27

SU20666-0087-01

[1590] SU20666-0087的途径

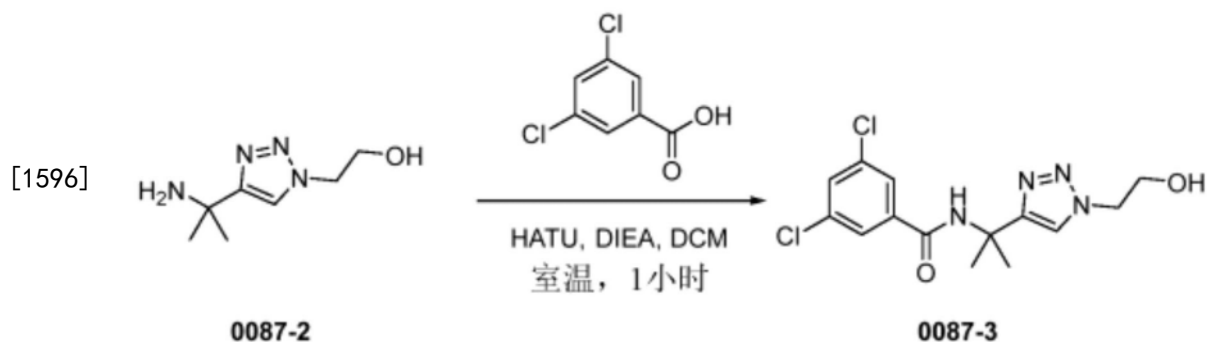


[1592] 2-(4-(2-氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(0087-2)的合成。



[1594] 向化合物0087-1(1g, 11.5mmol)于THF/水(30ml/6ml)中的搅拌溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺(954mg, 11.5mmol)、 CuSO_4 (1.44g, 5.75mmol)和L-抗坏血酸钠(1.14g, 5.75mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后去除溶剂,添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0087-2(1.9g, 产率:97.2%)。

[1595] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(0087-3)的合成。

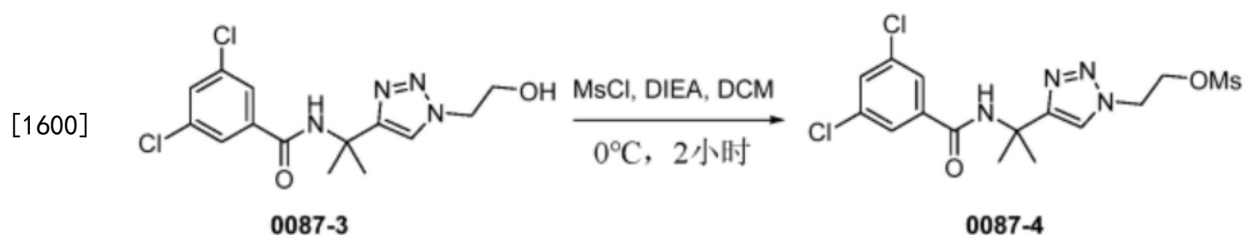


[1597] 向化合物0087-2(1.9g, 11.2mmol)于DCM(20ml)中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(1.4g, 7.45mmol)、DIEA(2.9g, 22.4mmol)和HATU(4.0g, 11.2mmol)。将所得反应混合物

在室温下搅拌1小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物0087-3 (1.5g,产率:60%)。

[1598] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:88.81%,保留时间=1.700分钟;MS计算值:342.0;MS实测值:343.2[M+H]⁺。

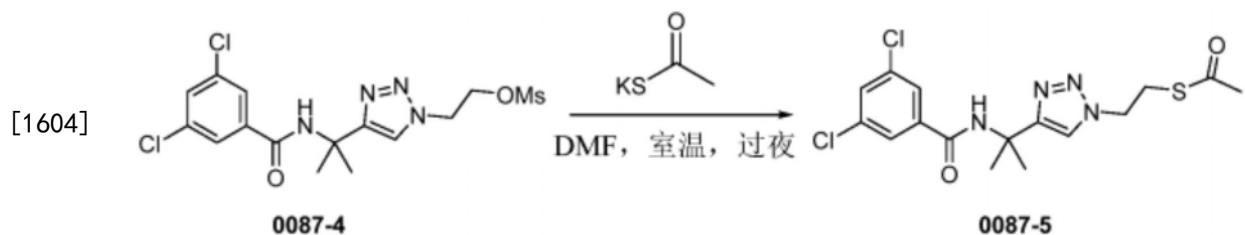
[1599] 甲磺酸2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (0087-4)的合成。



[1601] 在冰水下向化合物0087-3 (1.5g, 4.37mmol) 于DCM (15ml) 中的搅拌溶液中添加MsCl (0.75g, 6.56mmol) 和DIEA (1.7g, 13mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌1小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0087-4 (1.0g, 产率:54.3%)。

[1602] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (30mm×4.6mm×2.7μm);柱温:40℃;流量:3.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (0.8分钟),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA]),纯度:75.85%,保留时间=0.685分钟;MS计算值:420.0;MS实测值:421.2[M+H]⁺。

[1603] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (0087-5)的合成。

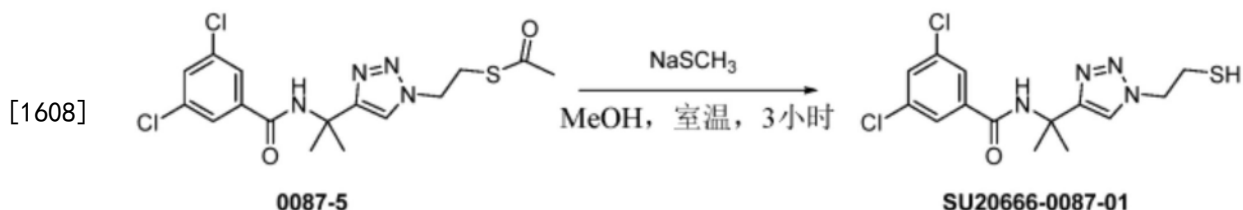


[1605] 向化合物0087-4 (1.0g, 2.4mmol) 于DMF (10ml) 中的搅拌溶液中添加硫代乙酸钾 (0.32g, 2.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0087-5 (150mg, 产率:15.8%)。

[1606] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (30mm×4.6mm×2.7μm);柱温:40℃;流量:3.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (0.8分钟),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA]),纯度:52.77%,保留时

间=0.740分钟;MS计算值:400.0;MS实测值:401.2[M+H]⁺。

[1607] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0087)的合成。



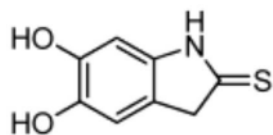
[1609] 向化合物0087-5(150mg, 0.38mmol)于MeOH(5ml)中的搅拌溶液中添加NaSCH₃(41mg, 0.57mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。然后去除溶剂,添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈棕色固体的期望产物SU20666-0087(70mg, 产率:52.2%)。

[1610] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(30mm×4.6mm×2.7μm);柱温:40℃;流量:3.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05%TFA]和5%[CH₃CN+0.05%TFA]到0%[水+0.05%TFA]和100%[CH₃CN+0.05%TFA](0.8分钟),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为95%[水+0.05%TFA]和5%[CH₃CN+0.05%]) ,纯度:97.94%,保留时间=1.770分钟;MS计算值:358.0;MS实测值:357.8[M+H]⁺。

[1611] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1%TFA]和5%[CH₃CN+0.1%TFA]到0%[水+0.1%TFA]和100%[CH₃CN+0.1%TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1%TFA]和5%[CH₃CN+0.1%TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:95.82%,保留时间=9.038分钟。

[1612] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.70(6H, s), 2.43(1H, t, J=8.0Hz), 2.95(2H, q, J=7.6Hz), 4.46(2H, t, J=7.2Hz), 7.78-7.84(3H, m), 7.98(1H, s), 8.60(1H, s)。

[1613] SU-20666-0089



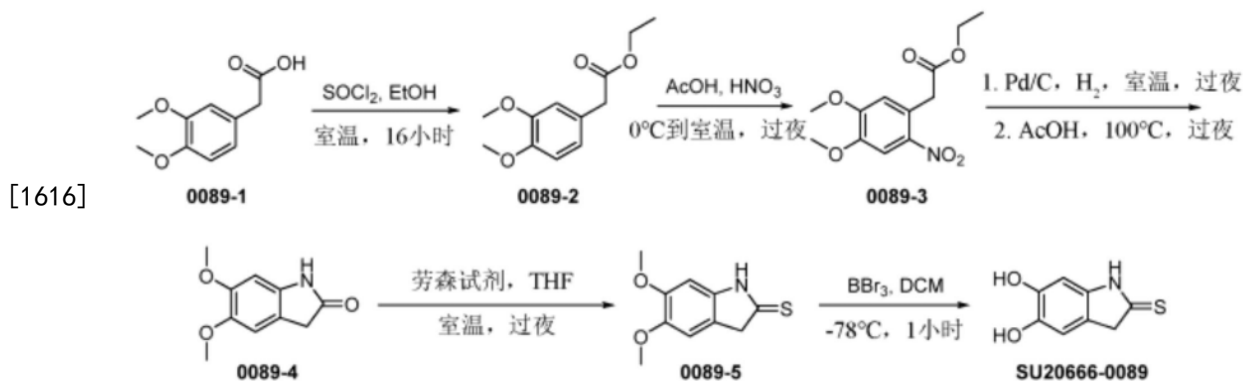
[1614]

化学式: C₈H₇NO₂S

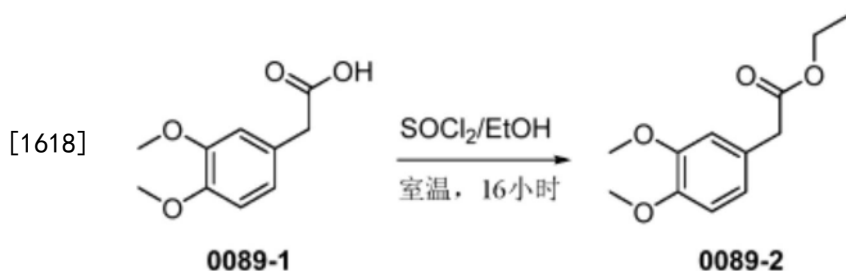
分子量: 181.21

SU20666-0089

[1615] SU20666-0089的途径

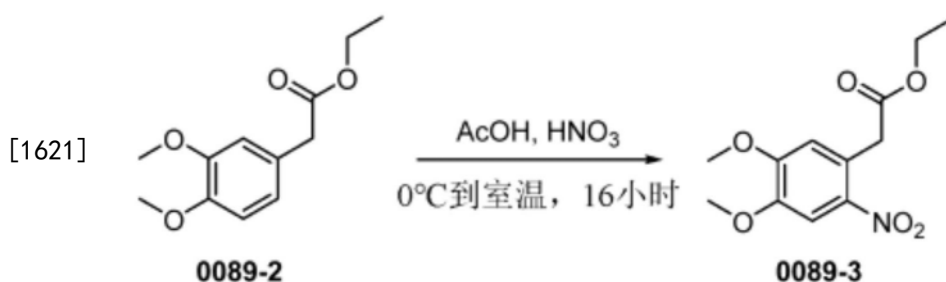


[1617] 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酸乙酯(0089-2)的合成。



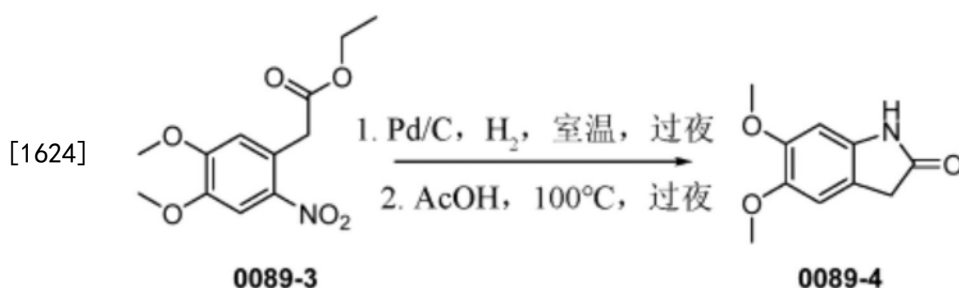
[1619] 向0089-1(5.0g, 25.5mmol)于EtOH(30mL)中的溶液中添加SOCl₂(3.04g, 25.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后在真空中浓缩以产生呈黄色固体的0089-2(4g, 70%)。

[1620] 2-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)乙酸乙酯(0089-3)的合成。



[1622] 向0089-2(4.0g, 14.9mmol)于CH₃COOH(15mL)中的溶液中添加HNO₃(5mL)。将混合物在0°C到室温下搅拌16小时。然后添加水,将固体收集以产生呈黄色固体的化合物0089-3(2.5g, 63%)。

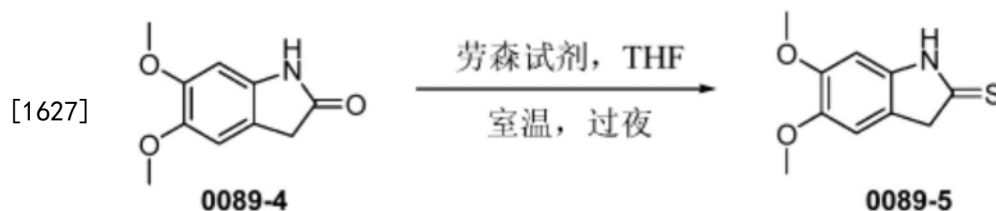
[1623] 5,6-二甲氧基吲哚啉-2-酮(0089-4)的合成。



[1625] 向0089-3(2.5g, 9.3mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中添加Pd/C(10%, 250mg),将混合物在H₂气氛(1.0atm)下在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并且在真空中浓缩以产生黄色油。向所述油添加AcOH作为溶剂(30mL)并且将混合物在100°C下搅拌过夜。然后在真空中浓

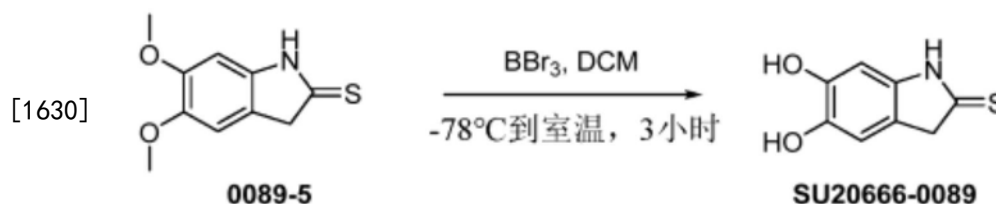
缩以产生粗产物,通过制备型HPLC纯化所述粗产物以得到呈黄色固体的化合物0089-4 (950mg,53%)。

[1626] 5,6-二甲氧基吲哚啉-2-硫酮(0089-5)的合成。



[1628] 向0089-4 (350mg,1.8mmol)于THF (10mL)中的溶液中添加劳森试剂(1.4g,3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后去除溶剂,添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0089-5 (105mg,28%)。

[1629] 5,6-二羟基吲哚啉-2-硫酮(SU20666-0089)的合成。

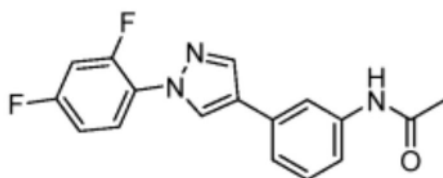


[1631] 在-78℃下向0089-5 (80mg,0.38mmol)于DCM (5mL)中的溶液中添加BBr₃ (0.5mL),将混合物温热到室温并且搅拌3小时。添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以得到呈黄色固体的期望产物SU20666-0089 (15mg,22%)。

[1632] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度为100%,保留时间=1.083分钟;MS计算值:181.0;MS实测值:182.2[M+H]⁺。

[1633] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ3.82 (s,2H),6.46 (s,1H),6.68 (s,1H),8.68 (s,1H),9.05 (s,1H),12.26 (s,1H)。

[1634] SU20666-0090



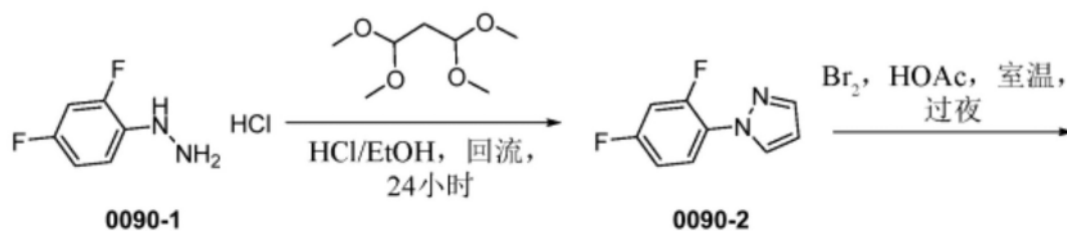
[1635]

化学式: C₁₇H₁₃F₂N₃O

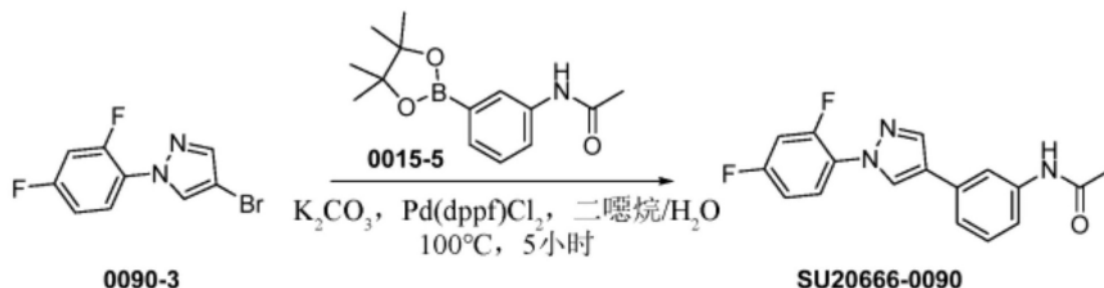
分子量: 313.30

SU20666-0090

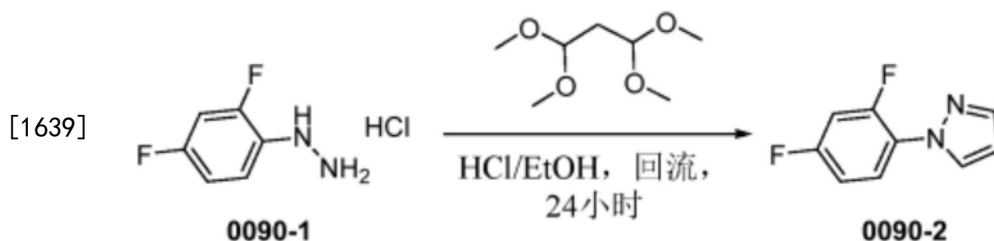
[1636] SU20666-0090的途径



[1637]



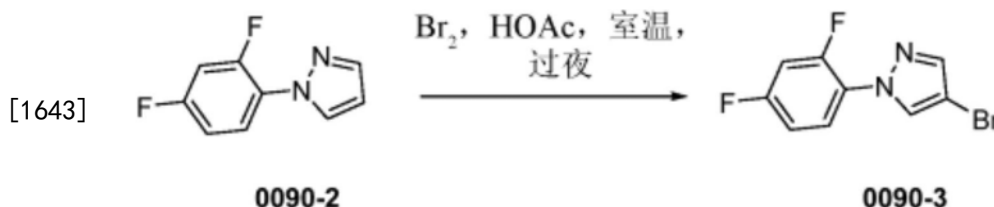
[1638] 1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑 (0090-2) 的合成。



[1640] 向化合物0090-1 (3.0g, 16.7mmol) 于HCl/EtOH (5ml/20ml) 中的搅拌溶液中添加1, 1,3,3-四甲氧基丙烷 (4.1g, 25.0mmol)。将所得反应混合物在90°C下搅拌24小时。然后去除溶剂, 添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色液体的期望产物0090-2 (2.3g, 产率: 76.7%)。

[1641] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (30mm×4.6mm×2.7μm); 柱温: 40°C; 流量: 3.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (0.8分钟), 然后在此条件下持续0.4分钟, 最终在0.01分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05%]), 纯度: 94.19%, 保留时间=0.692分钟; MS计算值: 180.1; MS实测值: 181.4[M+H]⁺。

[1642] 4-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑 (0090-3) 的合成。

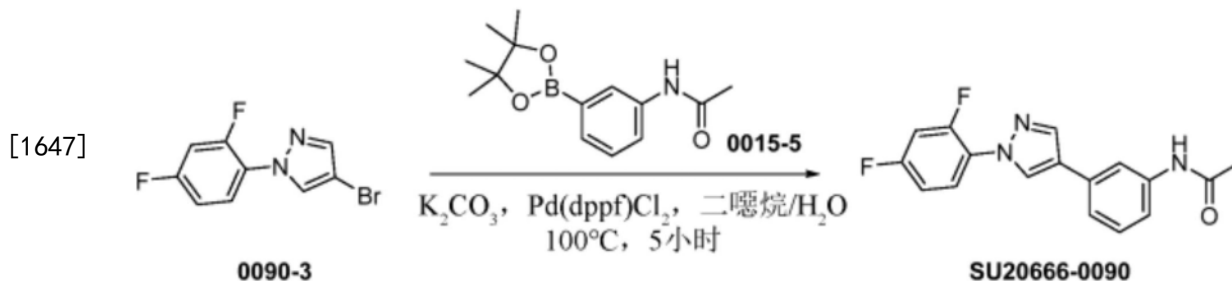


[1644] 向化合物0090-2 (500mg, 2.8mmol) 于HOAc (8ml) 中的搅拌溶液中添加Br₂ (672mg, 4.2mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加NaHSO₃ (水溶液) 和水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色液体的期望产物0090-3 (340mg, 产率: 78.5%)。

[1645] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40

°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.86%,保留时间=1.929分钟;MS计算值:258.0;MS实测值:259.1 [M+H]⁺。

[1646] N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0090) 的合成。



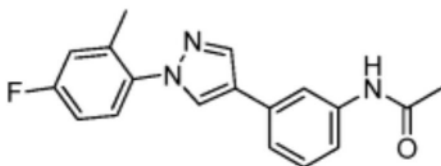
[1648] 在氩气气氛下向0090-3 (300mg, 1.16mmol) 于二噁烷/H₂O (8ml/2ml) 中的溶液中添加0015-5 (455mg, 1.74mmol)、K₂CO₃ (480mg, 3.48mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (50mg)。将混合物在100°C下搅拌5小时。冷却到室温后,添加水。将水相用DCM (20mL×3) 萃取,并且将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的化合物SU20666-0090 (50mg, 13.7%)。

[1649] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.889分钟;MS计算值:313.1;MS实测值:314.3 [M+H]⁺。

[1650] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=8.920分钟。

[1651] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.07 (3H, d, J=6.0Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 7.60 (1H, t, J=2.4Hz), 7.82-7.89 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 9.98 (1H, s)。

[1652] SU20666-0091



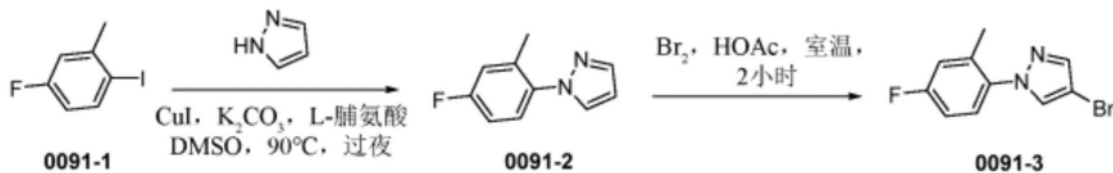
[1653]

化学式: C₁₈H₁₆FN₃O

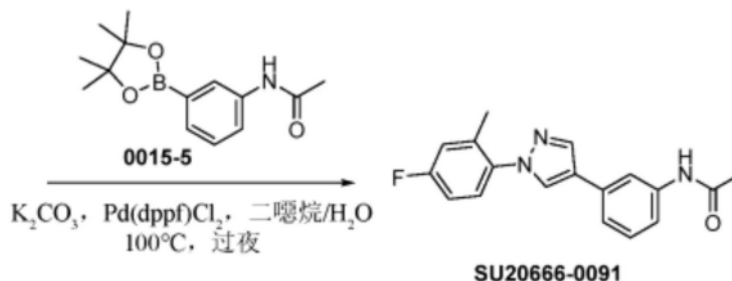
分子量: 309.34

SU20666-0091

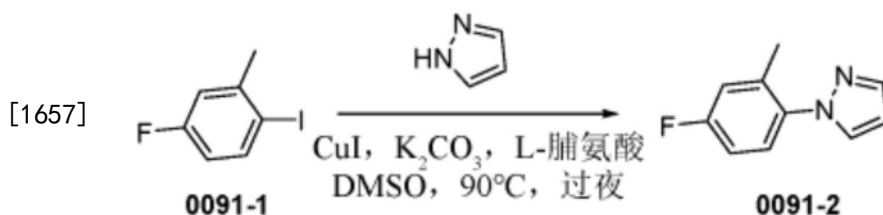
[1654] SU20666-0091的途径



[1655]

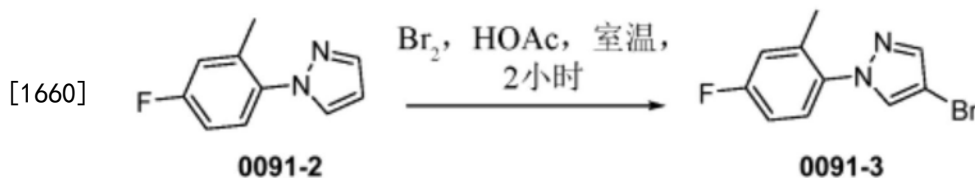


[1656] 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑 (0091-2) 的合成。



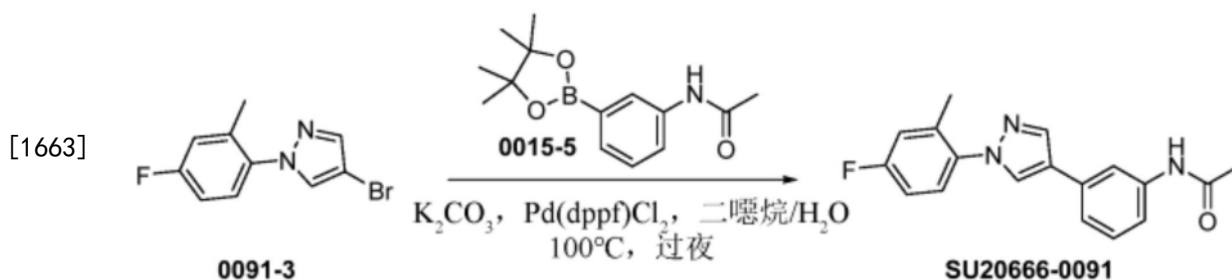
[1658] 向0091-1 (3.0g, 12.7mmol) 于DMSO (30ml) 的搅拌溶液中添加1H-吡唑 (1.0g, 15.3mmol)、CuI (0.30g)、K₂CO₃ (2.6g, 19.0mmol) 和L-脯氨酸 (0.90g)。将所得反应混合物在90°C下搅拌16小时。添加水 (30mL)，将水相用EA萃取，将合并的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩，通过C.C.纯化以产生呈黄色油的期望产物0091-2 (150mg, 产率: 6.7%)。

[1659] 4-溴-1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑 (0091-3) 的合成。



[1661] 向0091-2 (300mg, 1.7mmol) 于HOAc (10ml) 的搅拌溶液中缓慢添加Br₂ (820mg, 5.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水，将水相用二氯甲烷萃取，将合并的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩以产生呈黄色油的期望产物0091-3 (300mg, 产率: 70%)。

[1662] N-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0091) 的合成。



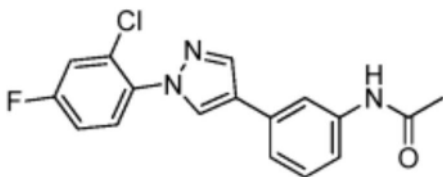
[1664] 向化合物0091-3(150mg, 0.59mmol)于二噁烷/水(10mL/2mL)中的搅拌溶液中添加015-5(231mg, 0.89mmol)、 K_2CO_3 (244mg, 1.77mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (20mg)。将所得反应混合物加热到100℃,并且搅拌5小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0091(25mg, 产率:14%)。

[1665] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.894分钟;MS计算值:309.1;MS实测值:310.4[M+H]⁺。

[1666] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=8.926分钟。

[1667] ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 2.06(3H, s), 2.25(3H, s), 7.20(1H, dt, J=8.8, 2.8Hz), 7.28-7.35(3H, m), 7.44-7.49(2H, m), 7.81(1H, s), 8.04(1H, s), 8.40(1H, s), 9.96(1H, s)。

[1668] SU20666-0092



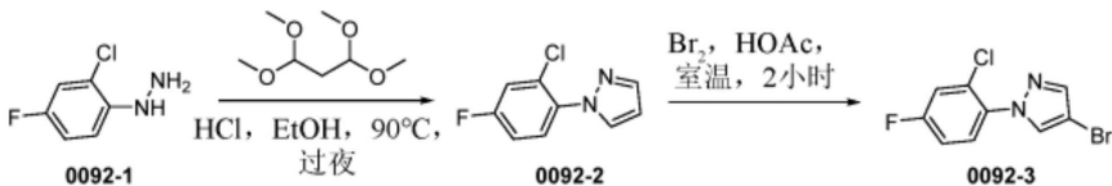
[1669]

化学式: $C_{17}H_{13}ClFN_3O$

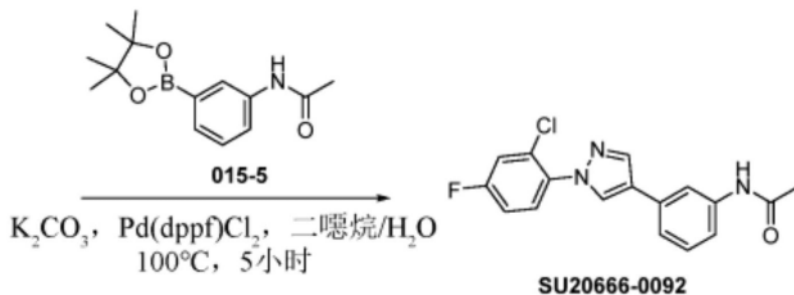
分子量: 329.76

SU20666-0092

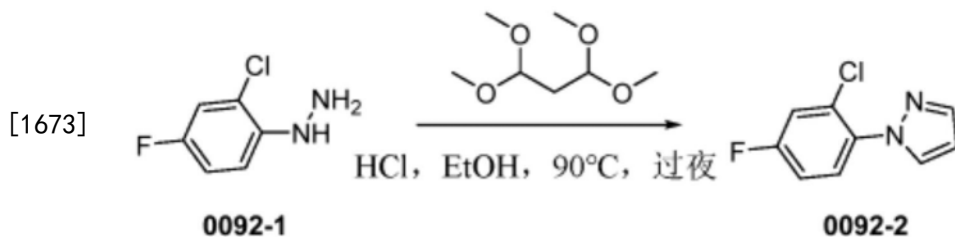
[1670] SU20666-0092的途径



[1671]

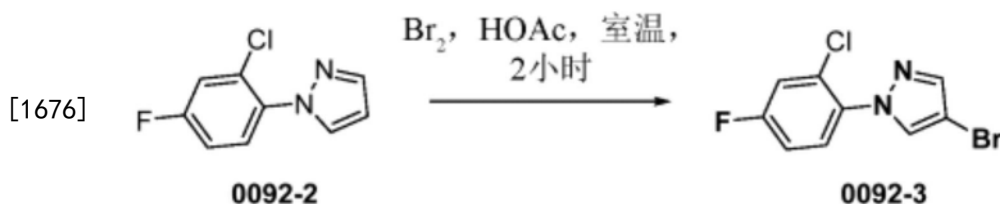


[1672] 1-(2-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑(0092-2)的合成。



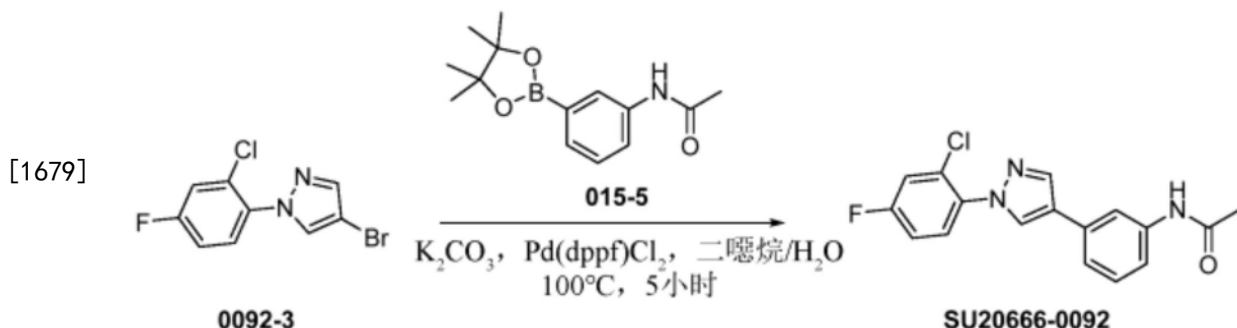
[1674] 向0092-1 (1.0g, 5.0mmol) 于EtOH (20ml) 的搅拌溶液中缓慢添加1,1,3,3-四甲氧基丙烷 (1.3g, 7.6mmol) 和HCl (水溶液10.0N, 5mL)。将所得反应混合物在90°C下搅拌16小时, 并且然后在真空中浓缩, 通过C.C. 进一步纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物0092-2 (960mg, 产率: 98%)。

[1675] 4-溴-1-(2-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑 (0092-3) 的合成。



[1677] 向0092-2 (960mg, 4.9mmol) 于HOAc (10ml) 的搅拌溶液中缓慢添加Br₂ (784mg, 4.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 进一步纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0092-3 (800mg, 产率: 59%)。

[1678] N-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0092) 的合成。



[1680] 向化合物0092-3 (270mg, 1.0mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加015-5 (311mg, 1.2mmol)、K₂CO₃ (206mg, 1.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (70mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0092 (58mg, 产率: 18%)。

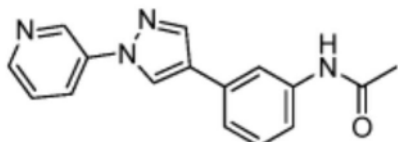
[1681] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.32%, 保留时间=1.883分钟; MS计算值: 329.1; MS实测值: 330.2 [M+H]⁺。

[1682] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C;

流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.135分钟。

[1683] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.05 (3H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.98 (1H, s)。

[1684] SU20666-0093



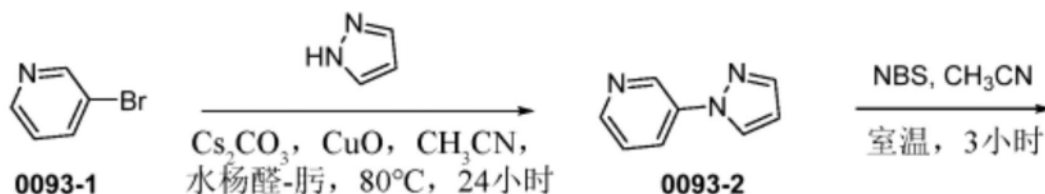
[1685]

化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

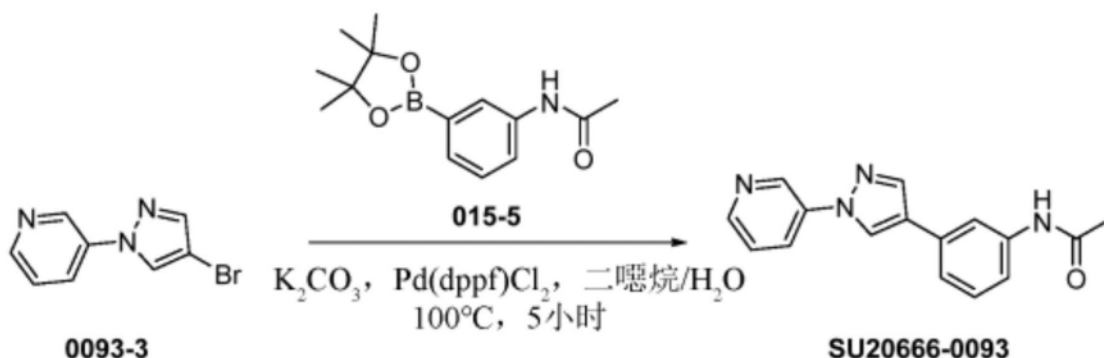
分子量: 278.31

SU20666-0093

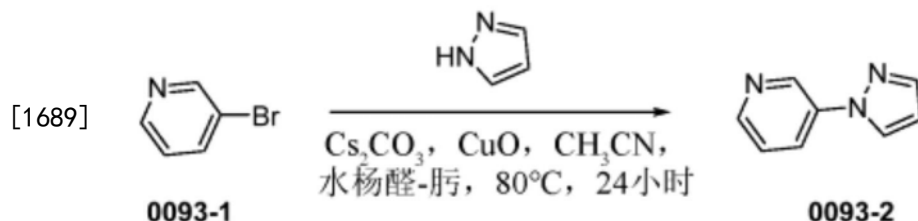
[1686] SU20666-0093的途径



[1687]

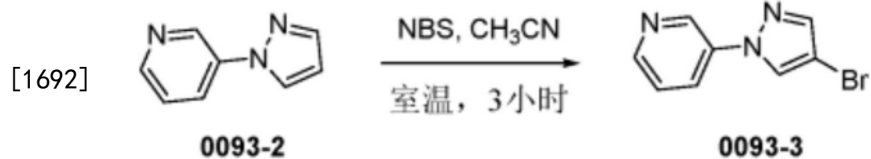


[1688] 3-(1H-吡唑-1-基)吡啶 (0093-2) 的合成。



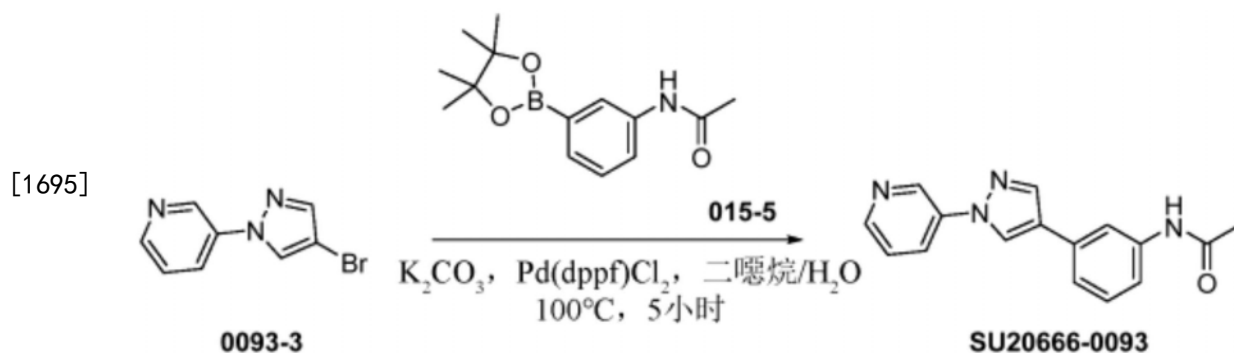
[1690] 向0093-1 (2.0g, 12.7mmol) 于乙腈 (30ml) 的搅拌溶液中添加1H-吡唑 (1.3g, 19.1mmol)、 Cs_2CO_3 (6.5g, 20.0mmol)、CuO (0.10g) 和水杨醛-肟 (0.35g, 2.5mmol)。将所得反应混合物在80°C下搅拌24小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,因此通过C.C.进一步纯化以产生呈黄色油的期望产物0093-2 (0.65g, 产率:35%)。

[1691] 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶(0093-3)的合成。



[1693] 向0093-2(350mg, 2.4mmol)于乙腈(8mL)的搅拌溶液中添加NBS(560mg, 3.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过C.C.进一步纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0093-3(500mg, 产率:93%)。

[1694] N-(3-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0093)的合成。



[1696] 向化合物0093-3(350mg, 1.6mmol)于二噁烷/水(10mL/2mL)中的搅拌溶液中添加015-5(615

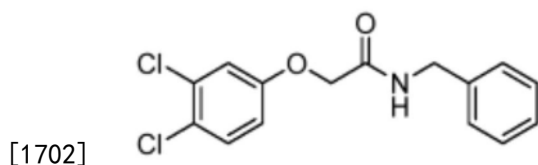
mg, 2.4mmol)、 K_2CO_3 (650mg, 4.7mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (50mg)。将所得反应混合物加热到 100°C ,并且搅拌5小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0093(40mg, 产率:9.1%)。

[1698] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温: 40°C ;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH_3CN +0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.340分钟;MS计算值:278.1;MS实测值:279.3[M+H]⁺。

[1699] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0 μm);柱温: 40°C ;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1% TFA]和5%[CH_3CN +0.1% TFA]到0%[水+0.1% TFA]和100%[CH_3CN +0.1% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1% TFA]和5%[CH_3CN +0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.38%,保留时间=6.634分钟。

[1700] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.07(3H, s), 7.33-7.40(2H, m), 7.45(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 8.17(1H, s), 8.30(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.02(1H, s), 9.18(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.01(1H, s)。

[1701] 名称SU20666-0094、SP 94和94都指具有下式的相同化合物:

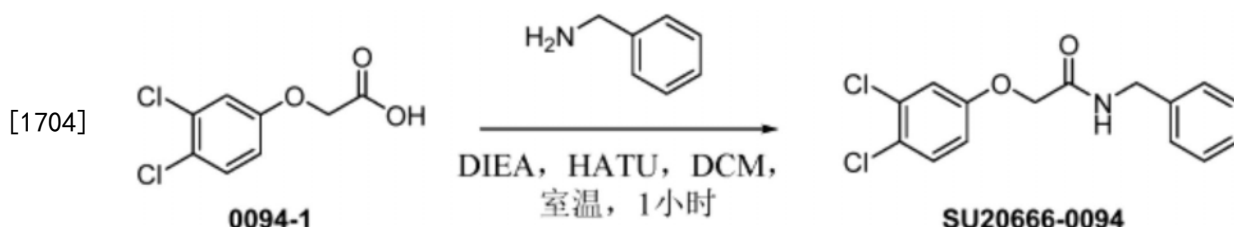


化学式: $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$

分子量: 310.18

SU20666-0094

[1703] SU20666-0094的途径



[1705] N-苄基-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (SU20666-0094) 的合成。

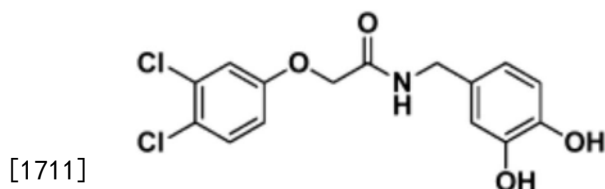
[1706] 向化合物0094-1 (100mg, 0.45mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加苯甲胺 (58mg, 0.54mmol)、DIEA (176mg, 1.36mmol) 和HATU (259mg, 0.68mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0094 (20mg, 产率: 14%)。

[1707] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.139分钟; MS计算值: 309.0; MS实测值: 310.2[M+H] $^{+}$ 。

[1708] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.328分钟。

[1709] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.32 (2H, d, J=6.4Hz), 4.61 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.21-7.30 (6H, m), 7.53 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, t, J=5.6Hz)。

[1710] 名称SU20666-0095、SP 95和95都指具有下式的相同化合物:

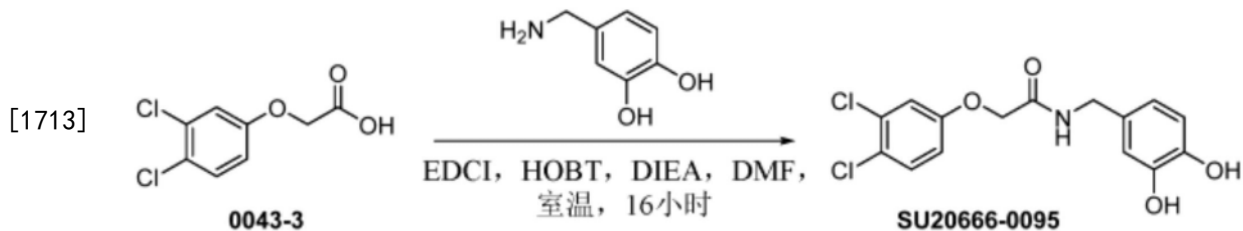


化学式: $C_{15}H_{13}Cl_2NO_4$

分子量: 342.17

SU20666-0095

[1712] SU20666-0095的途径



[1714] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3,4-二羟基苄基)乙酰胺(SU20666-0095)的合成。

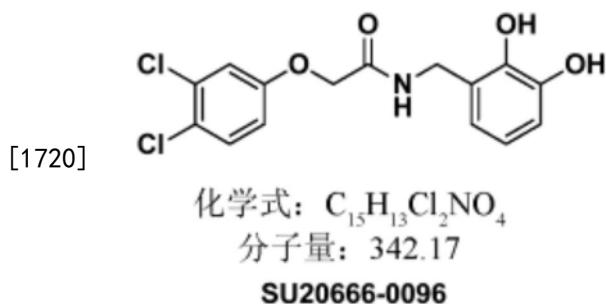
[1715] 向化合物0043-3(100mg, 0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加4-(氨基甲基)苯-1,2-二醇(63mg, 0.45mmol)、DIEA(174mg, 1.35mmol)、EDCI(130mg, 0.67mmol)和HOBT(91mg, 0.67mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0095(15mg, 产率:9.6%)。

[1716] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH₃CN+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.650分钟;MS计算值:341.0;MS实测值:342.1[M+H]⁺。

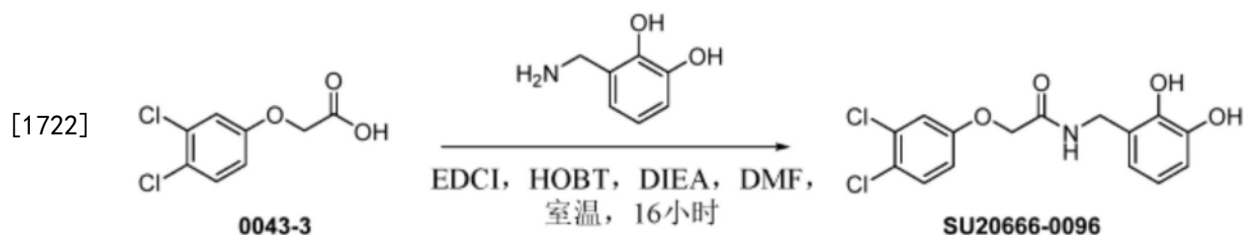
[1717] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]到0%[水+0.1% TFA]和100%[CH₃CN+0.1% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=8.169分钟。

[1718] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.15(2H, d, J=6.0Hz), 4.57(2H, s), 6.49(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.63-6.66(2H, m), 6.99(1H, dd, J=9.2, 3.2Hz), 7.26(1H, d, J=2.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, t, J=6.0Hz), 8.74(1H, s), 8.82(1H, s)。

[1719] 名称SU20666-0096、SP 96和96都指具有下式的相同化合物:



[1721] SU20666-0096的途径



[1723] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(2,3-二羟基苄基)乙酰胺(SU20666-0096)的合成。

[1724] 向化合物0043-3(100mg, 0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加3-(氨基甲基)苯-1,2-二醇(63mg, 0.45mmol)、DIEA(174mg, 1.35mmol)、EDCI(173mg, 0.90mmol)和HOBT(121mg, 0.90mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0096(15mg, 产率:9.6%)。

[1725] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH₃CN+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.751分钟;MS计算值:341.0;MS实测值:342.1[M+H]⁺。

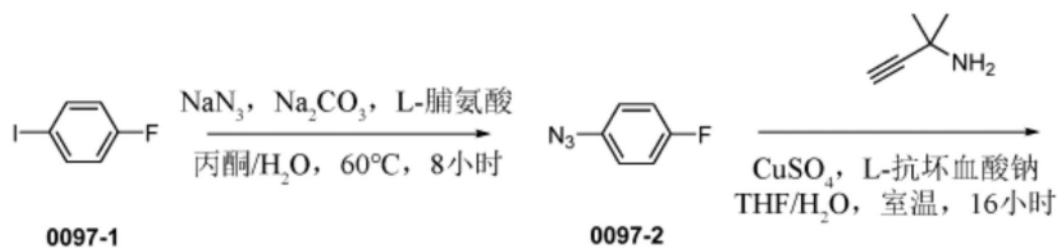
[1726] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]到0%[水+0.1% TFA]和100%[CH₃CN+0.1% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=8.839分钟。

[1727] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.27(2H, d, J=6.0Hz), 4.62(2H, s), 6.52-6.58(2H, m), 6.68(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 7.01(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.28(1H, d, J=3.2Hz), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, t, J=5.6Hz), 8.60(1H, s), 9.19(1H, s)。

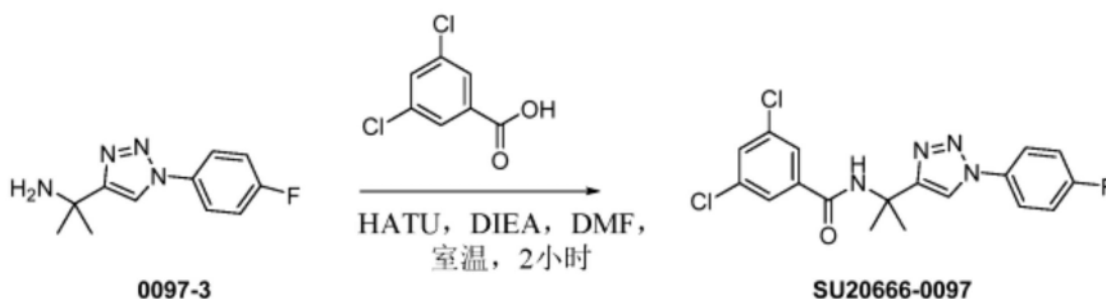
[1728] 名称SU20666-0097、SP 97和97都指具有下式的相同化合物:



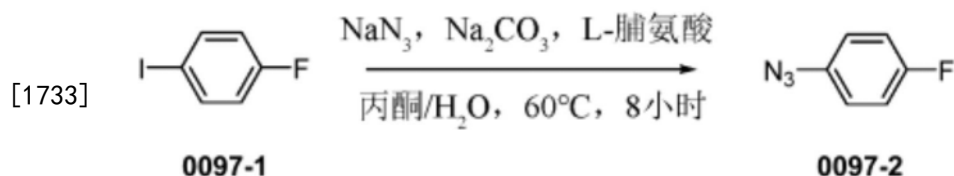
[1730] SU20666-0097的途径



[1731]

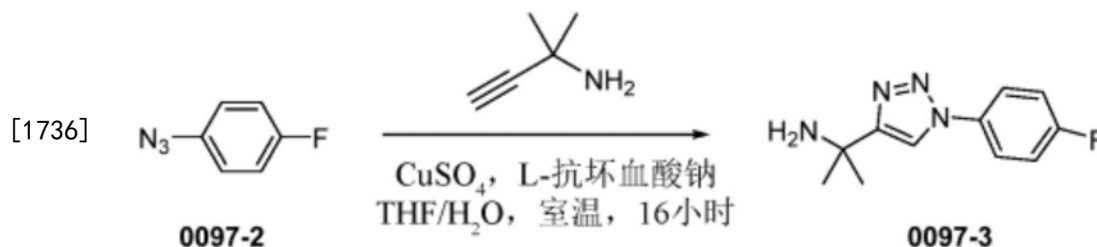


[1732] 1-叠氨基-4-氟苯 (0097-2) 的合成。



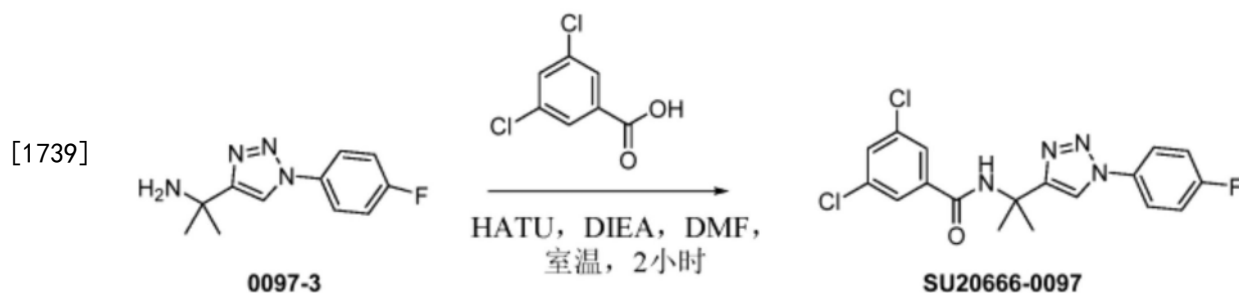
[1734] 向0097-1 (500mg, 2.3mmol) 于丙酮/H₂O (20ml/3mL) 的搅拌溶液中添加叠氮化钠 (176mg, 2.7mmol)、Na₂CO₃ (49mg, 0.45mmol) 和L-脯氨酸 (52mg, 0.45mmol)。将所得反应混合物在60°C下搅拌8小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈无色油的期望产物0097-2 (290mg, 产率:94%)。

[1735] 2-(1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺 (0097-3) 的合成。



[1737] 在0°C下向化合物0097-2 (290mg, 2.1mmol) 于THF/H₂O (20mL/4mL) 中的溶液中添加五水硫酸铜 (523mg, 2.1mmol)、L-抗坏血酸钠 (220mg, 1.1mmol) 和2-甲基丁-3-炔-2-胺 (174mg, 2.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,然后将水相浓缩以产生呈黄色油的期望产物0097-2 (160mg, 产率:34%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1738] 3,5-二氯-N-(2-(1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-0097) 的合成。



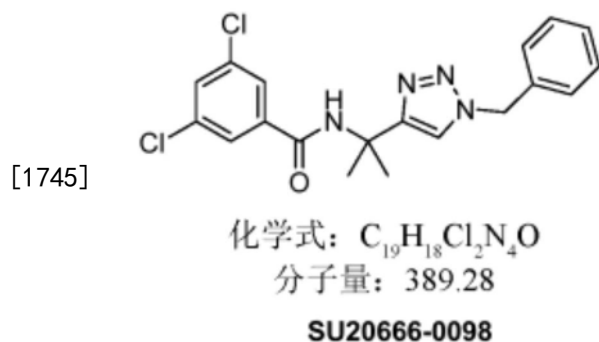
[1740] 向化合物0097-3 (160mg, 0.73mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (63mg, 0.73mmol)、DIEA (283mg, 2.20mmol) 和HATU (466mg, 1.10mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0097 (130mg, 产率: 42%)。

[1741] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 94.83%, 保留时间=2.364分钟; MS计算值: 392.1; MS实测值: 393.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

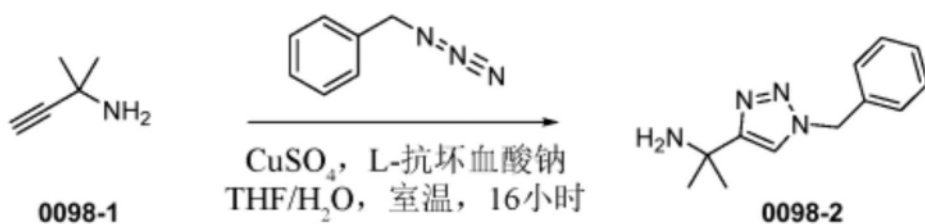
[1742] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.30%, 保留时间=10.888分钟。

[1743] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.76 (6H, s), 7.45 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.96 (2H, dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, s), 8.72 (1H, s)。

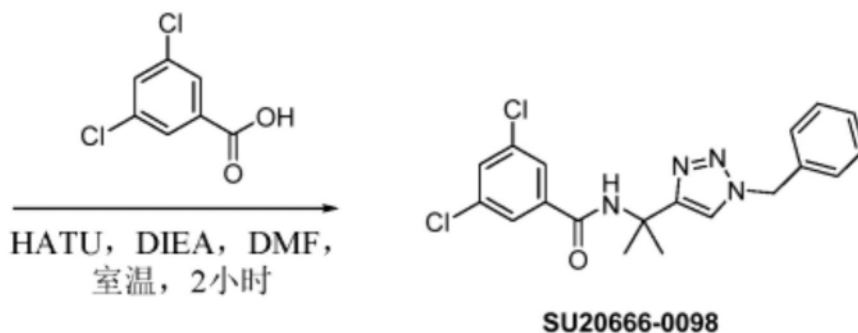
[1744] 名称SU20666-0098、SP 98和98都指具有下式的相同化合物:



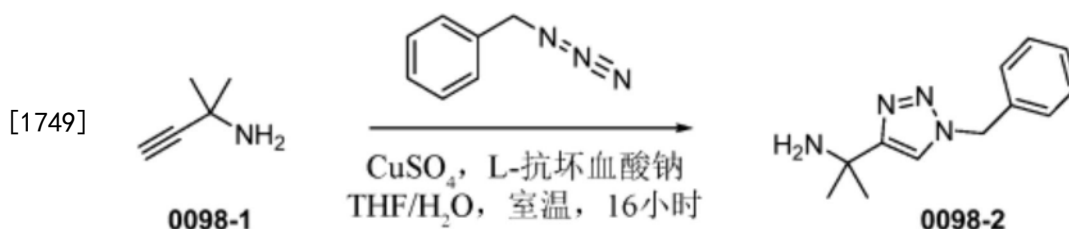
[1746] SU20666-0098的途径



[1747]

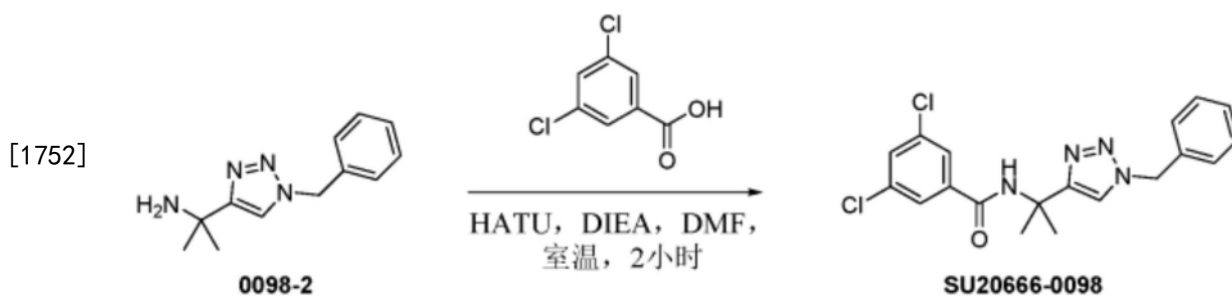


[1748] 2-((1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0098-2)的合成。



[1750] 在0℃下向化合物0098-2(500mg,6.0mmol)于THF/H₂O(20mL/4mL)中的溶液中添加五水硫酸铜(750mg,3.0mmol)、L-抗坏血酸钠(600mg,3.0mmol)和(叠氮基甲基)苯(800mg,6.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,然后将水相浓缩以产生呈黄色油的期望产物0098-2(600mg,粗产物),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1751] N-(2-((1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺(SU20666-0098)的合成。



[1753] 向化合物0098-2(500mg,1.3mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(240mg,1.3mmol)、DIEA(484mg,3.8mmol)和HATU(714mg,1.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0098(110mg,产率:19%)。

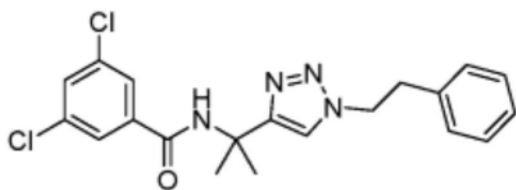
[1754] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM

NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.53%,保留时间=2.140分钟;MS计算值:388.1;MS实测值:389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1755] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=10.357分钟。

[1756] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69 (6H, s), 5.54 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m), 7.78 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.60 (1H, s)。

[1757] 名称SU20666-0099、SP 99和99都指具有下式的相同化合物:



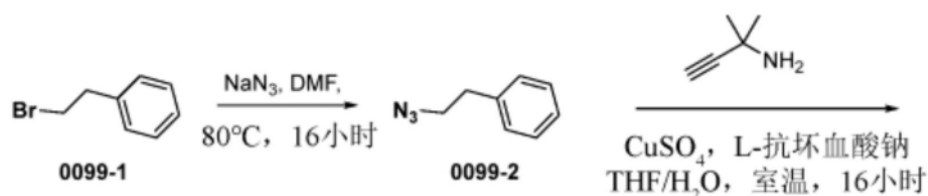
[1758]

化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$

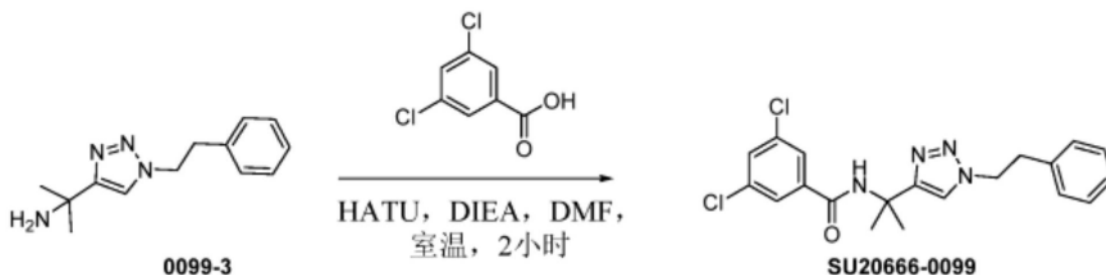
分子量: 403.30

SU20666-0099

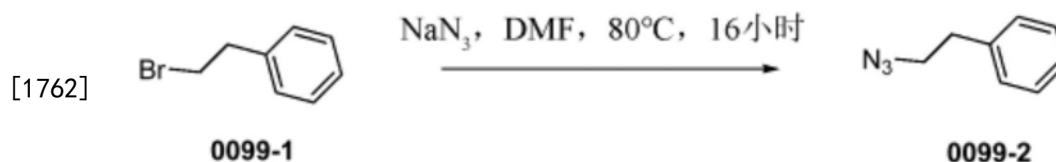
[1759] SU20666-0099的途径



[1760]



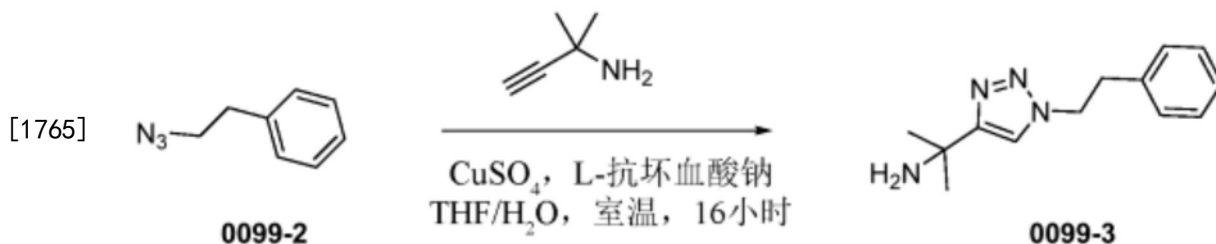
[1761] (2-叠氮基乙基) 苯 (0099-2) 的合成。



[1763] 向0099-1 (0.60g, 3.3mmol) 于DMF (10ml) 的搅拌溶液中添加叠氮化钠 (0.43g, 6.6mmol)。将所得反应混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0099-2

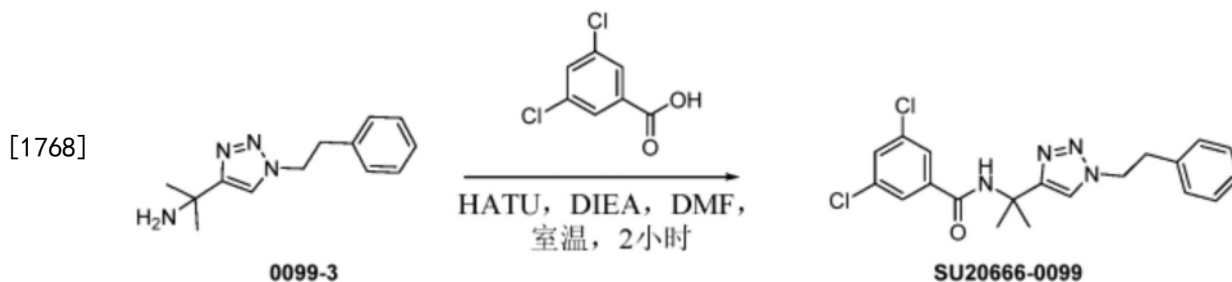
(0.40g, 产率: 83%)。

[1764] 2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0099-3)的合成。



[1766] 在0℃下向化合物0099-2(0.40g, 2.7mmol)于THF/ H_2O (20mL/4mL)中的溶液中添加五水硫酸铜(0.67g, 2.7mmol)、L-抗坏血酸钠(0.27g, 1.3mmol)和2-甲基丁-3-炔-2-胺(0.23g, 2.7mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,然后将水相浓缩以产生呈黄色油的期望产物0099-3(0.12g, 产率: 19%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1767] 3,5-二氯-N-(2-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0099)的合成。



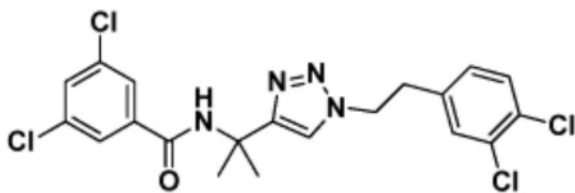
[1769] 向化合物0099-3(120mg, 0.52mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(99mg, 0.52mmol)、DIEA(200mg, 1.56mmol)和HATU(300mg, 0.78mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0099(56mg, 产率: 27%)。

[1770] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.29%,保留时间=2.164分钟;MS计算值:402.1;MS实测值:403.2[M+H]⁺。

[1771] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:96.07%,保留时间=10.782分钟。

[1772] ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67(6H, s), 3.12(2H, t, J=7.6Hz), 4.53(2H, t, J=7.6Hz), 7.16-7.25(5H, m), 7.79(1H, t, J=2.0Hz), 7.83-7.85(3H, m), 8.01(1H, s), 8.58(1H, s)。

[1773] 名称SU20666-0100、SP 100和100都指具有下式的相同化合物:



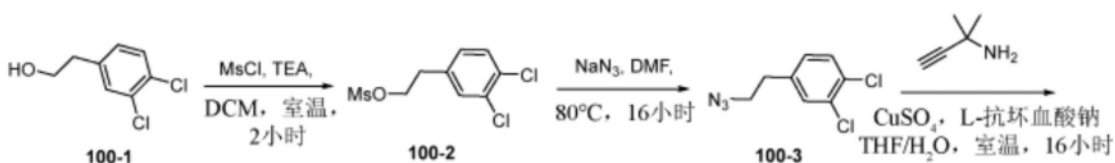
[1774]

化学式: $C_{20}H_{18}Cl_4N_4O$

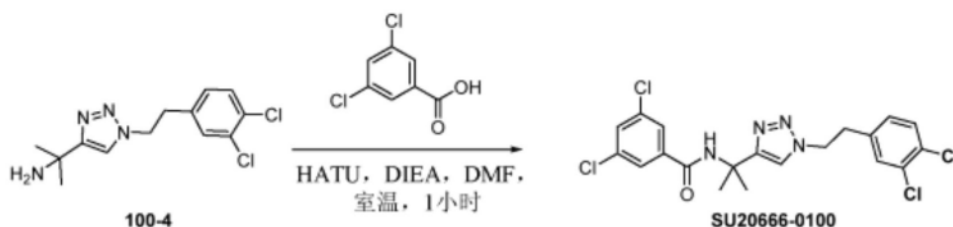
分子量: 472.20

SU20666-0100

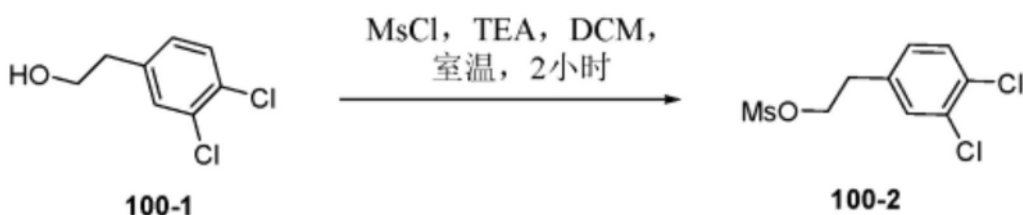
[1775] SU20666-0100的途径



[1776]



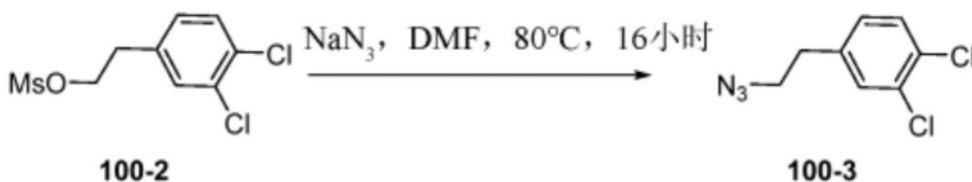
[1777] 3,4-二氯苯乙基甲磺酸盐(100-2)的合成。



[1778]

[1779] 在0℃下向100-1 (800mg, 4.2mmol) 于DCM (10ml) 中的搅拌溶液中添加TEA (850mg, 8.4mmol) 和MsCl (720mg, 6.3mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物100-2 (1.0g, 产率: 89%)。

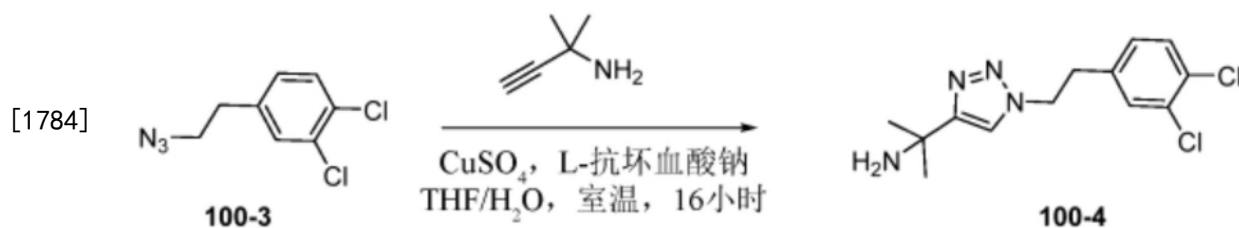
[1780] 4-(2-叠氨基乙基)-1,2-二氯苯(100-3)的合成。



[1781]

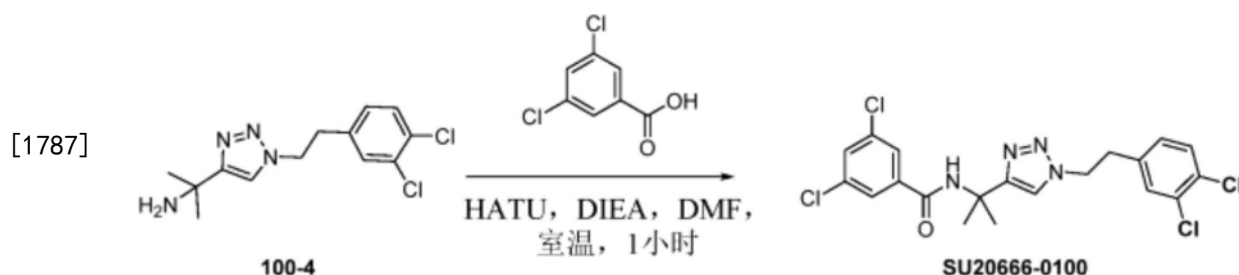
[1782] 向100-2 (1.0g, 3.7mmol) 于DMF (10ml) 的搅拌溶液中添加叠氮化钠 (0.49g, 7.4mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物100-3 (0.70g, 产率: 87%)。

[1783] 2-(1-(3,4-二氯苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(100-4)的合成。



[1785] 在0℃下向化合物100-3 (0.40g, 1.9mmol) 于THF/H₂O (20mL/4mL) 中的溶液中添加五水硫酸铜(0.24g, 0.95mmol)、L-抗坏血酸钠(0.19g, 0.95mmol)和2-甲基丁-3-炔-2-胺(0.15g, 1.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后添加水, 将水相用DCM萃取, 然后将水相浓缩以产生呈黄色油的期望产物100-4 (0.36g, 产率: 65%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1786] 3,5-二氯-N-(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-0100) 的合成。



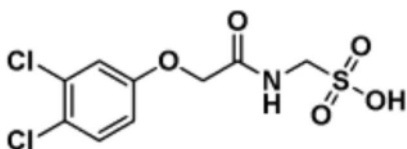
[1788] 向化合物100-4 (200mg, 0.67mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (130mg, 0.67mmol)、DIEA (260mg, 2.01mmol) 和HATU (380mg, 1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0100 (100mg, 产率: 32%)。

[1789] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.26%, 保留时间=2.325分钟; MS计算值: 470.0; MS实测值: 471.0 [M+H]⁺。

[1790] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=11.486分钟。

[1791] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.67 (6H, s), 3.13 (2H, t, J=7.2Hz), 4.54 (2H, t, J=7.2Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.40 (1H, d, J=1.6Hz), 7.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=1.6Hz), 7.84-7.87 (3H, m), 8.58 (1H, s)。

[1792] 名称SU20666-0102、SP 102和102都指具有下式的相同化合物:



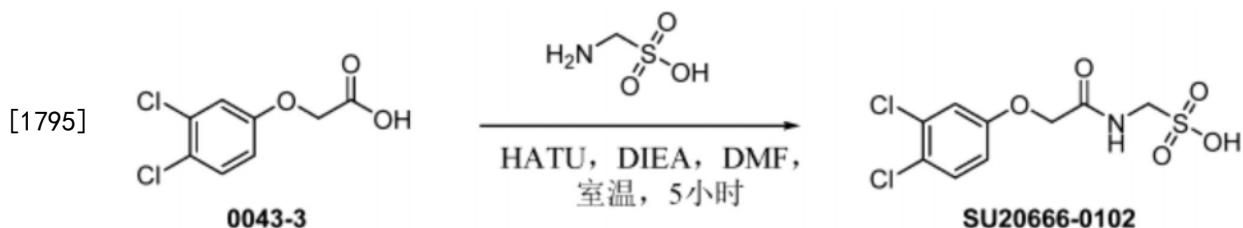
[1793]

化学式: $C_9H_9Cl_2NO_3S$

分子量: 314.14

SU20666-0102

[1794] SU20666-0102的途径



[1796] (2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)甲磺酸(SU20666-0102)的合成。

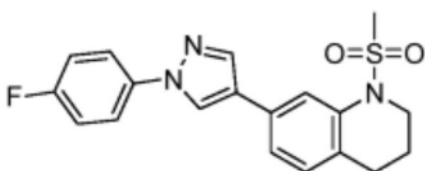
[1797] 向化合物0043-4 (200mg, 0.91mmol) 于DMF (6mL) 中的溶液中添加氨基甲磺酸 (121mg, 1.10mmol)、DIEA (350mg, 2.70mmol) 和HATU (530mg, 1.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌5小时, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0102 (110mg, 产率: 38%)。

[1798] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.417分钟; MS计算值: 313.0; MS实测值: 312.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[1799] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 97.08%, 保留时间=6.392分钟。

[1800] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4.39 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)。

[1801] SU20666-0103



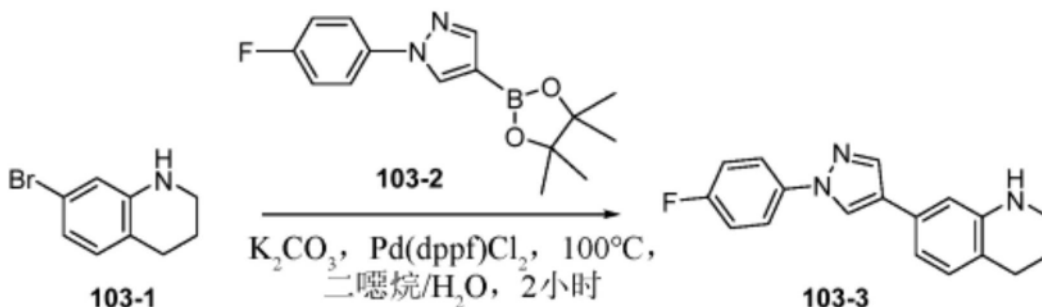
[1802]

化学式: $C_{19}H_{18}FN_3O_2S$

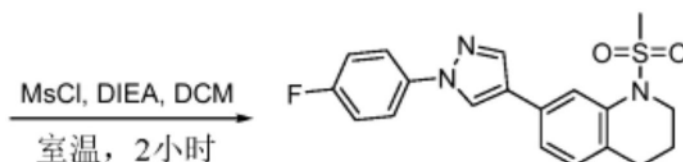
分子量: 371.43

SU20666-0103

[1803] SU20666-0103的途径

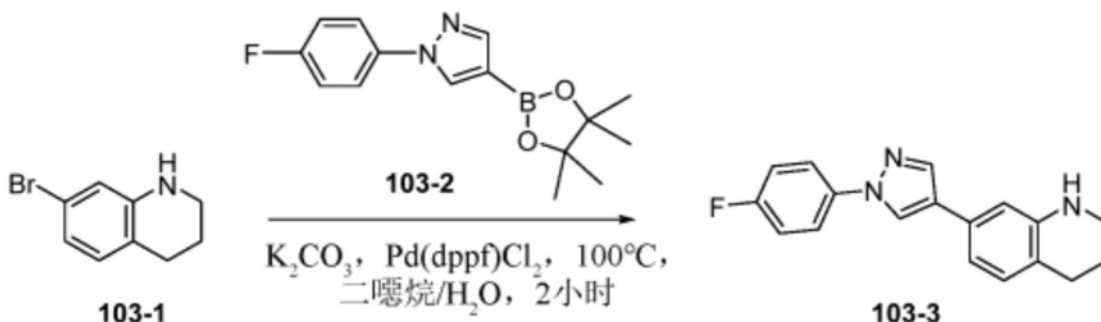


[1804]

103-1**103-3****SU20666-0103**

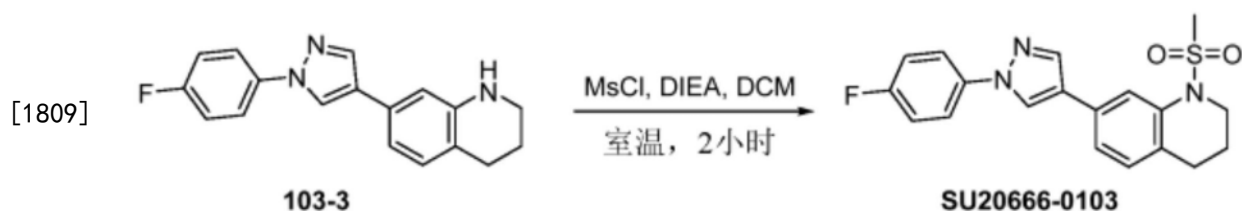
[1805] 7-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(103-3)的合成。

[1806]

**103-1****103-3**

[1807] 向化合物103-1 (260mg, 1.23mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 103-2 (530mg, 1.84mmol)、 K_2CO_3 (508mg, 3.68mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (50mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌2小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物103-3 (150mg, 产率: 42%)。

[1808] 7-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (SU20666-0103) 的合成。



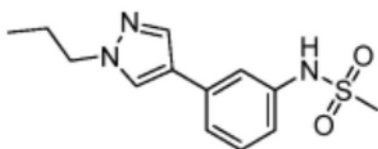
[1810] 在0℃下向103-3 (150mg, 0.50mmol) 于DCM (3ml) 中的搅拌溶液中添加DIEA (197mg, 1.53mmol) 和MsCl (88mg, 0.77mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC进一步纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0103 (12mg, 产率: 6.4%)。

[1811] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.04%, 保留时间=2.124分钟; MS计算值: 371.1; MS实测值: 372.2 [M+H]⁺。

[1812] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=10.483分钟。

[1813] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (2H, t, J=6.0Hz), 2.80 (2H, t, J=6.8Hz), 3.10 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=6.0Hz), 7.22 (1H, d, J=8.0Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.92-7.95 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[1814] SU20666-0104



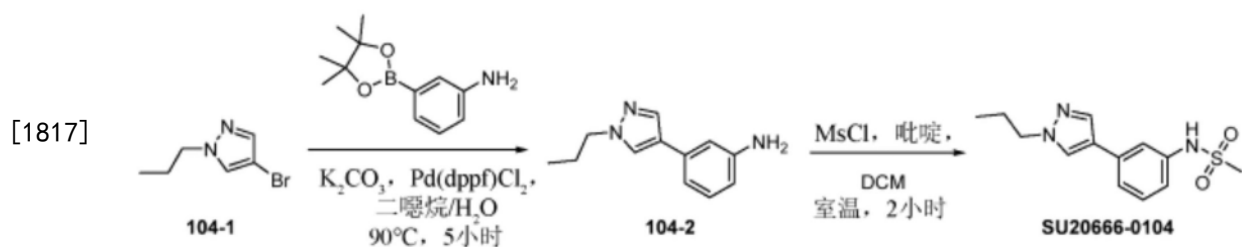
[1815]

化学式: C₁₃H₁₇N₃O₂S

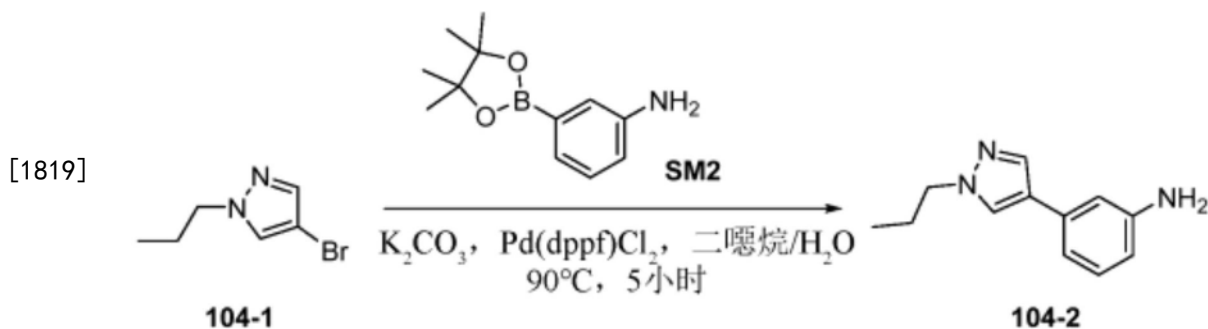
分子量: 279.36

SU20666-0104

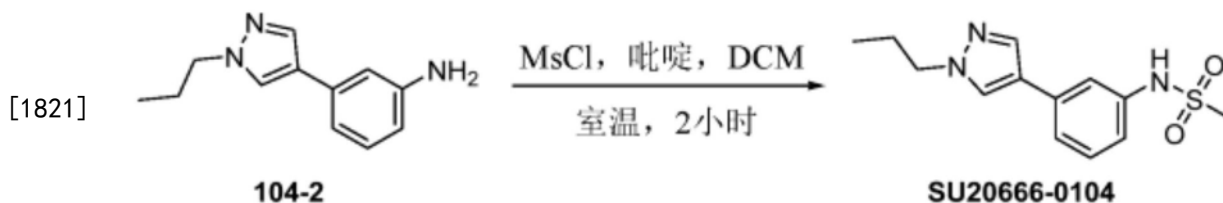
[1816] SU20666-0104的途径



[1818] 3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯胺(104-2)的合成。



[1820] 向化合物104-1 (300mg, 1.6mmol) 于二噁烷/水 (20mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 SM2 (420mg, 1.9mmol)、 K_2CO_3 (442mg, 3.2mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (50mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌2小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物104-2 (240mg, 产率: 75%)。N-(3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺 (SU20666-0104) 的合成。



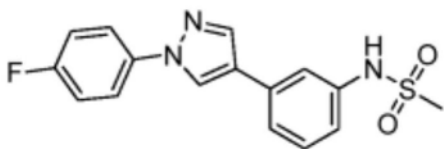
[1822] 在0°C下向104-2 (200mg, 1.0mmol) 于DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加吡啶 (240mg, 3.0mmol) 和MsCl (115mg, 1.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC进一步纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0104 (70mg, 产率: 25%)。

[1823] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.70%, 保留时间=1.590分钟; MS计算值: 279.1; MS实测值: 280.1 $[M+H]^+$ 。

[1824] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.791分钟。

[1825] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.89-1.94 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, s)。

[1826] SU20666-0105



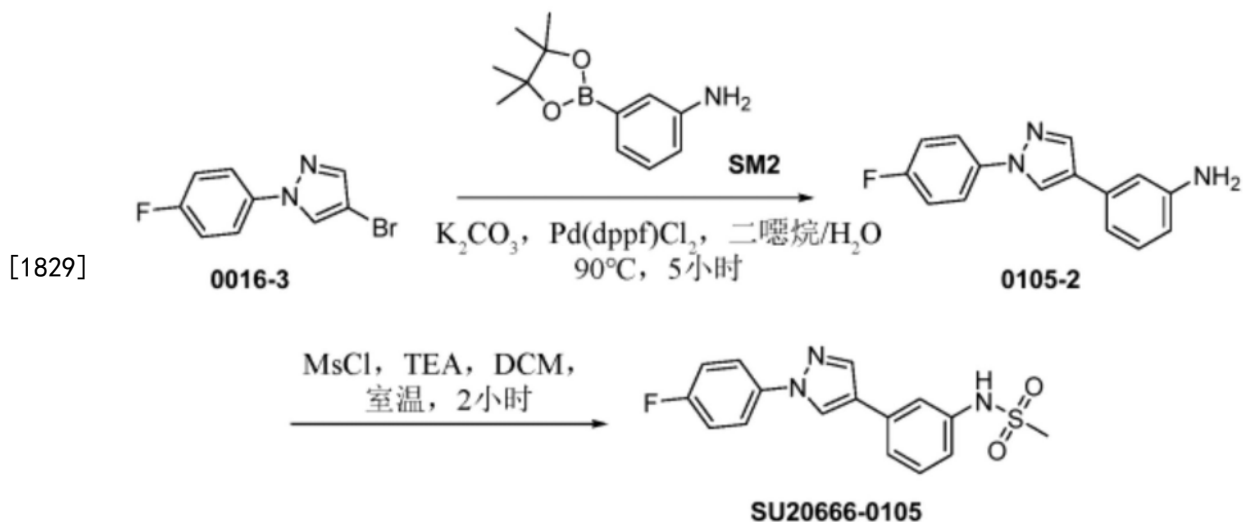
[1827]

化学式: $C_{16}H_{14}FN_3O_2S$

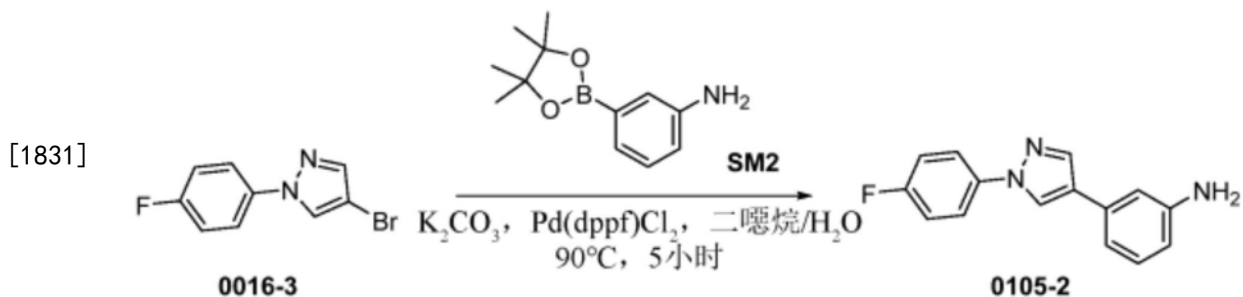
分子量: 331.36

SU20666-0105

[1828] SU20666-0105的途径

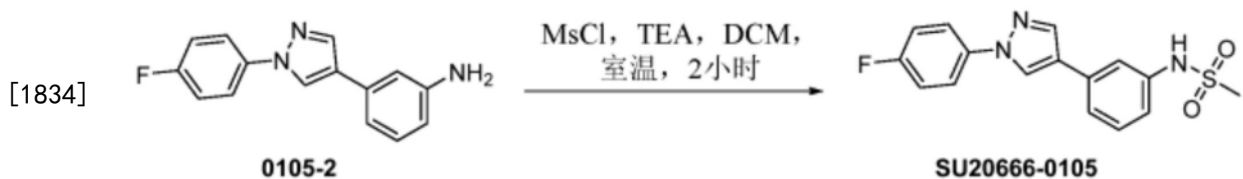


[1830] 3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)苯胺(105-2)的合成。



[1832] 向化合物0016-3 (500mg, 2.1mmol) 于二噁烷/水 (20mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 SM2 (547mg, 2.5mmol)、 K_2CO_3 (427mg, 3.1mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (150mg)。将所得反应混合物加热到100°C, 并且搅拌2小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物105-2 (450mg, 产率: 86%)。

[1833] N-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺 (SU20666-0105) 的合成。



[1835] 在0°C下向105-2 (100mg, 0.39mmol) 于DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (59mg, 0.59mmol) 和MsCl (49mg, 0.43mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加水,

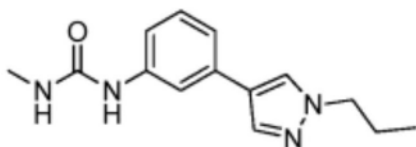
将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC进一步纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0105 (23mg,产率:18%)。

[1836] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.877分钟;MS计算值:331.1;MS实测值:332.3[M+H] $^{+}$ 。

[1837] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.188分钟。

[1838] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.04 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36-7.41 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.77 (1H, s)。

[1839] SU20666-0106

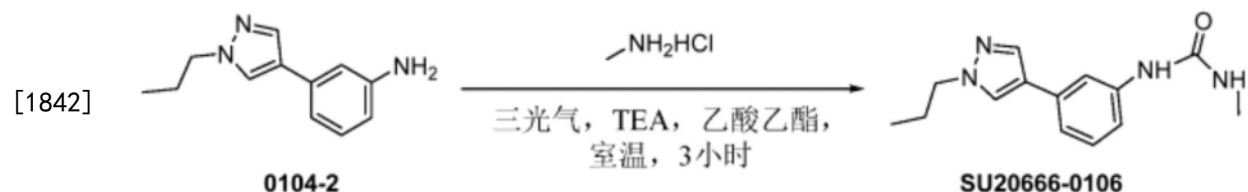


[1840]

化学式: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$
分子量: 258.32

SU20666-0106

[1841] SU20666-0106的途径



[1843] 1-甲基-3-(3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲 (SU20666-0106) 的合成。

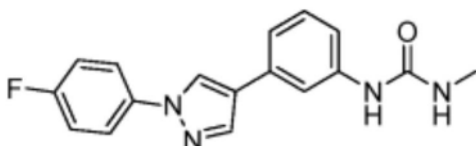
[1844] 向化合物0104-2 (200mg, 1.0mmol) 于乙酸乙酯 (10mL) 中的搅拌溶液中添加三光气 (445mg, 1.5mmol)、TEA (202mg, 2.0mmol) 和甲胺盐酸盐 (100mg, 1.5mmol)。将所得反应混合物搅拌3小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0106 (100mg,产率:39%)。

[1845] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.15%,保留时间=1.535分钟;MS计算值:258.1;MS实测值:259.2[M+H] $^{+}$ 。

[1846] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.404分钟。

[1847] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.84 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.78-1.83 (2H, m), 2.64 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.07-7.09 (1H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.48 (1H, s)。

[1848] SU20666-0107

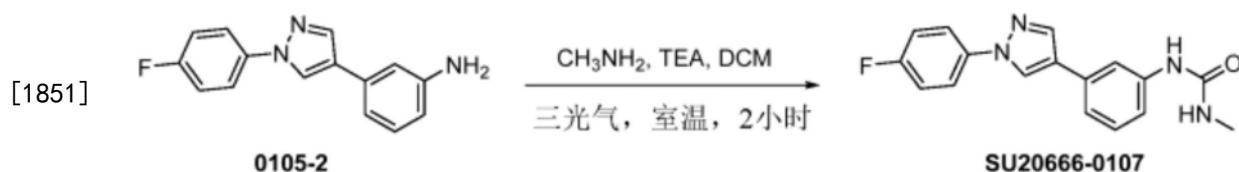


[1849]

化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$
分子量: 310.33

SU20666-0107

[1850] SU20666-0107的途径



[1852] 1-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-甲脒 (SU20666-0107) 的合成。

[1853] 向化合物0105-2 (100mg, 0.39mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加三光气 (116mg, 0.39mmol)、TEA (59mg, 0.59mmol) 和甲胺盐酸盐 (53mg, 0.78mmol)。将所得反应混合物搅拌2小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0107 (56mg, 产率: 46%)。

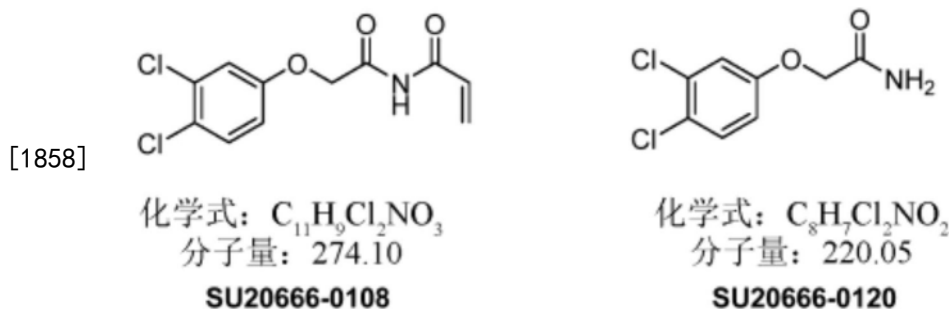
[1854] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.781分钟; MS计算值: 310.1; MS实测值: 311.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

[1855] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.675分钟。

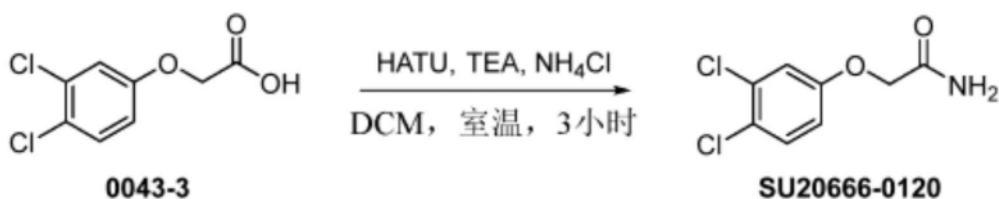
[1856] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.66 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.23-7.30 (3H, m), 7.38 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.92-7.96 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.52 (1H,

s), 8.88 (1H, s)。

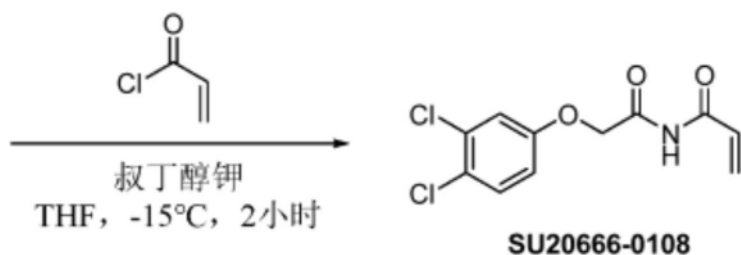
[1857] 名称SU20666-0108、SP 108和108都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-0120、SP 120和120都指具有如下文所示的式的相同化合物。



[1859] SU20666-0108和SU20666-0120的途径



[1860]



[1861] 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (SU20666-0120) 的合成。



[1863] 向化合物0043-3 (1.0g, 4.5mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加 NH_4Cl (294mg, 5.5mmol)、DIEA (1.8g, 13.6mmol) 和HATU (2.6g, 6.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0120 (863mg, 产率: 87%)。

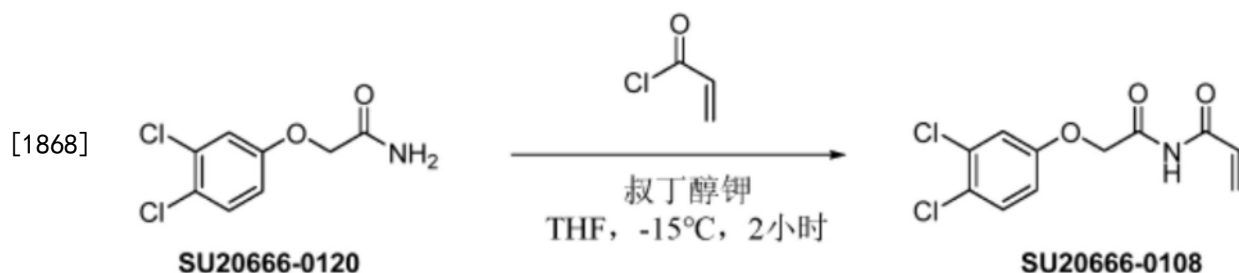
[1864] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}C$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.582分钟; MS计算值: 219.1; MS实测值: 220.1 [$M+H$] $^{+}$ 。

[1865] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}C$; 流量:

1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=7.783分钟。

[1866] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.48 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.24 (1H, d, J=2.8Hz), 7.42 (1H, s), 7.53-7.56 (2H, m)。

[1867] N-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)丙烯酰胺(SU20666-0108)的合成。



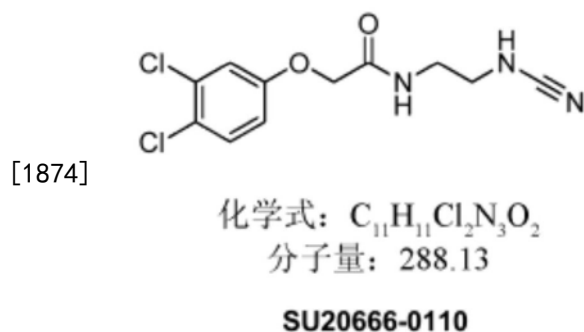
[1869] 在-15°C下向化合物SU20666-0120 (200mg, 0.91mmol) 于THF (6mL) 中的溶液中添加叔丁醇钾 (205mg, 1.82mmol) 并且在此温度下搅拌30分钟,然后添加丙烯酰氯 (123mg, 1.37mmol)。将所得反应混合物在-15°C下搅拌2小时,然后添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0108 (5.0mg, 产率:2%)。

[1870] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:96.65%,保留时间=1.942分钟;MS计算值:273.0;MS实测值:274.2[M+H]⁺。

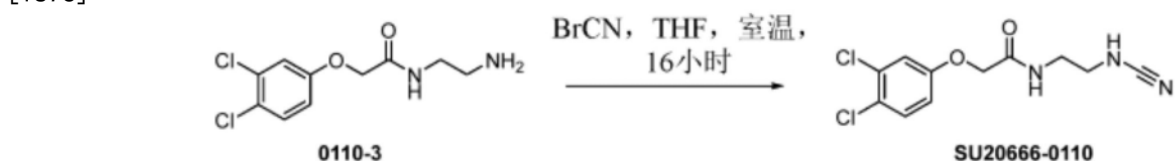
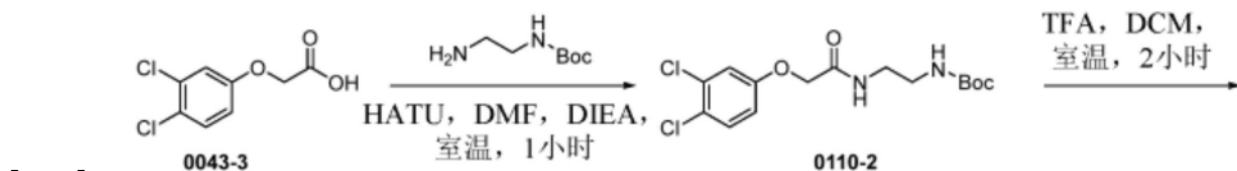
[1871] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.274分钟。

[1872] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 4.72 (2H, s), 5.91 (1H, d, J=6.0Hz), 6.48-6.53 (1H, m), 6.74-6.77 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=3.2Hz), 7.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, s)。

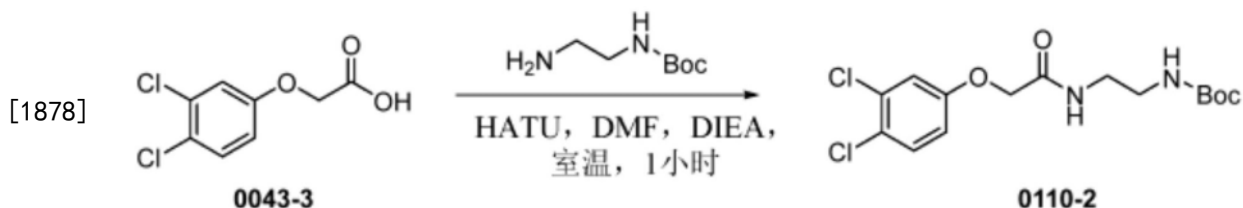
[1873] 名称SU20666-0110、SP 110和110都指具有下式的相同化合物:



[1875] SU20666-0110的途径

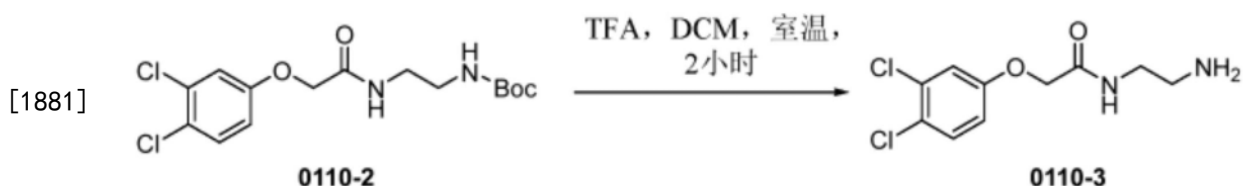


[1877] (2-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(110-2)的合成。



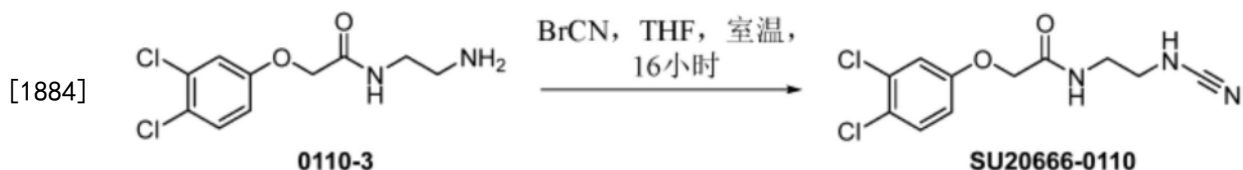
[1879] 向化合物0043-3(300mg,1.4mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,1.6mmol)、DIEA(350mg,2.7mmol)和HATU(800mg,2.1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物110-2(280mg,产率:56%)。

[1880] N-(2-氨基乙基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(110-3)的合成。



[1882] 在室温下向化合物0110-2(280mg,0.77mmol)于DCM(10mL)的搅拌溶液中添加TFA(5mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌2小时,然后在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物110-3(220mg,产率:99%)。

[1883] N-(2-氰氨乙基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(SU20666-0110)的合成。

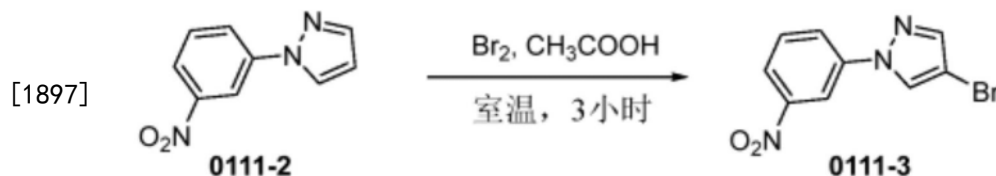


[1885] 在室温下向化合物0110-3(100mg,0.38mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加溴化氰(80mg,0.76mmol)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌2小时,然后在真空中浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0110(21mg,产率:19%)。

[1886] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.72%,保

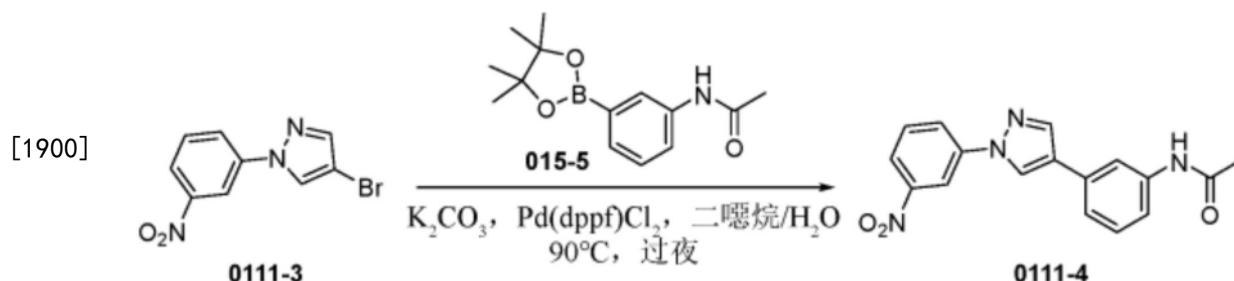
[1895] 向0111-1 (4g, 19.9mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加1H-吡唑 (1.35g, 19.9mmol)、Cu₂O (285mg, 1.99mmol) 和Cs₂CO₃ (19.5g, 59.7mmol)。将混合物在110°C下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩以产生粗化合物, 通过制备型HPLC纯化所述粗化合物以得到呈黄色固体的0111-2 (1.2g, 32%)。

[1896] 4-溴-1-(3-硝基苯基)-1H-吡唑 (0111-3) 的合成。

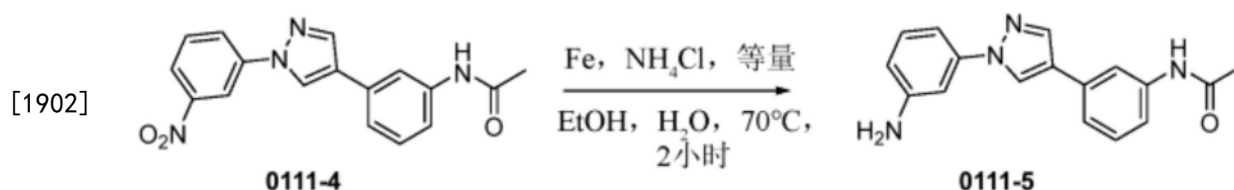


[1898] 向0111-2 (1.2g, 6.3mmol) 于HOAc (15mL) 中的溶液中添加Br₂ (1.1g, 6.9mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后在真空中浓缩以产生呈黄色固体的化合物0111-3 (450mg, 27%)。

[1899] N-(3-(1-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (0111-4) 的合成。

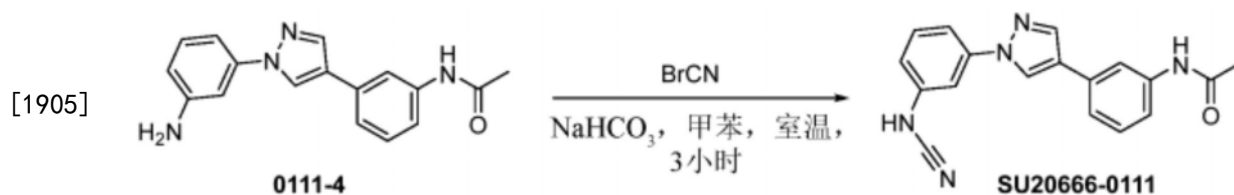


[1901] 向0111-3 (450mg, 1.7mmol) 于二噁烷/H₂O (10/1mL) 中的溶液中添加0115-5 (443mg, 1.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (125mg, 0.17mmol) 和K₂CO₃ (703mg, 5.1mmol)。将所得反应混合物加热到90°C, 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过C.C. 纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0111-4 (450mg, 82%)。N-(3-(1-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (0111-5) 的合成。



[1903] 向0111-4 (450mg, 1.4mmol) 于EtOH/H₂O (10/2mL) 中的溶液中添加Fe (7.8mg, 0.14mmol) 和NH₄Cl (7.4mg, 0.14mmol)。将混合物在70°C下搅拌2小时。然后添加水, 将水相用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型TLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物0111-5 (250mg, 61%)。

[1904] N-(3-(1-(3-氰胺苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0111) 的合成。



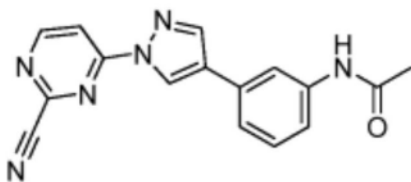
[1906] 向0111-5 (250mg, 0.85mmol) 于甲苯 (5mL) 中的溶液中添加BrCN (90mg, 0.85mmol) 和NaHCO₃ (214mg, 2.55mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后添加水, 将水相用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0111 (41mg, 15%)。

[1907] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.28%, 保留时间=1.539分钟; MS计算值: 317.1; MS实测值: 318.2 [M+H]⁺。

[1908] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 97.98%, 保留时间=7.607分钟。

[1909] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.06 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 7.33-7.60 (m, 6H), 7.85 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.46 (1H, s)。

[1910] SU-20666-0112

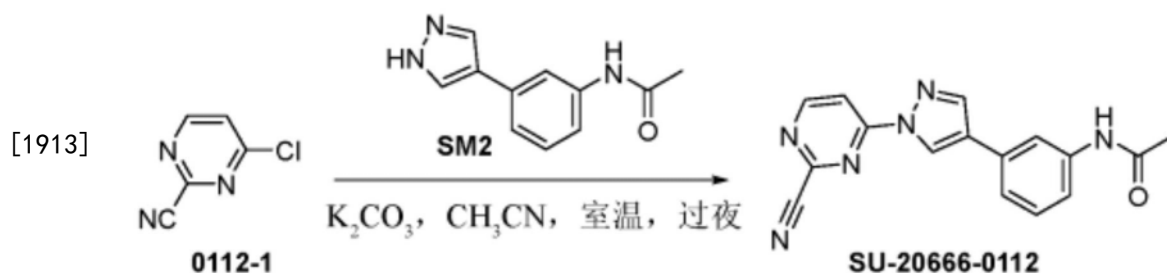


[1911]

化学式: C₁₆H₁₂N₆O
分子量: 304.31

SU-20666-0112

[1912] SU20666-0112的途径



[1914] N-(3-(1-(2-氰基咪唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0112) 的合成。

[1915] 向0112-1 (50mg, 0.36mmol) 于CH₃CN (5mL) 中的溶液中添加SM2 (73mg, 0.36mmol) 和K₂CO₃ (150mg, 1.08mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以得到呈白色固体的SU20666-0112 (48mg, 44%)。

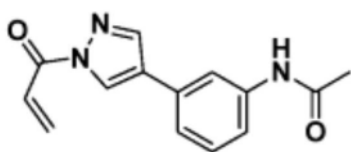
[1916] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温:

40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (3.0分钟内),然后在此条件下持续1.0分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.35%,保留时间=1.788分钟;MS计算值:304.1;MS实测值:305.2[M+H]⁺。

[1917] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度为98.63%,保留时间=8.566分钟。

[1918] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.07 (3H, s), 7.36 (1H, t, J=7.9Hz), 7.52 (2H, t, J=8.9Hz), 7.95 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=5.7Hz), 8.44 (1H, s), 8.97-9.12 (2H, m), 10.00 (1H, s)。

[1919] SU20666-0113

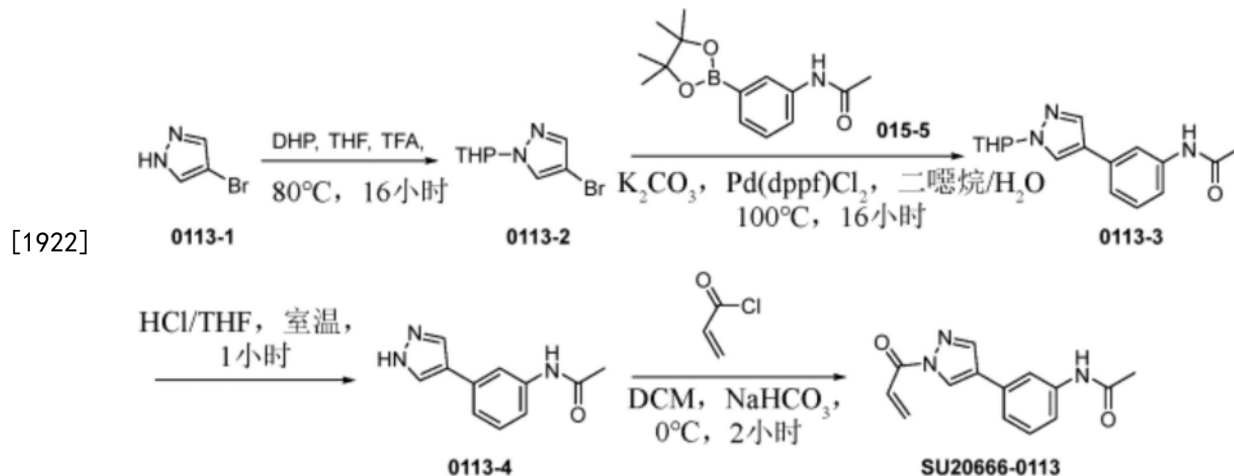


[1920]

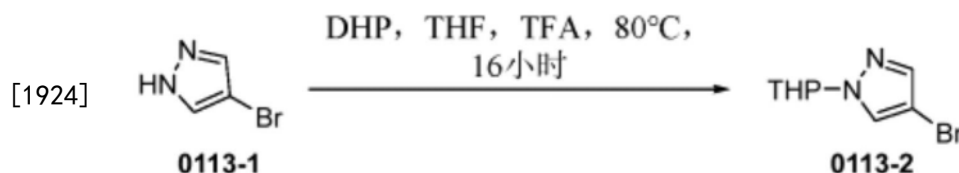
化学式: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$
分子量: 255.27

SU20666-0113

[1921] SU20666-0113的途径

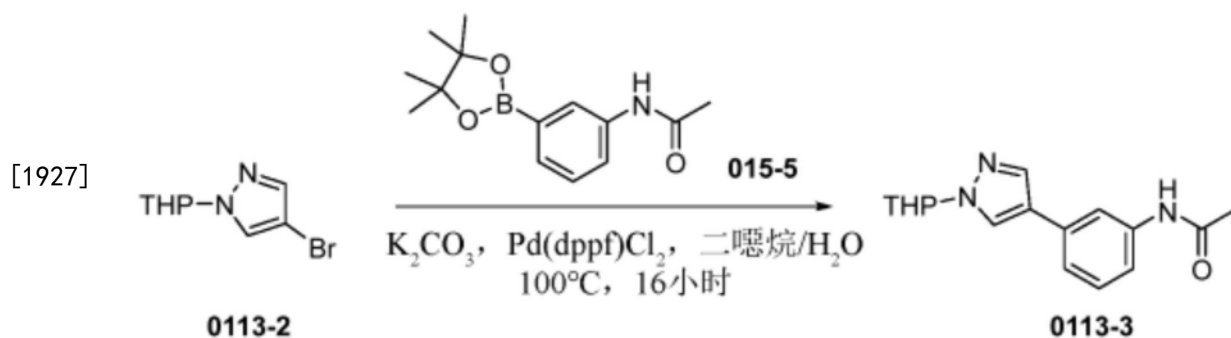


[1923] 4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 (0113-2) 的合成。



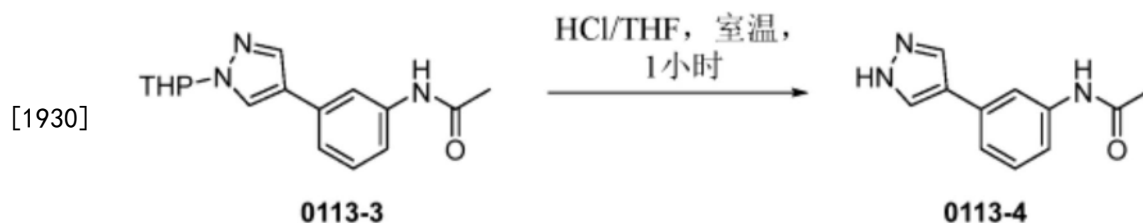
[1925] 向化合物0113-1 (1.0g, 6.8mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加DTP (857mg, 10.2mmol) 和TFA (催化量)。将所得反应混合物加热到80℃并且搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色油的期望产物113-2 (760mg, 产率:48%)。

[1926] N-(3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(0113-3)的合成。



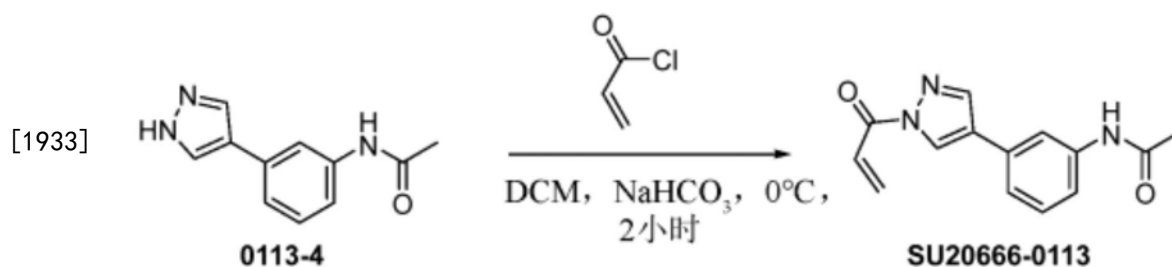
[1928] 向化合物0113-2(760mg, 3.3mmol)于二噁烷/水(20mL/2mL)中的搅拌溶液中添加0015-5(862mg, 3.3mmol)、 K_2CO_3 (911mg, 6.6mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (100mg)。将所得反应混合物加热到 $100^\circ C$,并且搅拌16小时,并且在真空中浓缩以去除溶剂,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0113-3(510mg,产率:54%)。

[1929] N-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(0113-4)的合成。



[1931] 在室温下向化合物0113-3(510mg, 1.8mmol)于THF(10mL)的搅拌溶液中添加HCl(1.0N, 2mL)。将所得反应混合物在室温下进一步搅拌1小时,然后在真空中浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物0113-4(310mg,产率:86%)。

[1932] N-(3-(1-丙烯酰基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0113)的合成。



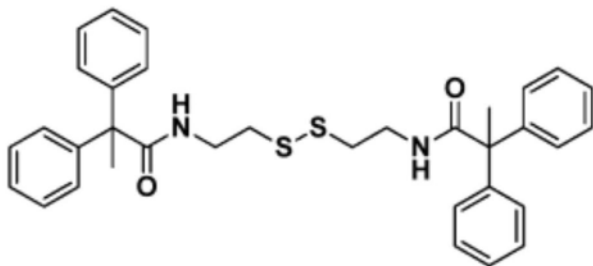
[1934] 在 $0^\circ C$ 下向化合物0113-4(100mg, 0.50mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加 $NaHCO_3$ (84mg, 1.0mmol)和丙烯酰氯(45mg, 0.50mmol)并且在此温度下搅拌2分钟,然后添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0113(31mg,产率:24%)。

[1935] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温: $40^\circ C$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH_3CN +0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.579分钟;MS计算值:255.1;MS实测值:256.2[M+H] $^+$ 。

[1936] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温:40℃; 流量:1.0毫升/分钟; 流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟), 纯度:100%, 保留时间=7.872分钟。

[1937] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2,14 (3H, s), 6.04 (1H, dd, J=10.8, 2.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=17.2, 1.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.47-7.54 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

[1938] SU20666-0116



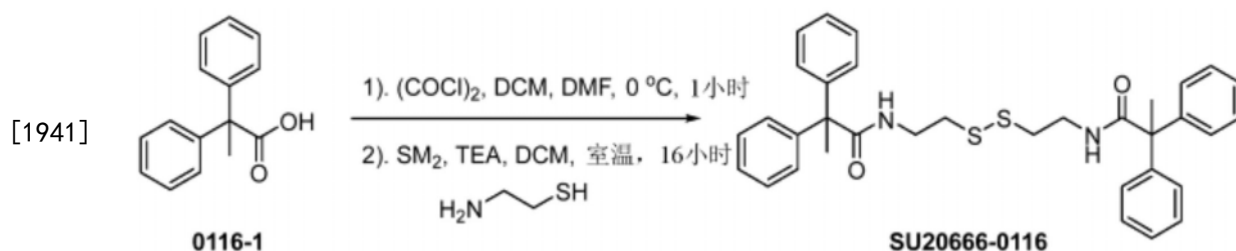
[1939]

化学式: C₃₄H₃₆N₂O₂S₂

分子量: 568.79

SU20666-0116

[1940] SU20666-0116的途径



[1942] N,N'-(二硫二基双(乙烷-2,1-二基))双(2,2-二苯基丙酰胺) (SU20666-0116) 的合成。

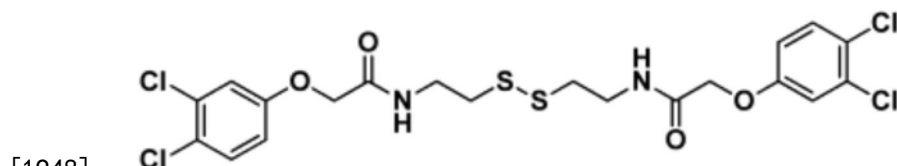
[1943] 在0℃下向0116-1 (100mg, 0.44mmol) 于二氯甲烷 (10ml) 中搅拌溶液中添加乙二酰氯 (280mg, 2.2mmol) 和DMF (0.05mL)。将所得反应混合物在0℃下搅拌1小时并且在真空中浓缩, 将粗产物溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 添加TEA (220mg, 2.2mmol) 和2-氨基乙烷硫醇 (59mg, 0.88mmol), 然后将反应混合物在室温下另外搅拌16小时。添加水 (10mL), 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0116 (30mg, 产率:24%)。

[1944] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温:40℃; 流量:2.0毫升/分钟; 流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度:95.84%, 保留时间=2.147分钟; MS计算值:568.2; MS实测值:569.2 [M+H]⁺。

[1945] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 86.46%, 保留时间=11.283分钟。

[1946] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.59 (6H, s), 2.72 (4H, t, J=6.4Hz), 3.52 (4H, q, J=6.4Hz), 5.89 (2H, t, J=6.4Hz), 7.23-7.36 (19H, m)。

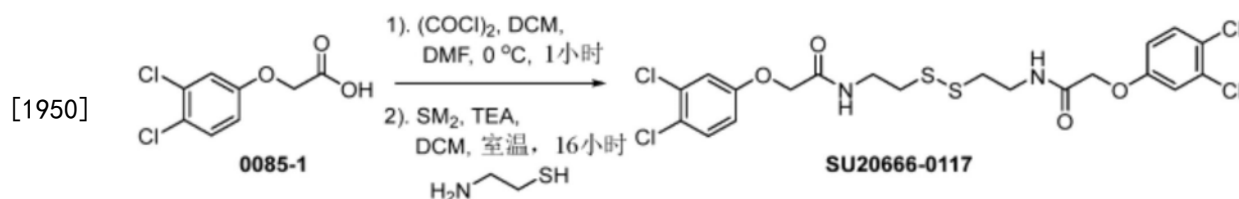
[1947] 名称SU20666-0117、SP 117和117都指具有下式的相同化合物:



化学式: C₂₀H₂₀Cl₄N₂O₄S₂
分子量: 558.33

SU20666-0117

[1949] SU20666-0117的途径



[1951] N,N'-(二硫二基双(乙烷-2,1-二基))双(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺) (SU20666-0117) 的合成。

[1952] 在0°C下向0085-1 (200mg, 0.92mmol) 于二氯甲烷 (10ml) 中搅拌溶液中添加乙二酰氯 (0.56g, 4.6mmol) 和DMF (0.05mL)。将所得反应混合物在0°C下搅拌1小时并且在真空中浓缩, 将粗产物溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 添加TEA (533mg, 5.28mmol) 和2-氨基乙烷硫醇 (136mg, 1.76mmol), 然后将反应混合物在室温下另外搅拌16小时。添加水 (10mL), 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的期望产物SU20666-0117 (30mg, 产率: 12%)。

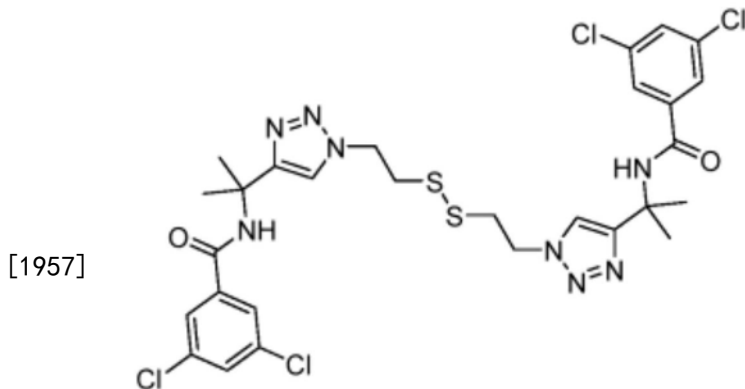
[1953] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=2.035分钟; MS计算值: 556.0; MS实测值: 557.0 [M+H]⁺。

[1954] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度:

94.68%, 保留时间=10.732分钟。

[1955] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.82 (4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42 (4H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.54 (4H, s), 6.99 (2H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$)。

[1956] 名称SU20666-0119、SP 119和119都指具有下式的相同化合物:

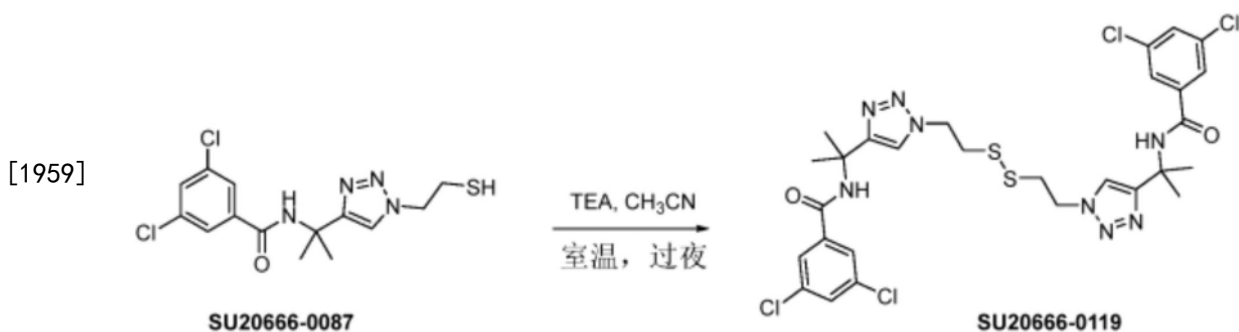


化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$

分子量: 716.53

SU20666-0119

[1958] SU20666-0119的途径



[1960] N,N'-(2,2'-(1,1'-(2,2'-二硫二基双(乙烷-2,1-二基))双(1H-1,2,3-三唑-4,1-二基))双(丙烷-2,2-二基))双(3,5-二氯苯甲酰胺) (SU20666-0119)的合成。

[1961] 向化合物SU20666-0987 (40mg, 0.11mmol) 于 CH_3CN 中的搅拌溶液中添加TEA (44mg, 0.33mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0119 (16mg, 产率: 20.0%)。

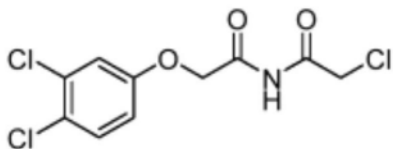
[1962] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^\circ\text{C}$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟, 纯度: 95.98%, 保留时间=2.275分钟; MS计算值: 714.0; MS实测值: 715.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1963] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^\circ\text{C}$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为

95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=11.091分钟。

[1964] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69 (12H, s), 2.23 (4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.57 (4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.77-7.83 (6H, m), 8.00 (2H, s), 8.60 (2H, s)。

[1965] 名称SU20666-0123、SU20666-0123-01、SP 123和123都指具有下式的相同化合物:



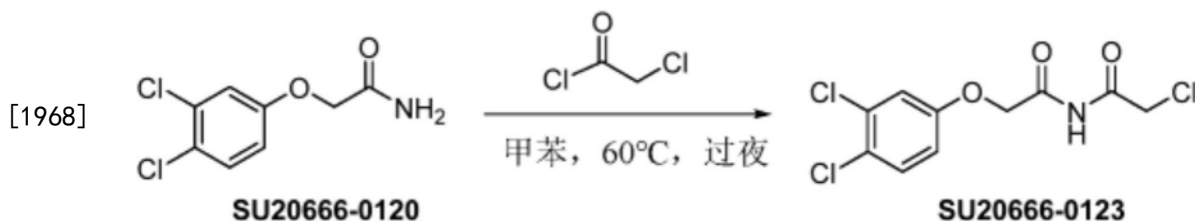
[1966]

化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3$

分子量: 296.53

SU20666-0123-01

[1967] SU20666-0123的途径



[1969] 2-氯-N-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)乙酰胺 (SU20666-0123) 的合成。

[1970] 向化合物SU20666-0120 (200mg, 0.91mmol) 于甲苯 (5ml) 中的搅拌溶液中添加2-氯乙酰氯 (0.2ml, 1.36mmol)。将所得反应混合物在60°C下搅拌过夜。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0123 (20mg, 产率:7.5%)。

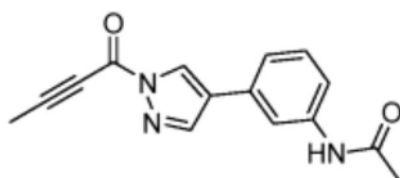
[1971] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.02%,保留时间=1.818分钟;MS计算值:295.0;MS实测值:296.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1972] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.1% TFA]和5% [CH_3CN +0.1% TFA]到0% [水+0.1% TFA]和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH_3CN +0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:93.57%,保留时间=9.211分钟。

[1973] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.46 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.95 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.27 (1H, s)。

[1974] SU20666-0125

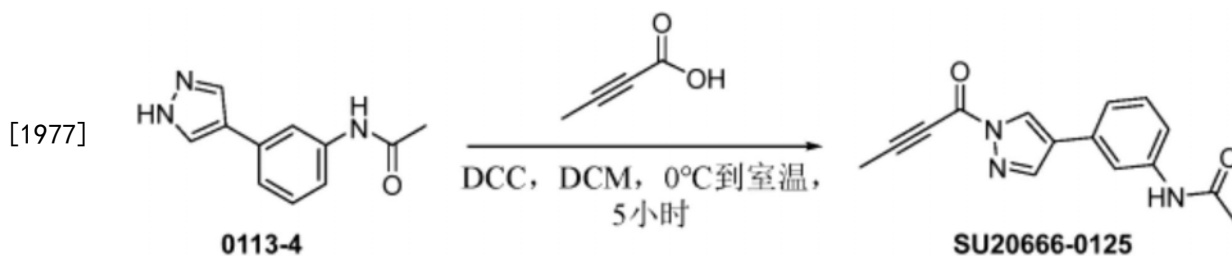
[1975]

化学式: $C_{15}H_{13}N_3O_2$

分子量: 267.28

SU20666-0125

[1976] SU20666-0125的途径



[1978] N-(3-(1-(4-(2-炔基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0125)的合成。

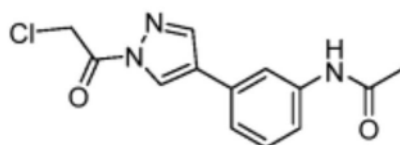
[1979] 向0113-4 (250mg, 1.24mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加丁-2-炔酸 (104mg, 1.24mmol) 和DCC (30mg, 0.15mmol)。将混合物在0°C到室温下搅拌5小时。将混合物在真空中浓缩以产生粗化合物。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到呈白色固体的SU20666-0125 (20mg, 6%)。

[1980] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (3.0分钟内), 然后在此条件下持续1.0分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.515分钟; MS计算值: 267.1; MS实测值: 268.2 [M+H]⁺。

[1981] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 86.75%, 保留时间=7.448分钟。

[1982] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, s), 2.24 (3H, s), 7.30-7.53 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.00 (1H, s)。

[1983] SU20666-0126



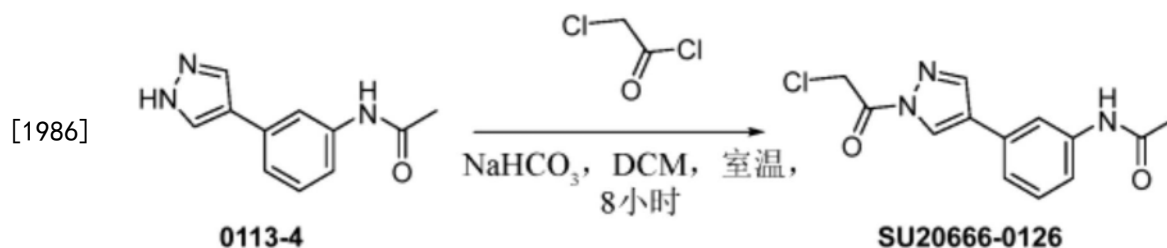
[1984]

化学式: $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$

分子量: 277.71

SU20666-0126

[1985] SU20666-0126的途径



[1987] N-(3-(1-(2-氯乙酰氯)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0126) 的合成。

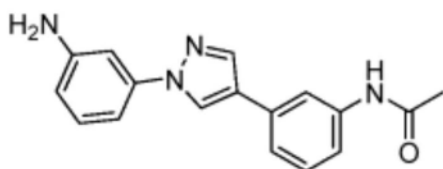
[1988] 向化合物0113-4 (200mg, 1.09mmol) 于DCM (5ml) 中的搅拌溶液中添加2-氯乙酰氯 (0.25ml, 1.64mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌8小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0126 (50mg, 产率: 18.1%)。

[1989] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 89.23%, 保留时间=1.593分钟; MS计算值: 277.0; MS实测值: 278.1 [M+H]⁺。

[1990] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 89.78%, 保留时间=7.921分钟。

[1991] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.35 (1H, t, J=8.0Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.0 (1H, s)。

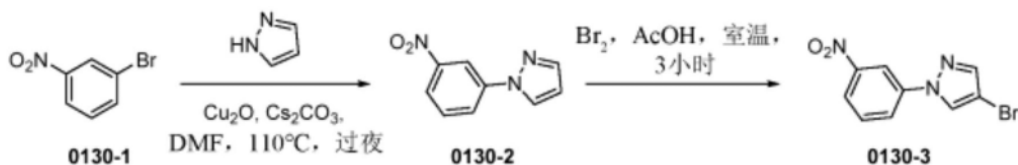
[1992] SU20666-0130



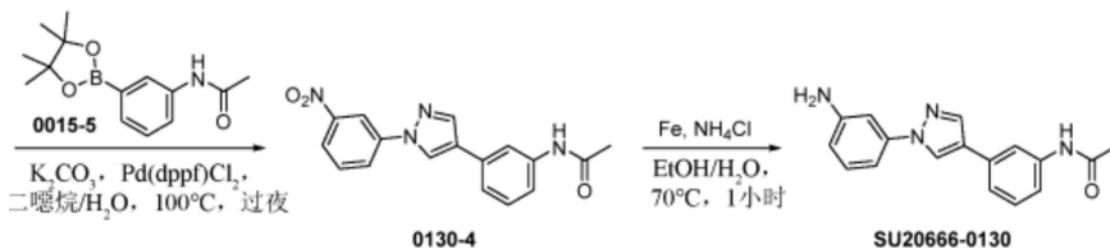
[1993]

化学式: C₁₇H₁₆N₄O
分子量: 292.34
SU20666-0130

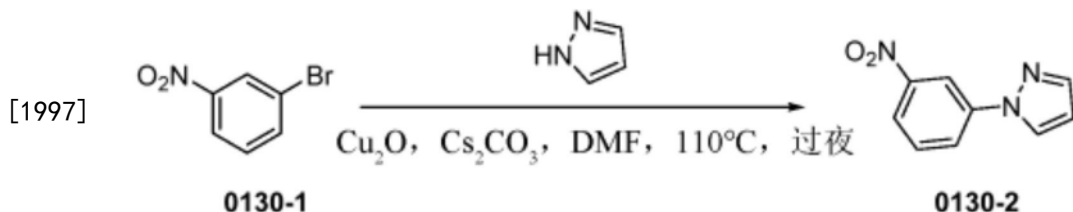
[1994] SU20666-0130的途径



[1995]

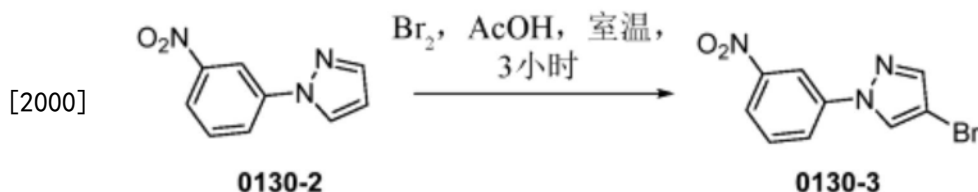


[1996] 1-(3-硝基苯基)-1H-吡唑 (0130-2) 的合成。



[1998] 向1-溴-3-硝基苯 (4g, 19.8mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加1H-吡唑 (898mg, 13.2mmol)、 Cu_2O (0.2g, 1.2mmol) 和 Cs_2CO_3 (7.8g, 23.8mmol)。将混合物在 110°C 下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩以产生粗化合物, 通过制备型HPLC进一步纯化所述粗化合物以得到呈黄色固体的化合物0130-2 (1.2g, 32%)。

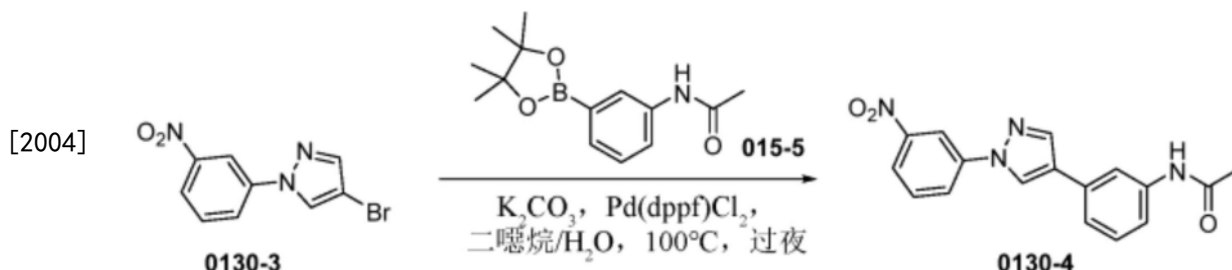
[1999] 4-溴-1-(3-硝基苯基)-1H-吡唑 (0130-3) 的合成。



[2001] 向0130-2 (1.2g, 6.3mmol) 于AcOH (10mL) 中的溶液中添加 Br_2 (3mL, 6.9mmol)。将混合物在

[2002] 室温下搅拌3小时, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0130-3 (765mg, 45%)。

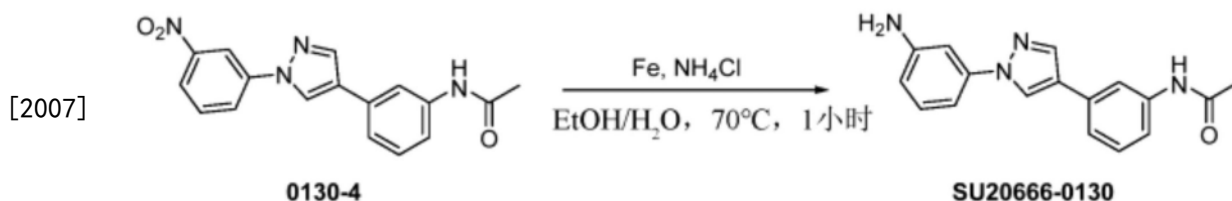
[2003] N-(3-(1-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (0130-4) 的合成。



[2005] 向化合物0130-3 (765mg, 2.8mmol) 于二噁烷/水 (10mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 015-5 (1.1g, 4.2mmol)、 K_2CO_3 (1.2g, 8.4mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (220mg, 0.3mmol)。将所得反应混合物加热到 100°C , 并且搅拌16小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗

产物以产生呈黄色固体的期望产物0130-4(495mg, 55%)。

[2006] N-(3-(1-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺(SU20666-0130)的合成。



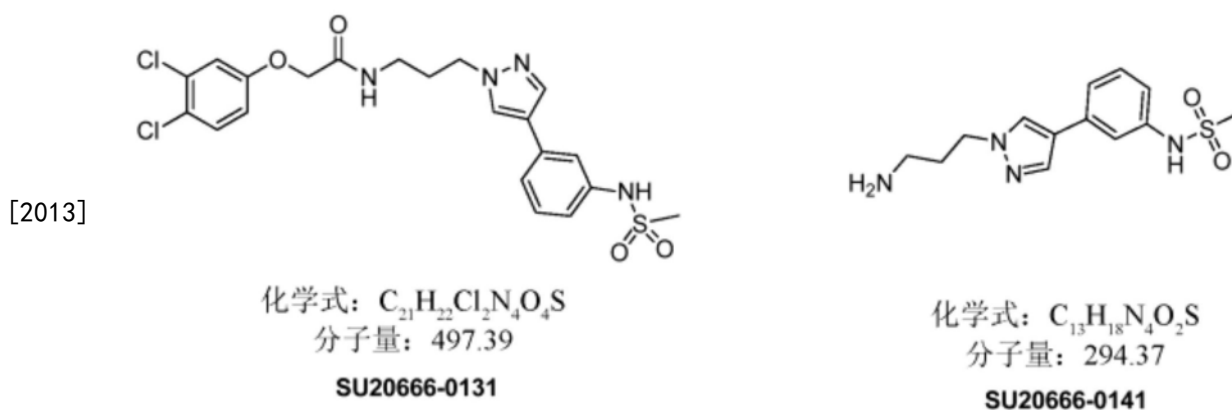
[2008] 在室温下向0130-4(400mg, 1.24mmol)于EtOH/H₂O(10mL/1mL)中的搅拌溶液中添加Fe粉末(69mg, 12.4mmol)和NH₄Cl(66mg, 12.4mmol)。将所得反应混合物在70℃下搅拌1小时。然后添加水,将水相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0130(36mg, 10%)。

[2009] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH₃CN+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.368分钟;MS计算值:292.1;MS实测值:293.2[M+H]⁺。

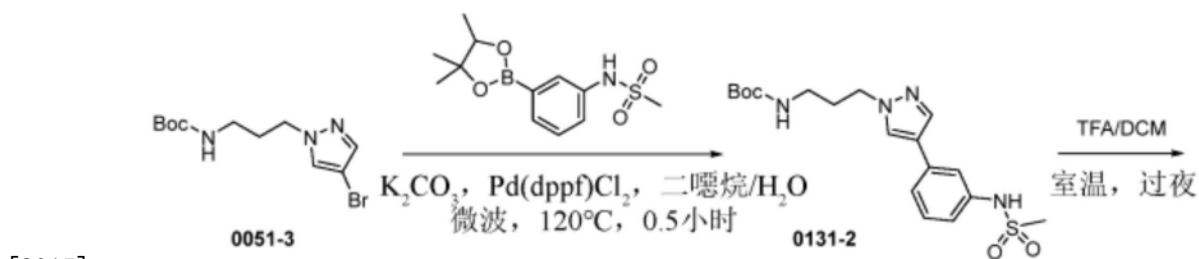
[2010] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]到0%[水+0.1% TFA]和100%[CH₃CN+0.1% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1% TFA]和5%[CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=5.847分钟。

[2011] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ2.06(3H, s), 6.75(2H, d, J=3.7Hz), 7.12-7.62(7H, m), 7.87(1H, s), 8.06(1H, s), 8.78(1H, s), 9.98(1H, s)。

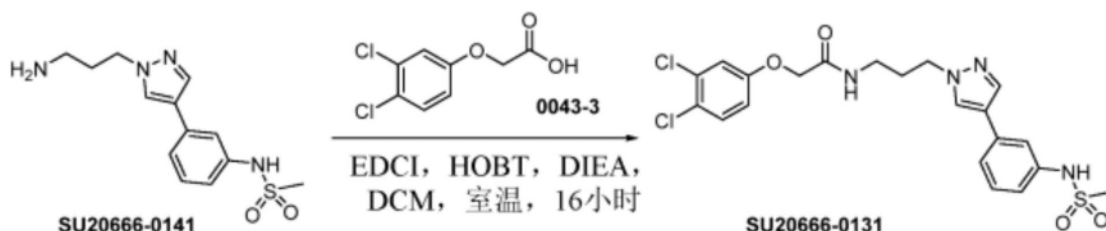
[2012] 名称SU20666-0131、SP 131和131都指具有如下文所示的式的相同化合物。



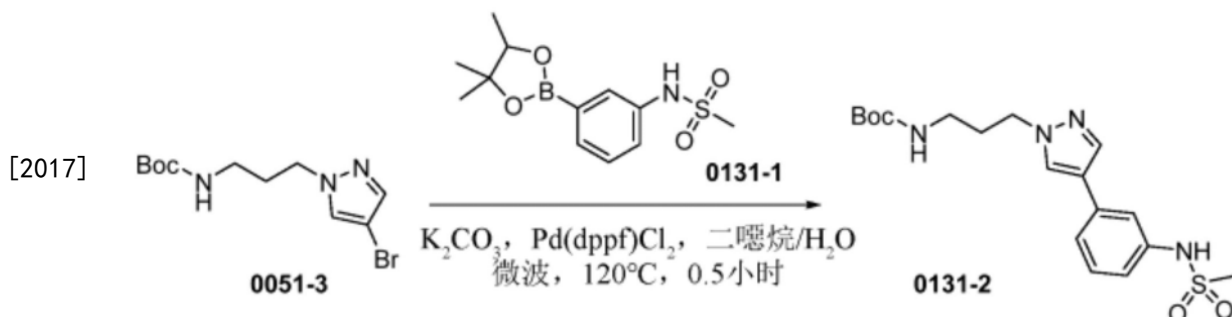
[2014] SU20666-0131和SU20666-0141的途径



[2015]

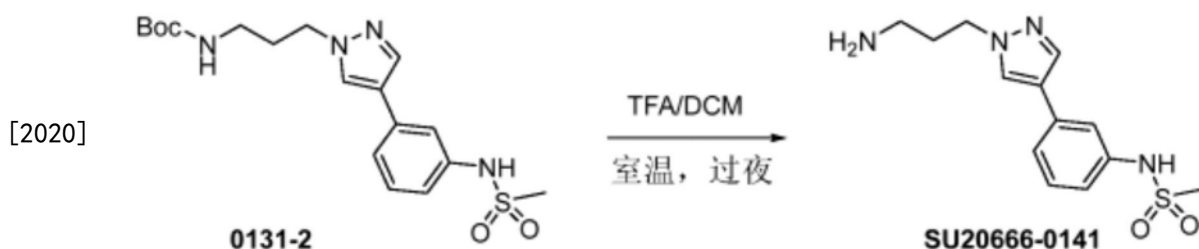


[2016] 3-(4-(3-(4-(3-(氨基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0131-2)的合成。



[2018] 向化合物0051-3 (2.0g, 6.6mmol) 于二噁烷/水 (20mL/2mL) 中的搅拌溶液中添加 0131-1 (1.87g, 6.6mmol)、 K_2CO_3 (2.73g, 19.8mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (483mg, 0.66mmol)。将所得反应混合物加热到 120°C , 并且在微波条件下搅拌0.5小时, 并且在真空中浓缩以去除溶剂, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物0131-2 (500mg, 19%)。

[2019] N-(3-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺 (SU20666-0141) 的合成。



[2021] 向0131-2 (500mg, 1.27mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (5mL)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的化合物SU20666-0141 (360mg, 96.5%)。

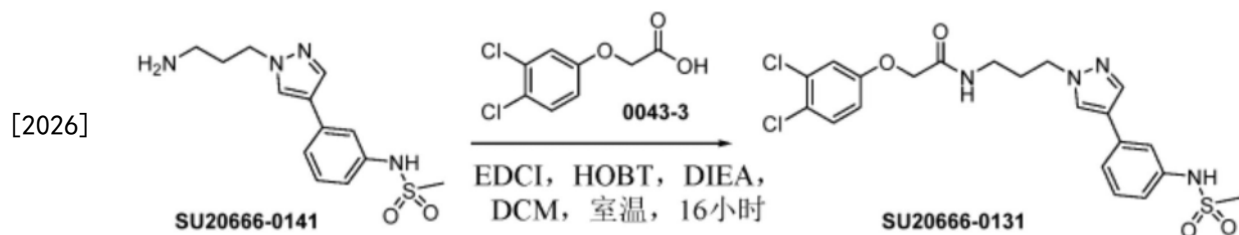
[2022] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (3.0分钟内), 然后在此条件下持续1.0分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.47%, 保

留时间=1.226分钟;MS计算值:496.1;MS实测值:497.0[M+H]⁺。

[2023] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=5.999分钟。

[2024] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.88(2H, t, J=6.4Hz), 2.88-2.90(2H, m), 2.95(3H, s), 4.11(2H, t, J=6.4Hz), 4.50(2H, brs), 6.05-6.79(1H, brs), 6.99(1H, d, J=7.2Hz), 7.22-7.29(m, 3H), 7.76(1H, s), 8.11(1H, s)。

[2025] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-(4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)乙酰胺(SU20666-0131)的合成。



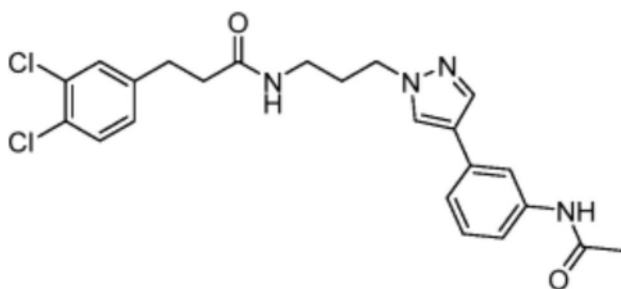
[2027] 向化合物SU20666-0141(360mg, 1.22mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加0043-3(268mg, 1.22mmol)、DIEA(472mg, 3.66mmol)、EDCI(234mg, 1.22mmol)和HOBT(165mg, 1.22mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0131(32mg, 5%)。

[2028] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](3.0分钟内),然后在此条件下持续1.0分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.81%,保留时间=1.838分钟;MS计算值:496.1;MS实测值:497.0[M+H]⁺。

[2029] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.06%,保留时间=9.172分钟。

[2030] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.93-2.00(2H, m), 3.00(3H, s), 3.14(2H, q, J=6.8Hz), 4.13(2H, t, J=6.8Hz), 4.55(2H, s), 6.98-7.05(2H, m), 7.26-7.34(m, 4H), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, s), 8.12(1H, s), 8.22(1H, t, J=5.6Hz), 9.72(s, 1H)。

[2031] 名称SU20666-0133、SP 133和133都指具有下式的相同化合物:



[2032]

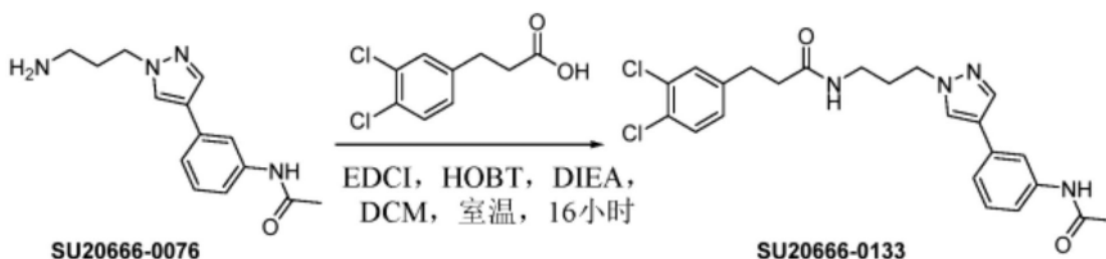
化学式: $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_2$

分子量: 459.37

SU20666-0133

[2033] SU20666-0133的途径

[2034]



[2035] 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-(4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)乙酰胺(SU20666-0133)的合成。

[2036] 向化合物SU20666-0076(80mg, 0.31mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加3-(3,4-二氯苯基)丙酸(68mg, 0.31mmol)、DIEA(120mg, 0.93mmol)、EDCI(59mg, 0.31mmol)和HOBT(42mg, 1.22mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时,然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0133(20mg, 14%)。

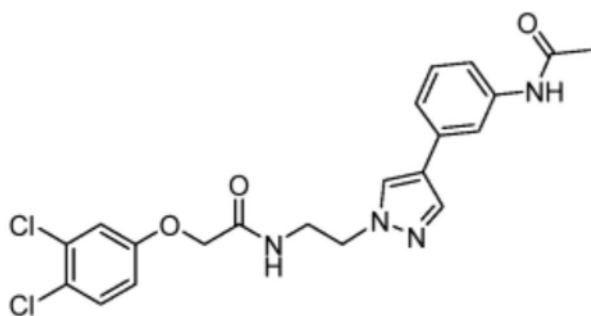
[2037] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](3.0分钟内),然后在此条件下持续1.0分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.38%,保留时间=1.842分钟;MS计算值:458.1;MS实测值:459.2[M+H]⁺。

[2038] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度为99.23%,保留时间=8.584分钟。

[2039] ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ1.79-1.92(2H, m), 2.02(3H, s), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.80(2H, t, J=7.2Hz), 3.00(2H, q, J=2.4Hz), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 7.17-7.24(3H, m), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.46-7.71(2H, m), 7.73-7.74(2H, m), 7.89(1H, t, J=5.2Hz), 8.02(s, 1H), 9.91(s, 1H)。

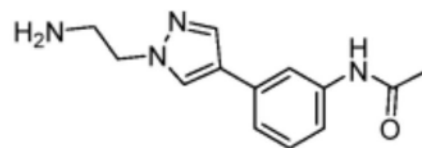
[2040] 名称SU20666-0134、SP 134和134都指具有如下文所示的式的相同化合物。

[2041]



化学式: $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_3$
分子量: 447.31

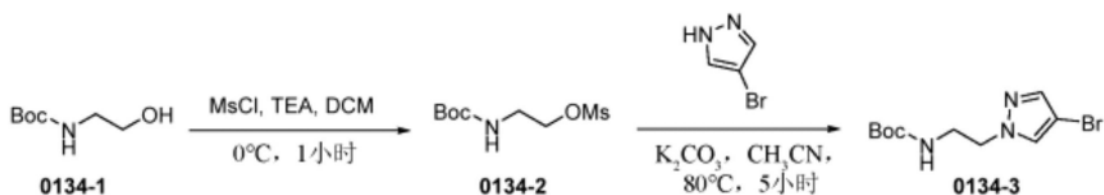
SU20666-0134



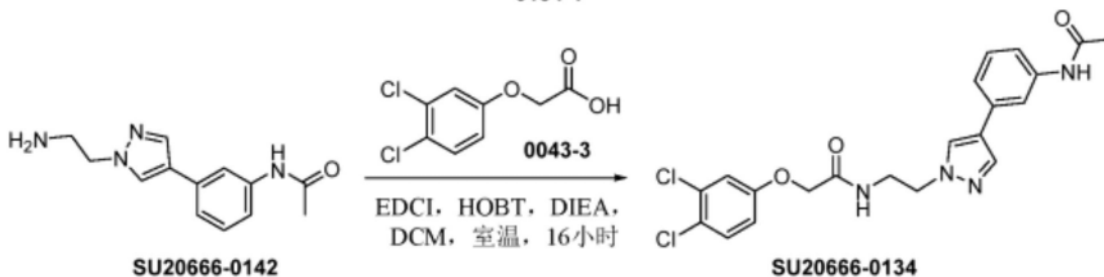
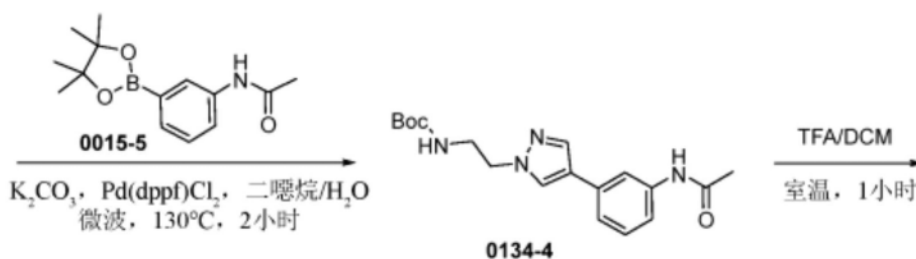
化学式: $C_{13}H_{16}N_4O$
分子量: 244.30

SU20666-0142

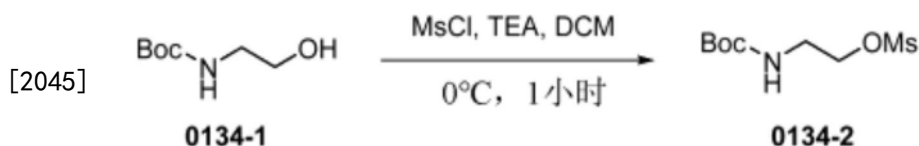
[2042] SU20666-0134和SU20666-0142的途径



[2043]

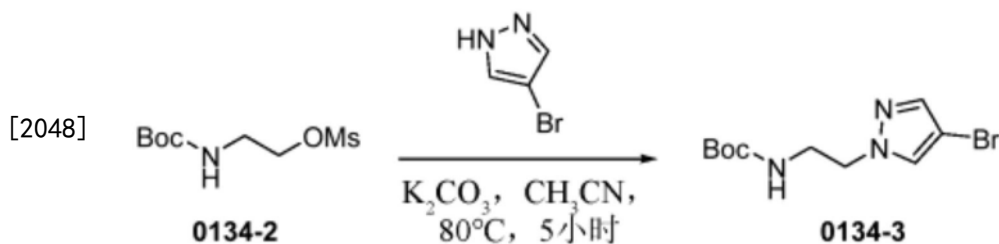


[2044] 甲磺酸2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酯(0134-2)的合成。



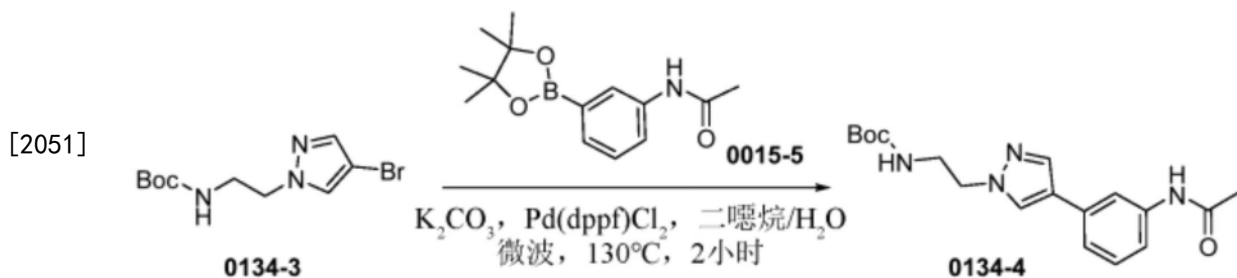
[2046] 在冰水下向化合物0134-1 (2g, 12.4mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加MsCl (2.13g, 18.6mmol) 和TEA (4.8g, 37.2mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌1小时。然后加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0134-2 (2g, 产率: 67.5%)。

[2047] 2-(4-(2-(4-(2-(4-(2-(4-acetamidophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)ethylamine derivative)的合成。



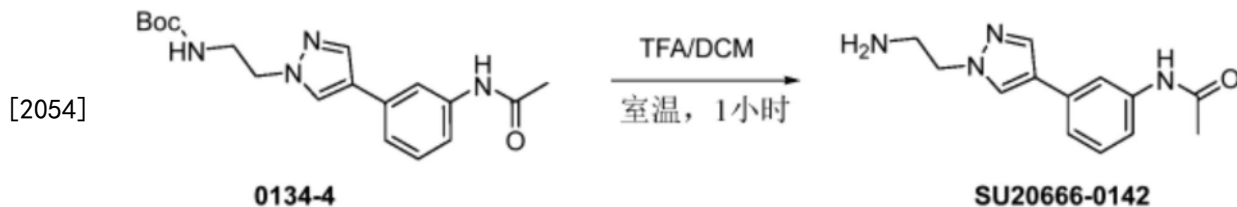
[2049] 向化合物0134-2 (2.0g, 8.37mmol) 于CH₃CN (18mL) 中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑 (0.95g, 6.44mmol) 和K₂CO₃ (1.33g, 9.66mmol)。将混合物在80°C下搅拌5小时。去除溶剂, 添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过硅胶纯化以产生呈黄色固体的期望产物0134-3 (1.0g, 产率: 41.2%)。

[2050] 2-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0134-4) 的合成。



[2052] 在氩气气氛下向0134-3 (1g, 3.46mmol) 于二噁烷/H₂O (15mL/3mL) 中的溶液中添加0015-5 (1.08g, 4.2mmol)、K₂CO₃ (1.43g, 10.4mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.1g)。将混合物在微波条件下在130°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 添加水。将水相用DCM (20mL × 3) 萃取, 并且将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩。纯化粗产物以产生呈黄色固体的化合物0134-4 (300mg, 22.6%)。

[2053] N-(3-(1-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺 (SU20666-0142) 的合成。



[2055] 向化合物0134-4 (300mg, 0.87mmol) 于DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (1.0mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。去除溶剂, 向残余物中添加水 (5mL), 并且用NaHCO₃ (水溶液) 将pH值调节至 ~ 6.0。将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈无色油的SU20666-0142 (80mg, 产率: 38%)。

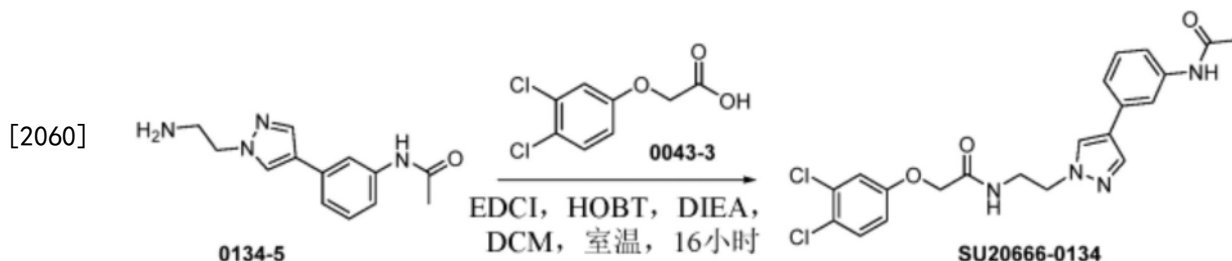
[2056] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.34%, 保留时间 = 1.186分钟; MS计算值: 244.1; MS实测值: 245.3 [M+H]⁺。

[2057] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM

NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.49%,保留时间=5.398分钟。

[2058] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.19-7.26 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=6.0, 2.0\text{Hz}$), 7.72-7.75 (2H, m), 8.02-8.04 (1H, m), 9.91 (1H, s)。

[2059] N-(2-(4-(3-乙酰胺基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (SU20666-0134)的合成。



[2061] 向化合物0134-5 (50mg, 0.2mmol) 于DCM (3ml) 中的搅拌溶液中添加0043-3 (38mg, 0.17mmol)、EDCI (49mg, 0.26mmol)、HOBT (35mg, 0.26mmol) 和DIEA (0.2ml, 1.02mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0134 (20mg, 产率:37.7%)。

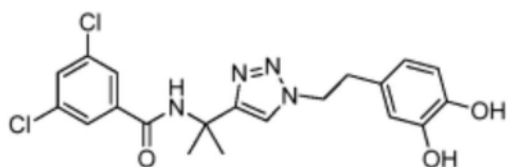
[2062] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.40%,保留时间=1.834分钟;MS计算值:446.1;MS实测值:447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2063] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=8.739分钟。

[2064] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 7.17-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.27 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 9.91 (1H, s)。

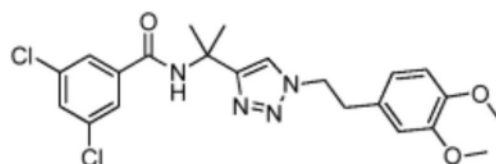
[2065] 名称SU20666-0135、SP 135和135都指如下文所示的相同化合物。名称SU20666-0143、SP 143和143都指如下文所示的相同化合物。

[2066]



化学式: $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_3$
分子量: 435.30

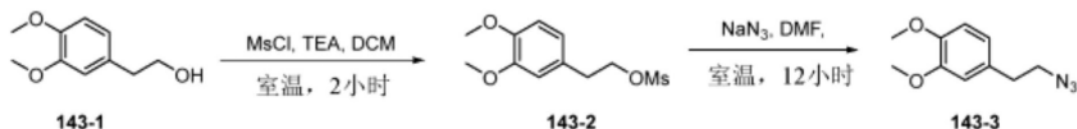
SU20666-0135



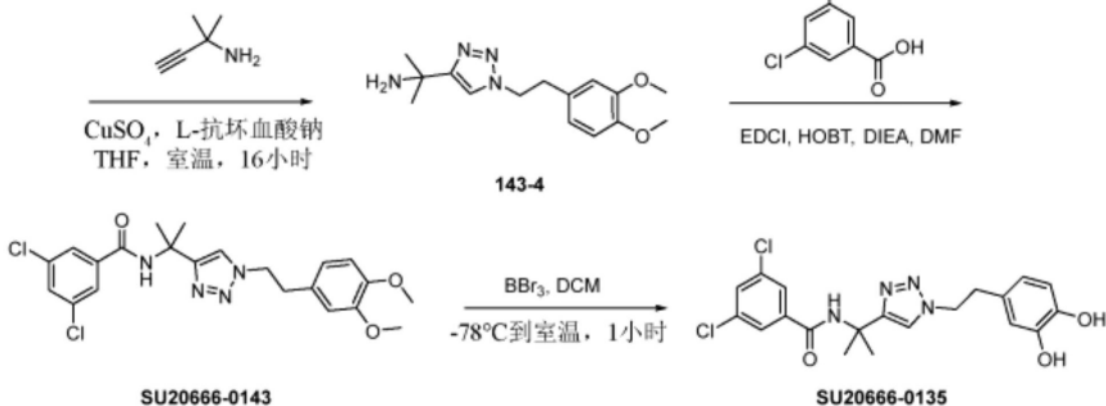
化学式: $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_3$
分子量: 463.36

SU20666-0143

[2067] SU20666-0135和SU20666-0143的途径

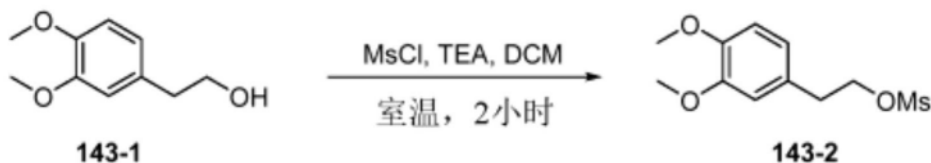


[2068]



[2069] 3,4-二甲氧基苄基甲磺酸盐 (0143-2) 的合成。

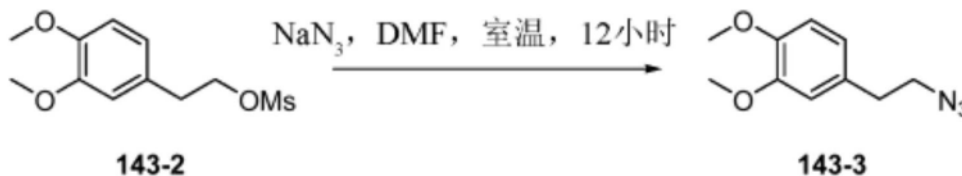
[2070]



[2071] 在冰水下向化合物0143-1 (1g, 5.5mmol) 于DCM (10ml) 中的搅拌溶液中添加MsCl (0.7ml, 8.2mmol) 和TEA (3.0ml, 16.5mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物0143-2 (1.0g, 产率: 70%)。

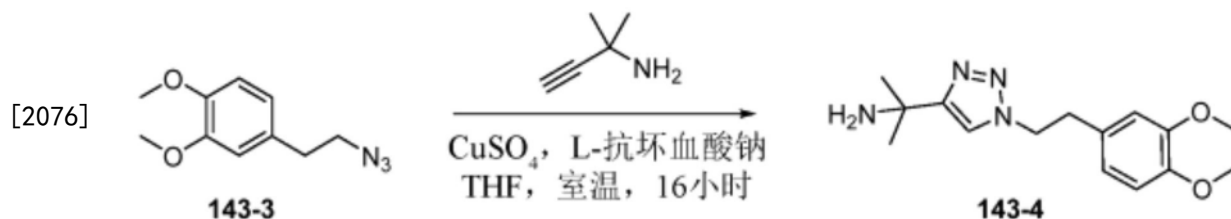
[2072] 4-(2-叠氮基乙基)-1,2-二甲氧基苯 (0143-3) 的合成。

[2073]



[2074] 向化合物0143-2 (1.0g, 3.85mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加NaN₃ (0.50g, 7.70mmol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过硅胶纯化以产生呈黄色固体的期望产物0143-3 (0.5g, 产率: 62.5%)。

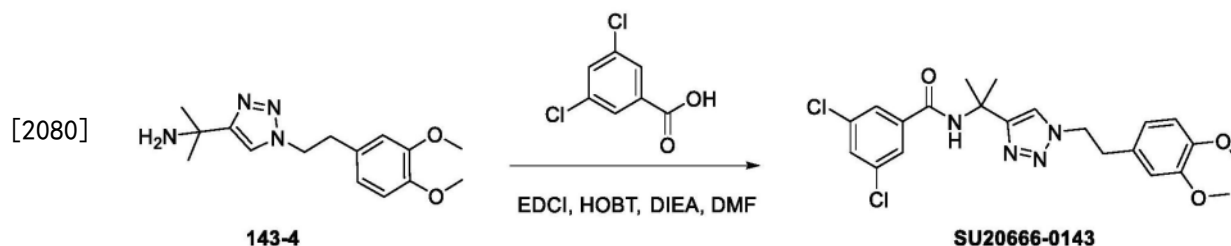
[2075] 2-(1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0143-4)的合成。



[2077] 向143-3(500mg, 2.4mmol)于THF/H₂O(10ml/2ml)中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺(200mg, 2.4mmol)、CuSO₄(300mg, 1.2mmol)和L-抗坏血酸钠(240mg, 1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂, 添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0143-4(300mg, 产率: 42.9%)。

[2078] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA](1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 71.27%, 保留时间=0.463分钟; MS计算值: 290.2; MS实测值: 291.4[M+H]⁺。

[2079] 3,5-二氯-N-(2-(1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0143)的合成。



[2081] 向化合物0143-4(200mg, 0.69mmol)于DCM(8ml)中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(110mg, 0.57mmol)、EDCI(165mg, 0.86mmol)、HOBT(116mg, 0.86mmol)和DIEA(0.3ml, 1.71mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0143(80mg, 产率: 30%)。

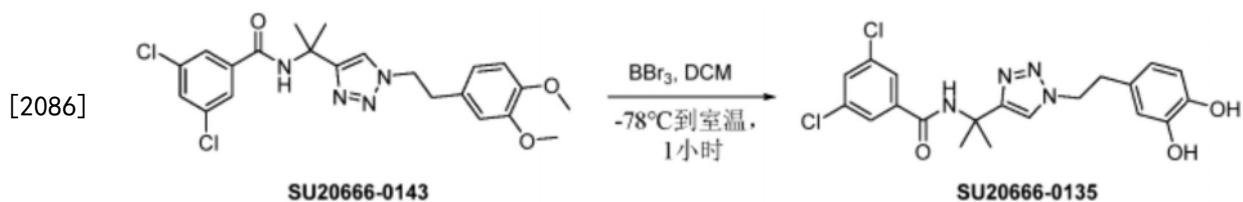
[2082] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN](1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.10%, 保留时间=2.098分钟; MS计算值: 462.1; MS实测值: 463.3[M+H]⁺。

[2083] HPLC(安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN](10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.42%, 保留时间=10.100分钟。

[2084] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.68(6H, s), 3.04(2H, t, J=7.2Hz), 3.69(6H, s), 4.49

(2H, t, J=7.2Hz), 6.66-6.81 (3H, m), 7.79-7.88 (4H, m), 8.60 (1H, s)。

[2085] 3,5-二氯-N-(2-(1-(3,4-二羟基苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0135)的合成。



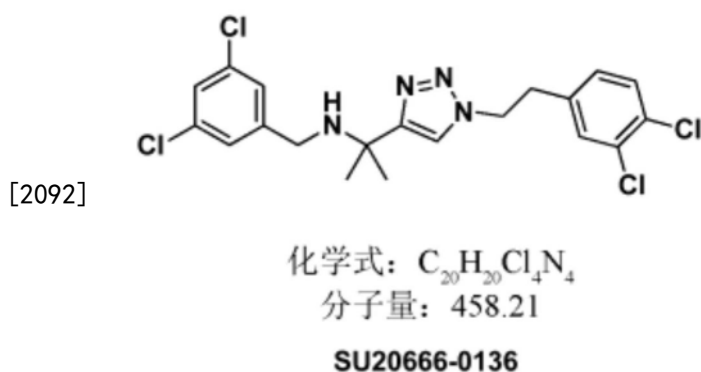
[2087] 在-78℃下向化合物SU20666-0143 (300mg, 0.65mmol) 于DCM (10ml) 中的搅拌溶液中添加 BBr_3 (0.68M, 2mL, 1.30mmol)。将所得反应混合物温热到室温并在室温下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0135 (120mg, 产率: 43%)。

[2088] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.69%, 保留时间=1.700分钟; MS计算值: 434.1; MS实测值: 435.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

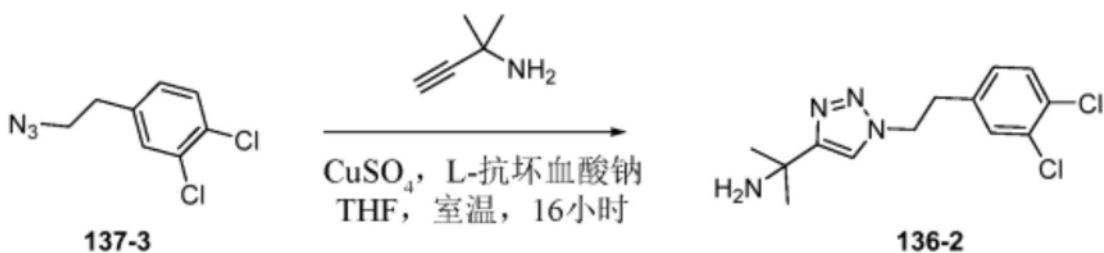
[2089] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=8.515分钟。

[2090] ¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68 (6H, s), 2.93 (2H, t, J=7.2Hz), 4.14 (2H, t, J=7.2Hz), 6.40 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.56-6.61 (2H, m), 7.79-7.89 (4H, m), 8.61 (1H, s), 8.75 (2H, d, J=9.2Hz)。

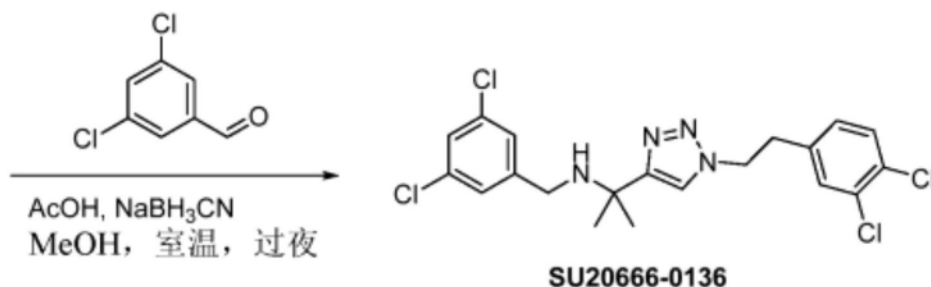
[2091] 名称SU20666-0136、SP 136和136都指具有下式的相同化合物:



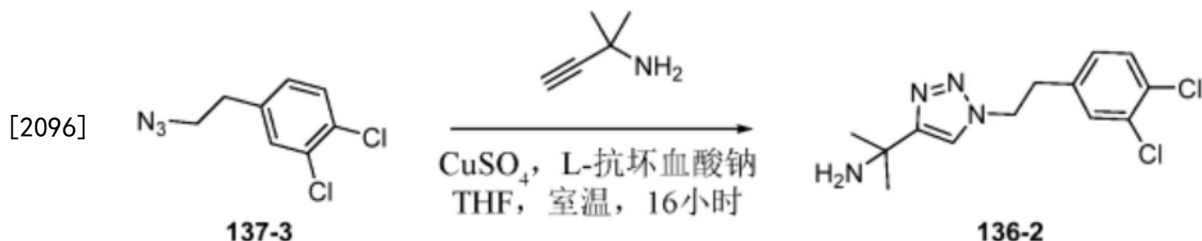
[2093] SU20666-0136的途径



[2094]

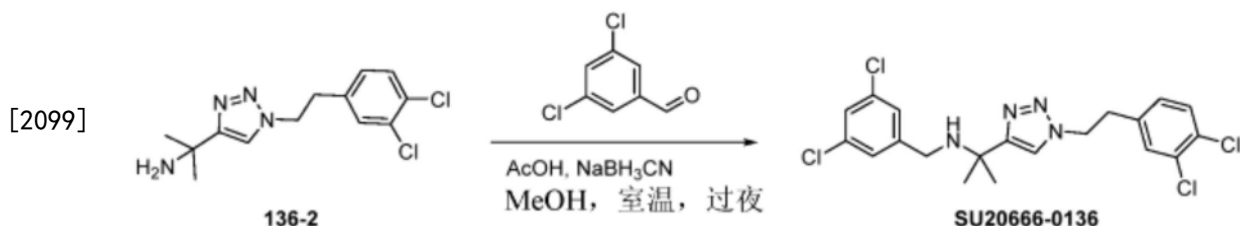


[2095] 2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(136-2)的合成。



[2097] 向137-3(250mg, 3.0mmol)于THF/H₂O(10ml/2ml)中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺(650mg, 3.0mmol)、CuSO₄(374mg, 1.5mmol)和L-抗坏血酸钠(297mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂,添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0136-2(400mg, 产率:45%)。

[2098] N-(3,5-二氯苄基)-2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(SU20666-0136)的合成。



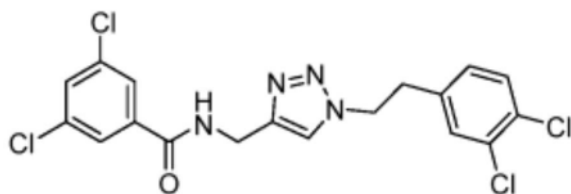
[2100] 向136-2(200mg, 1.0mmol)于MeOH/HOAc(10ml/0.5ml)中的溶液中添加3,5-二氯苯甲醛(175mg, 1.0mmol)和NaBH₃CN(190mg, 3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的期望产物SU20666-0136(35mg, 产率:7.7%)。

[2101] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:96.45%,保留时间=2.515分钟;MS计算值:456.0;MS实测值:457.1[M+H]⁺。

[2102] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=12.411分钟。

[2103] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35 (6H, s), 3.13 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.33 (2H, s), 4.56 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.35-7.44 (3H, m), 7.80 (1H, s)。

[2104] 名称SU20666-0137、SP 137和137都指具有下式的相同化合物:



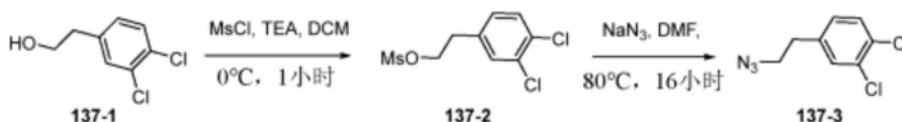
[2105]

化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}$

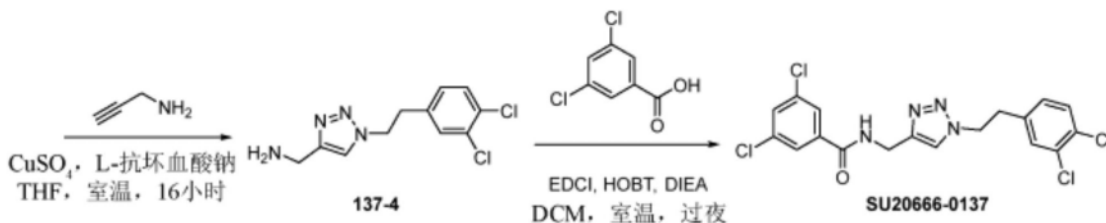
分子量: 444.14

SU20666-0137

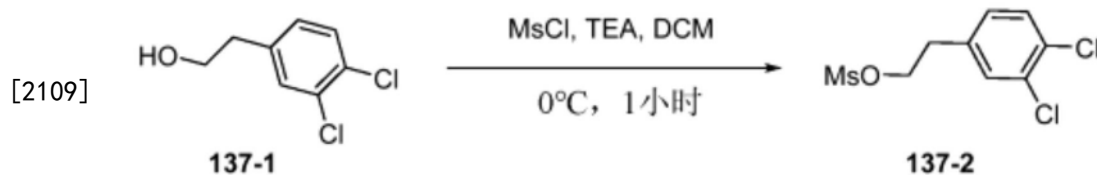
[2106] SU20666-0137的途径



[2107]



[2108] 3,4-二氯苯乙基甲磺酸盐 (137-2) 的合成。



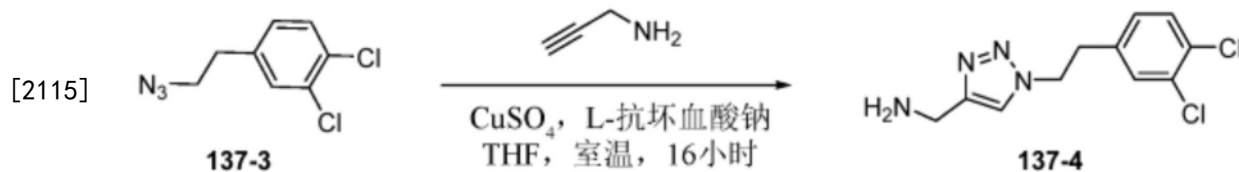
[2110] 在冰水下向化合物137-1 (2g, 10.5mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加MsCl (1.8g, 15.7mmol) 和TEA (5.6ml, 31.5mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌1小时。然后加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物137-2 (1.5g, 产率: 53.6%)。

[2111] 4-(2-叠氮基乙基)-1,2-二氯苯 (137-3) 的合成。



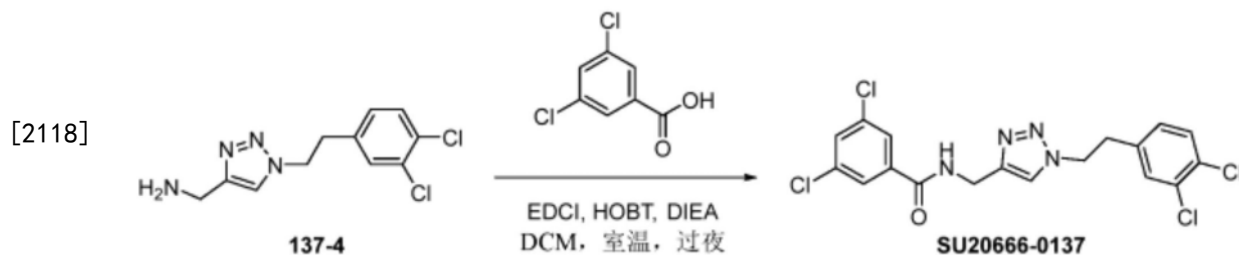
[2113] 向化合物137-2 (1.5g, 5.6mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加NaN₃ (0.73g, 11.2mmol)。将混合物在80°C下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过硅胶纯化以产生呈黄色固体的期望产物137-3 (0.9g, 产率: 75%)。

[2114] (1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺 (137-4) 的合成。



[2116] 向137-3 (500mg, 2.3mmol) 于THF/H₂O (10ml/2ml) 中的溶液中添加丙-2-炔-1-胺 (128mg, 2.3mmol)、CuSO₄ (288mg, 1.16mmol) 和L-抗坏血酸钠 (230mg, 1.16mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂, 添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物137-4 (400mg, 产率: 63.7%)。

[2117] 3,5-二氯-N-((1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯甲酰胺 (SU20666-0137) 的合成。



[2119] 向化合物137-4 (200mg, 0.74mmol) 于DCM (8ml) 中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (118mg, 0.62mmol)、EDCI (180mg, 0.93mmol)、HOBT (126mg, 0.93mmol) 和DIEA (0.33ml, 1.86mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0137 (10mg, 产率: 3.7%)。

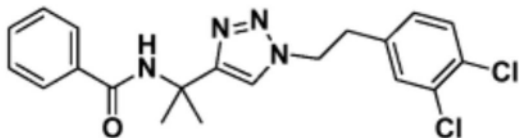
[2120] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 95.80%, 保留时间=2.230分钟; MS计算值: 442.0; MS实测值: 443.0 [M+H]⁺。

[2121] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间

=10.964分钟。

[2122] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.12 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.44 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.57 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81-7.91 (4H, m), 9.24 (1H, s)。

[2123] 名称SU20666-0138、SP 138和138都指具有下式的相同化合物:



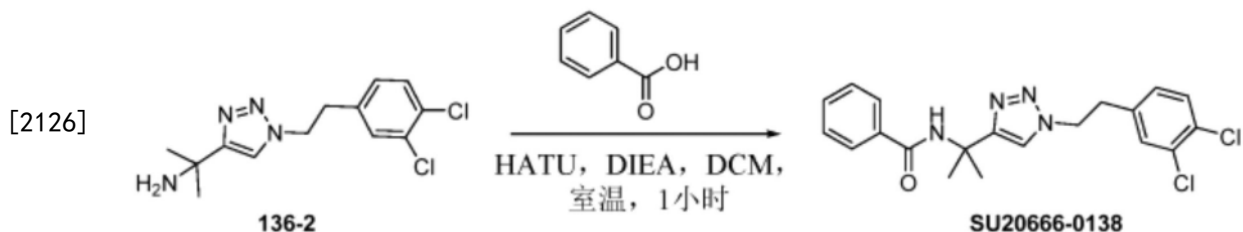
[2124]

化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$

分子量: 403.30

SU20666-0138

[2125] SU20666-0138的途径



[2127] N-(2-(1-(3,4-二氯苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-0138)的合成。

[2128] 向化合物0136-2 (300mg, 1.0mmol) 于DCM (8ml) 中的搅拌溶液中添加苯甲酸 (146mg, 1.2mmol)、HATU (570mg, 1.5mmol) 和DIEA (387mg, 3.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0138 (20mg, 产率: 5%)。

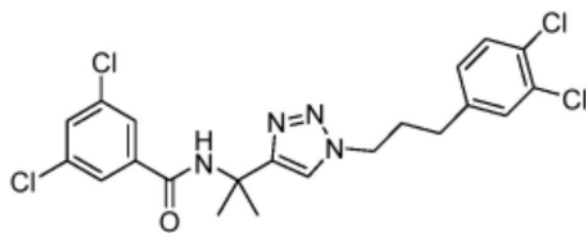
[2129] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟, 纯度: 99.38%, 保留时间=2.089分钟; MS计算值: 402.1; MS实测值: 403.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

[2130] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟, 纯度: 95.42%, 保留时间=9.561分钟。

[2131] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.66 (6H, s), 3.11 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.40-7.49 (5H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

[2132] 名称SU20666-0139、SP 139和139都指具有下式的相同化合物:

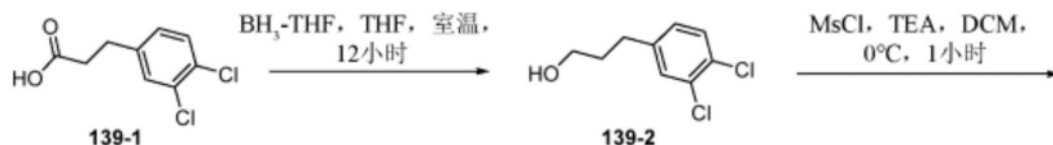
[2133]

化学式: $C_{21}H_{20}Cl_4N_4O$

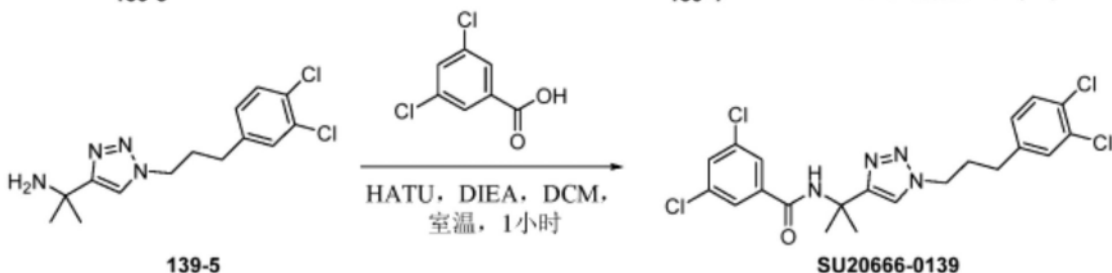
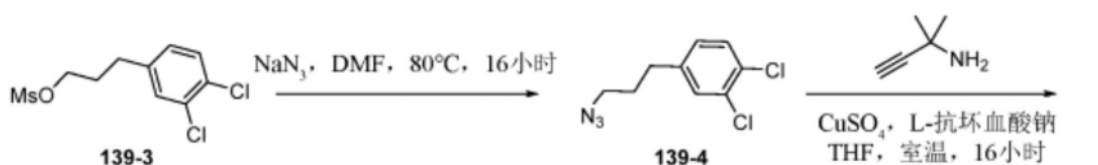
分子量: 486.22

SU20666-0139

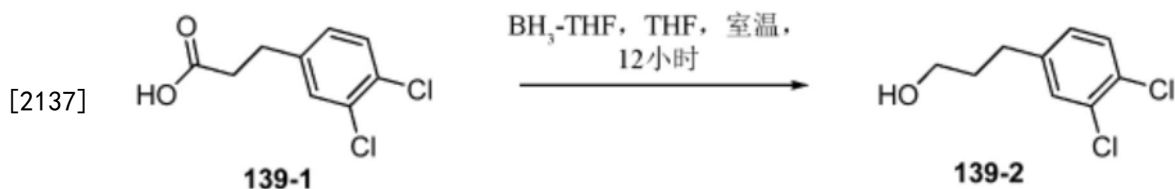
[2134] SU20666-0139的途径



[2135]

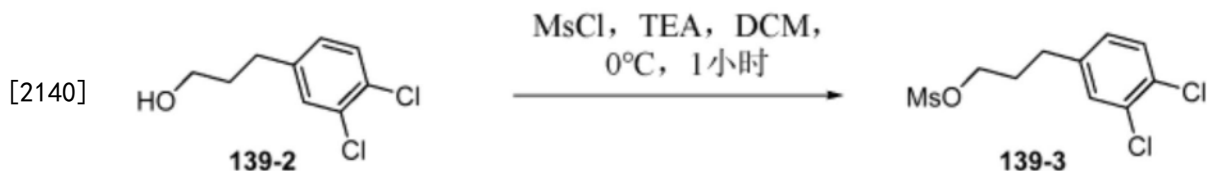


[2136] 3-(3,4-二氯苯基)丙-1-醇 (139-2) 的合成。



[2138] 向0139-1 (2.0g, 9.2mmol) 于THF (20ml) 的搅拌溶液中添加硼烷-四氢呋喃 (1.0N, 55mL, 55mmol)。将所得反应混合物搅拌12小时。然后添加HCl (1.0N, 3mL) 并且在室温下搅拌1小时, 将水相中和并且然后用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的期望产物139-2 (15mg, 产率: 7.9%)。

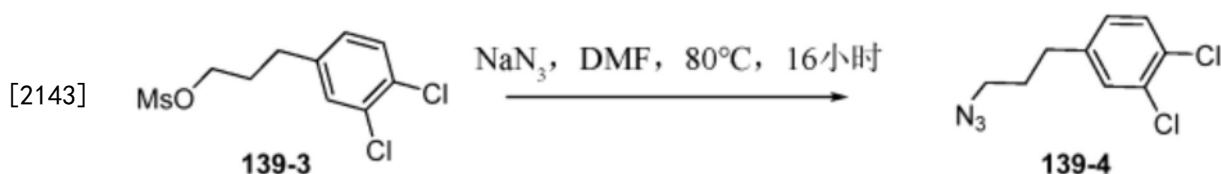
[2139] 甲磺酸3-(3,4-二氯苯基)丙酯 (139-3) 的合成。



[2141] 在冰水下向化合物139-2 (2g, 10.0mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加MsCl (1.7g, 15.0mmol) 和TEA (3.0g, 30.0mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈

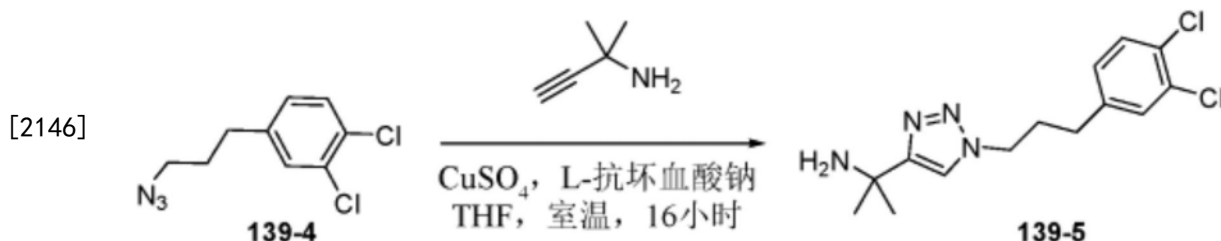
黄色油的期望产物139-3(2.5g,产率:91%)。

[2142] 4-(3-叠氮基丙基)-1,2-二氯苯(139-4)的合成。



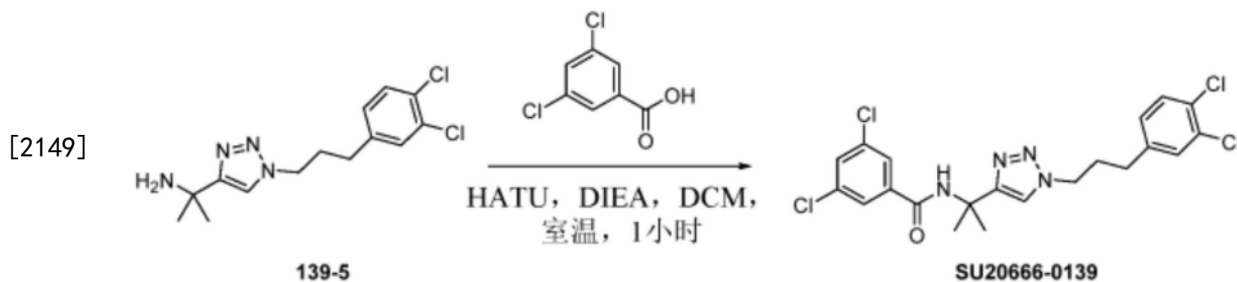
[2144] 向化合物0139-3(3.0g,10.6mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaN₃(1.4g,21.3mmol)。将混合物在80°C下搅拌12小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过硅胶纯化以产生呈黄色固体的期望产物0139-4(2.5g,产率:100%)。

[2145] 2-(1-(3-(3,4-二氯苯基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0139-5)的合成。



[2147] 向139-4(2.5g,10.9mmol)于THF/H₂O(25ml/5ml)中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺(0.90g,10.9mmol)、CuSO₄(1.4g,5.4mmol)和L-抗坏血酸钠(1.1g,5.4mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂,添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0139-5(2.0g,产率:59%)。

[2148] 3,5-二氯-N-(2-(1-(3-(3,4-二氯苯基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-0139)的合成。

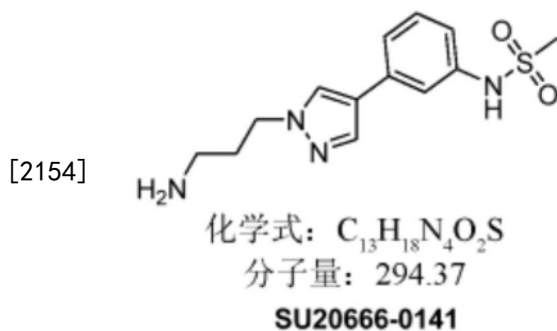


[2150] 向化合物0139-5(197mg,0.63mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸(100mg,0.52mmol)、HATU(298mg,0.79mmol)和DIEA(202mg,1.57mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0139(77mg,产率:30%)。

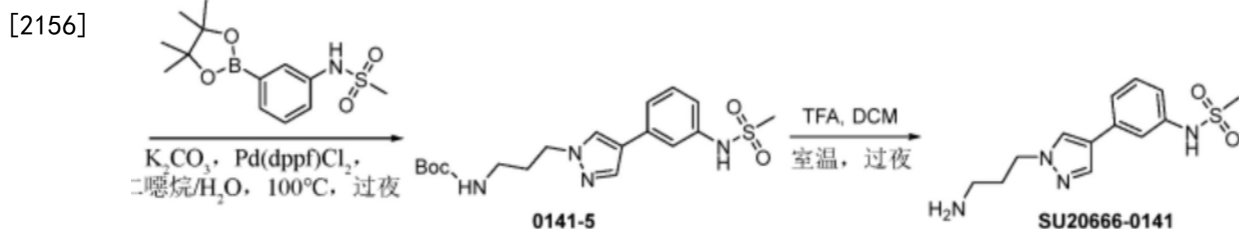
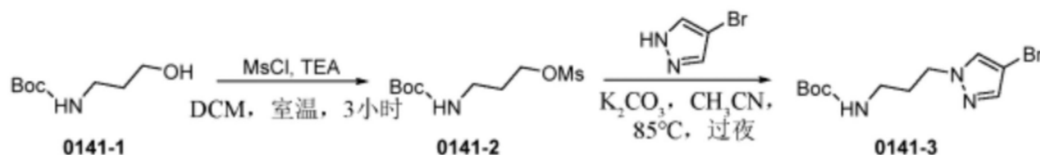
[2151] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.78%,保留时间=2.451分钟;MS计算值:484.0;MS实测值:485.1[M+H]⁺。

[2152] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=12.015分钟。

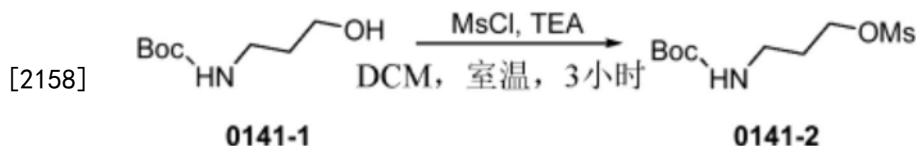
[2153] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69 (6H, s), 2.10-2.14 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.48-7.53 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.61 (1H, s)。SU-20666-0141



[2155] SU-20666-0141的途径

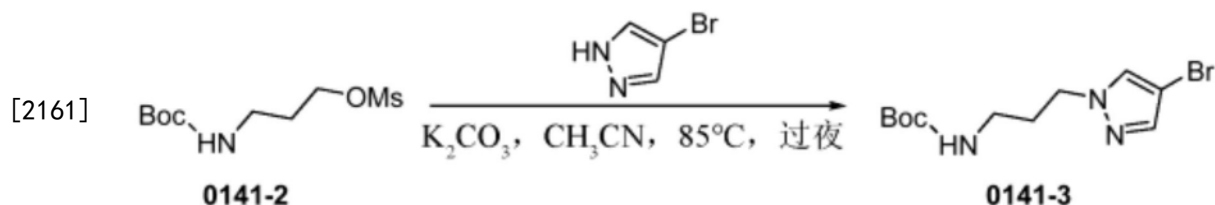


[2157] 甲磺酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯 (0141-2) 的合成。



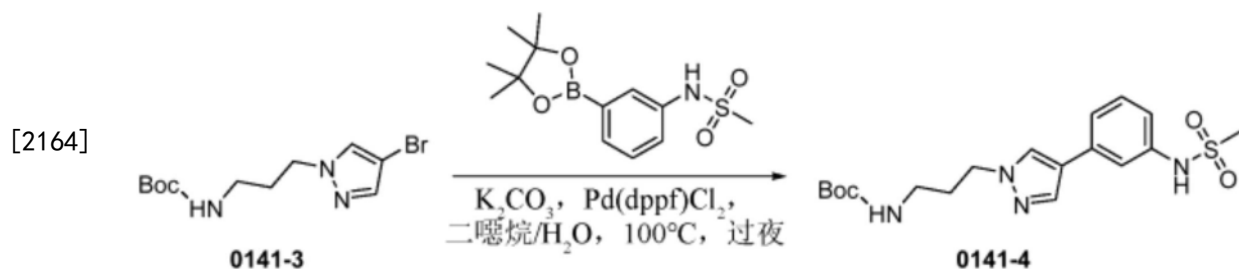
[2159] 向3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯 (5g, 28.6mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加MsCl (4.92mg, 42.9mmol) 和TEA (8.7g, 85.8mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。然后在真空中浓缩以产生粗化合物。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到呈黄色固体的甲磺酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯 (7.6g, 100%)。

[2160] 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (0141-3) 的合成。



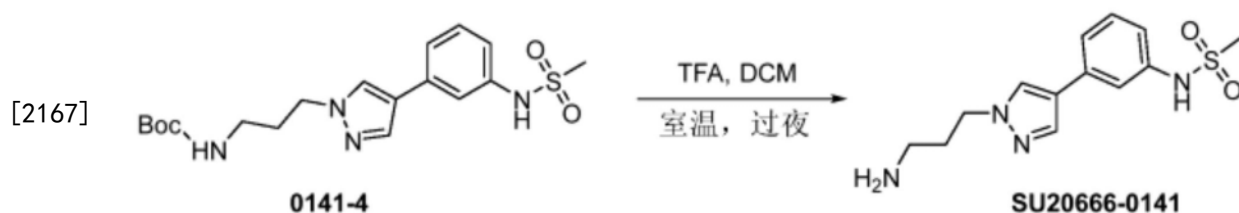
[2162] 向甲磺酸3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酯(7.6g, 30mmol)于CH₃CN(30mL)中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑(2.94g, 20mmol)和K₂CO₃(5.52g, 40mmol)。将混合物在85℃下搅拌过夜。然后在真空中浓缩以产生呈黄色固体的3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(2g, 20%)。

[2163] 3-(4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0141-4)的合成。



[2165] 在N₂保护下向3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 5.94mmol)于二噁烷/H₂O(20/2mL)中的溶液中添加N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)甲烷磺酰胺(2.2g, 7.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(180mg)和K₂CO₃(2.46g, 17.8mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。然后在真空中浓缩以产生粗化合物。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到呈黄色固体的3-(4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(600mg, 26%)。

[2166] N-(3-(1-(3-氨丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺(SU20666-0130)的合成。



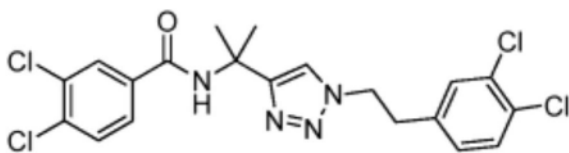
[2168] 向3-(4-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.3mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(5mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后在真空中浓缩以产生化合物。呈白色固体的N-(3-(1-(3-氨丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺(260mg, 68%)。LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](3.0分钟内),然后在此条件下持续1.0分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度为98.47%,保留时间=1.226分钟;MS计算值:294.1;MS实测值:295.1[M+H]⁺。

[2169] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN]到0%[水+10mM NH₄HCO₃]和100%[CH₃CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为

95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度为100%,保留时间=5.999分钟。

[2170] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (dd, $J=17.4, 10.1\text{Hz}$, 3H), 6.99 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=300.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H)。

[2171] 名称SU20666-0146、SP 146和146都指具有下式的相同化合物:

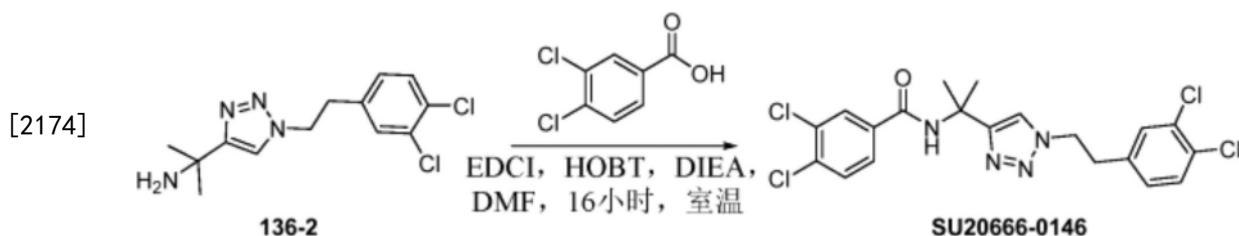


[2172]

化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}$
分子量: 472.20

SU20666-0146

[2173] SU20666-0146的途径



[2175] 3,4-二氯-N-(2-(1-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-0146) 的合成。

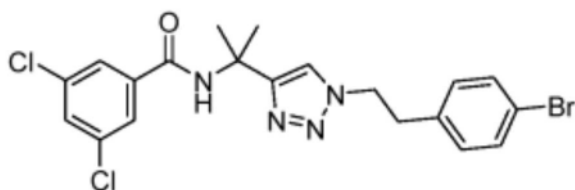
[2176] 向化合物0136-2 (100mg, 0.33mmol) 于DMF (5ml) 中的搅拌溶液中添加3,4-二氯苯甲酸 (54mg, 0.28mmol)、EDCI (80mg, 0.42mmol)、HOBT (57mg, 0.42mmol) 和DIEA (108mg, 0.84mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0146 (30mg, 产率:23%)。

[2177] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:96.90%,保留时间=2.321分钟;MS计算值:470.0;MS实测值:471.0[M+H] $^{+}$ 。

[2178] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:96.62%,保留时间=11.382分钟。

[2179] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 (6H, s), 3.13 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.54 (1H, s)。

[2180] 名称SU20666-0147、SP 147和147都指具有下式的相同化合物:



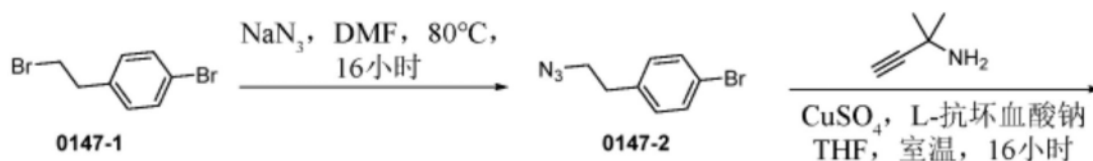
[2181]

化学式: $C_{20}H_{19}BrCl_2N_4O$

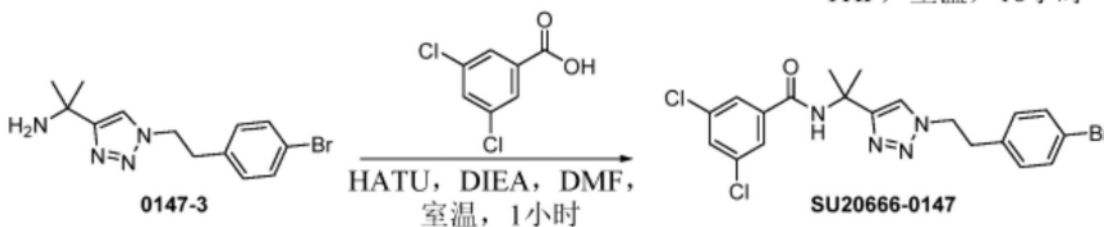
分子量: 482.20

SU20666-0147

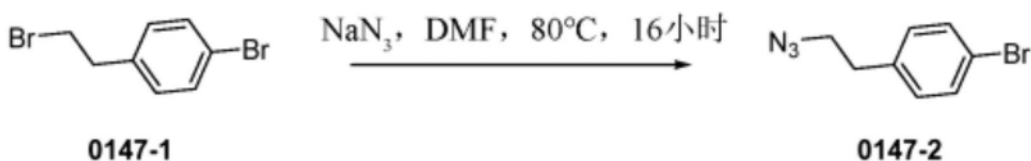
[2182] SU20666-0147的途径



[2183]



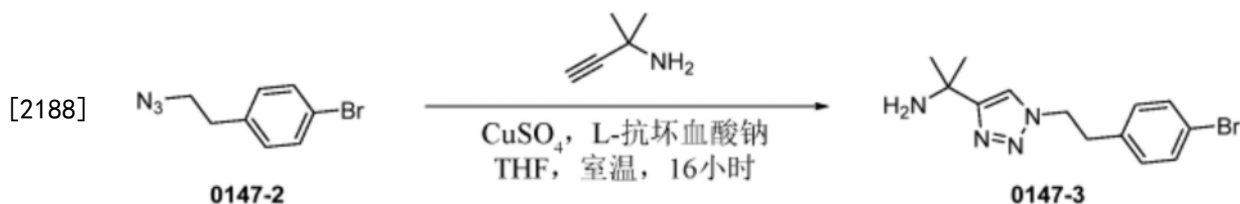
[2184] 1-(2-叠氮基乙基)-4-溴苯(0147-2)的合成。



[2185]

[2186] 向化合物0147-1 (5g, 18.9mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液中添加NaN₃ (2.46g, 37.9mmol)。将混合物在80°C下搅拌16小时。然后添加水,将水相用EA萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0147-2 (4g, 产率: 94%)。

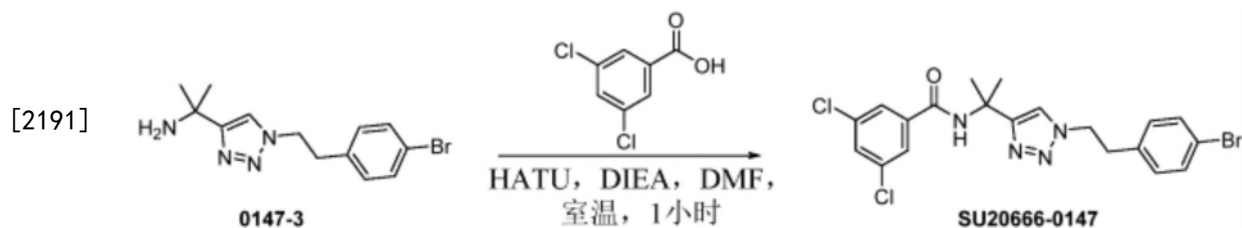
[2187] 2-(1-(4-溴苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(0147-3)的合成。



[2188]

[2189] 向0147-2 (4g, 17.8mmol) 于THF/H₂O (20ml/4ml) 中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺 (1.48g, 17.8mmol)、CuSO₄ (2.2g, 8.9mmol) 和L-抗坏血酸钠 (1.76g, 8.9mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂,添加水,将水相用DCM萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0147-3 (2g, 产率: 36.5%)。

[2190] N-(2-(1-(4-溴苯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (SU20666-0147) 的合成。



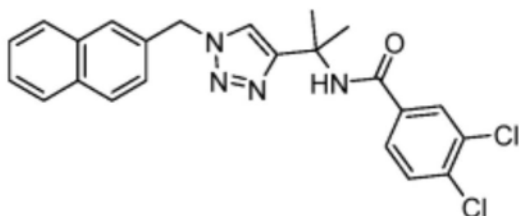
[2192] 向化合物0147-3 (200mg, 0.65mmol) 于DMF (5ml) 中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (100mg, 0.54mmol)、HATU (300mg, 0.81mmol) 和DIEA (0.3ml, 1.62mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0147 (70mg, 产率: 28%)。

[2193] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.23%, 保留时间=2.312分钟; MS计算值: 480.0; MS实测值: 481.0[M+H] $^{+}$ 。

[2194] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.8%, 保留时间=11.297分钟。

[2195] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.67 (6H, s), 3.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.52 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79-7.86 (4H, m), 8.59 (1H, s)。

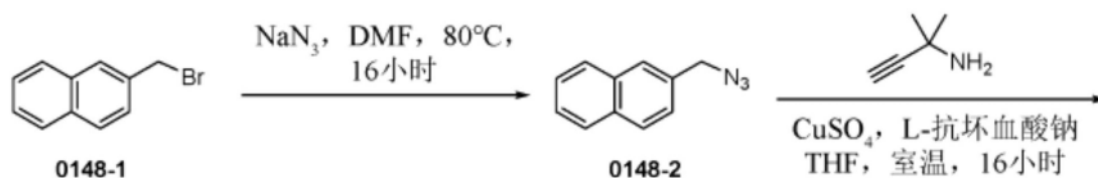
[2196] SU20666-0148



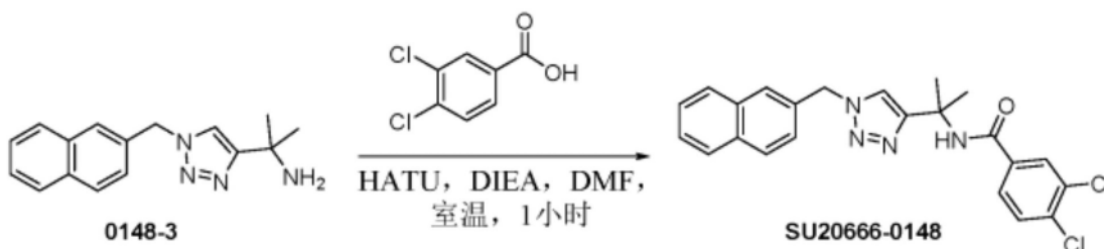
[2197]

化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
分子量: 439.34
SU20666-0148

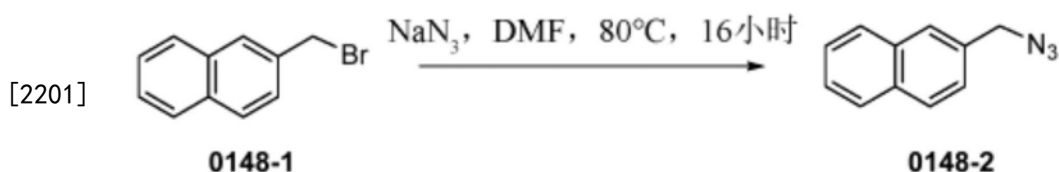
[2198] SU20666-0148的途径



[2199]



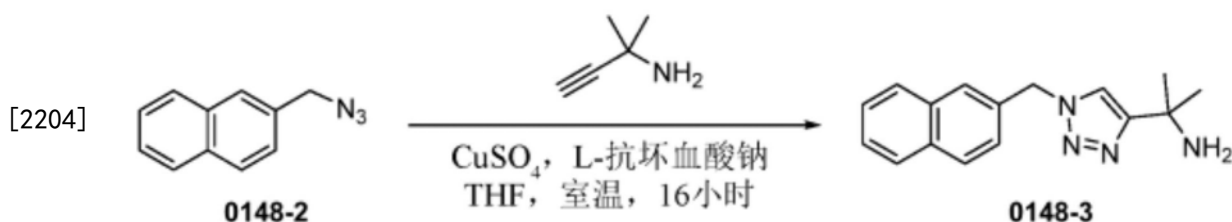
[2200] 2-(叠氮基甲基)萘 (0148-2) 的合成。



[2201]

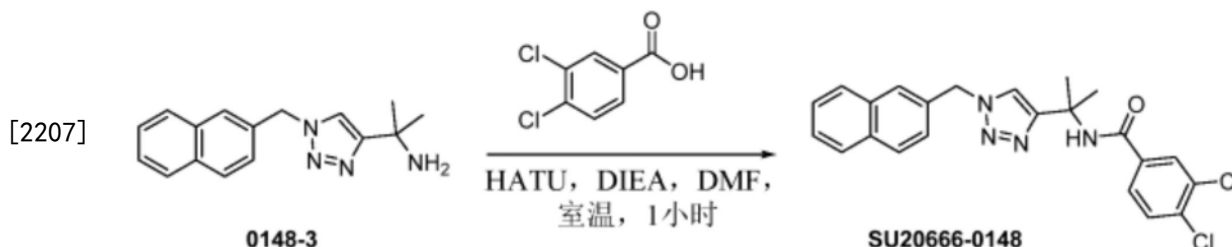
[2202] 向化合物0148-1 (5g, 22.6mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液中添加NaN₃ (2.9g, 45.2mmol)。将混合物在80°C下搅拌16小时。然后添加水, 将水相用EA萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的期望产物0148-2 (3g, 产率: 72.5%)。

[2203] 2-(1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺 (0148-3) 的合成。



[2205] 向0148-2 (3g, 16.4mmol) 于THF/H₂O (20ml/4ml) 中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺 (1.36g, 16.4mmol)、CuSO₄ (2.0g, 8.2mmol) 和L-抗坏血酸钠 (1.6g, 8.2mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。去除溶剂, 添加水, 将水相用DCM萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0148-3 (1.5g, 产率: 34%)。

[2206] 3,4-二氯-N-(2-(1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-0148) 的合成。



[2208] 向化合物0148-3 (200mg, 0.75mmol) 于DMF (5ml) 中的搅拌溶液中添加3,4-二氯苯甲酸 (119mg, 0.63mmol)、HATU (357mg, 0.94mmol) 和DIEA (0.4ml, 1.88mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸

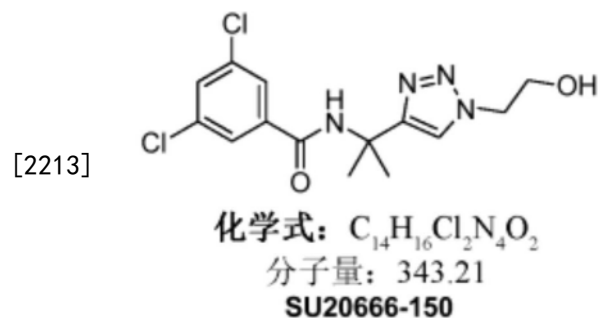
钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-0148 (40mg,产率:14.5%)。

[2209] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.27%,保留时间=2.263分钟;MS计算值:438.1;MS实测值:439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

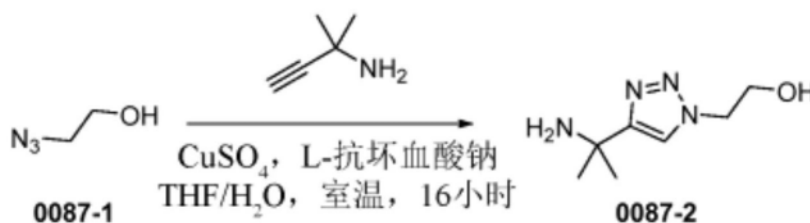
[2210] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=11.016分钟。

[2211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.75 (6H, s), 5.62 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.39-7.52 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.78-7.81 (4H, m)。

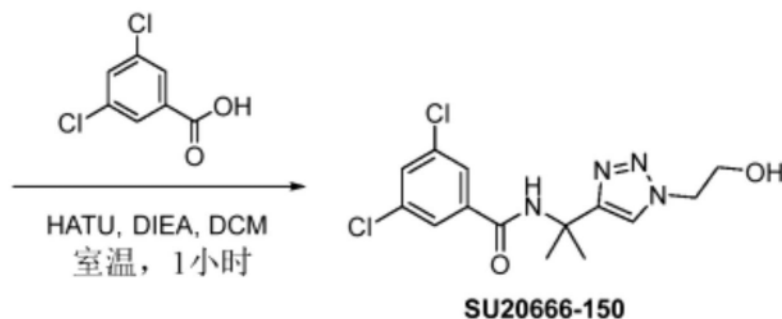
[2212] 名称SU20666-150、SP 150和150都指具有下式的相同化合物:



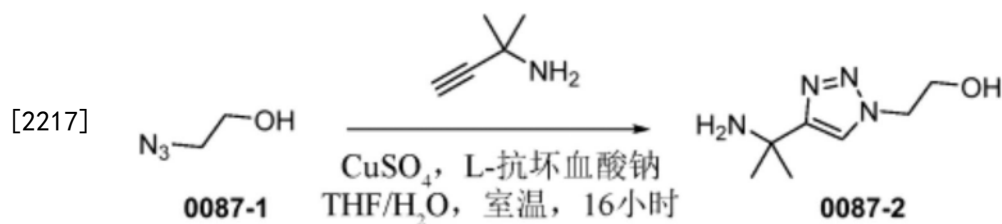
[2214] SU20666-150的途径



[2215]

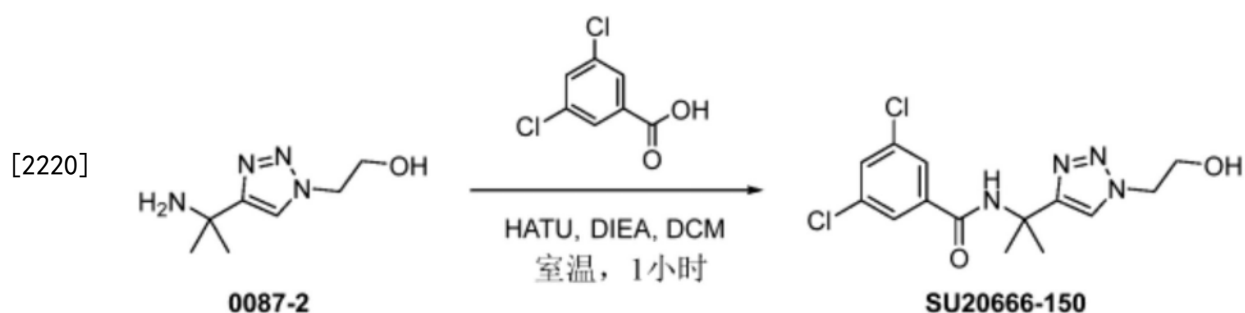


[2216] 2-(4-(2-氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇 (0087-2) 的合成。



[2218] 向化合物0087-1 (1g, 11.5mmol) 于THF/水 (30ml/6ml) 中的搅拌溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-胺 (954mg, 11.5mmol)、CuSO₄ (1.44g, 5.75mmol) 和L-抗坏血酸钠 (1.14g, 5.75mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后去除溶剂, 添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的期望产物0087-2 (1.9g, 产率: 97.2%)。

[2219] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-150) 的合成。



[2221] 向化合物0087-2 (1.9g, 11.2mmol) 于DCM (20ml) 中的搅拌溶液中添加3,5-二氯苯甲酸 (1.4g, 7.45mmol)、DIEA (2.9g, 22.4mmol) 和HATU (4.0g, 11.2mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-150 (1.5g, 产率: 60%)。

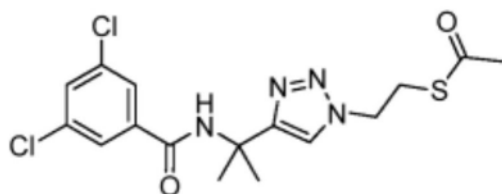
[2222] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.636分钟; MS计算值: 342; MS实测值: 343.0 [M+H]⁺。

[2223] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=7.767分钟; MS计算值: 342; MS实测值: 343.0 [M+H]⁺。

[2224] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 3.77 (2H, q, J=5.2Hz), 4.34 (2H, t, J=5.2Hz), 5.01 (1H, t, J=5.2Hz), 7.79 (1H, t, J=2.0Hz), 7.84 (2H, d, J=2.0Hz), 7.89 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

[2225] 名称SU20666-151、SP 151和151都指具有下式的相同化合物:

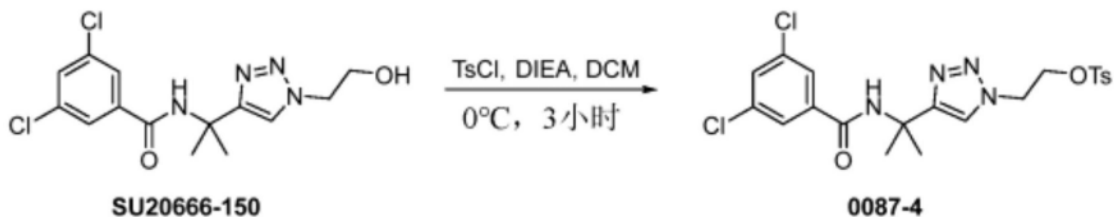
[2226]

化学式: $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2S$

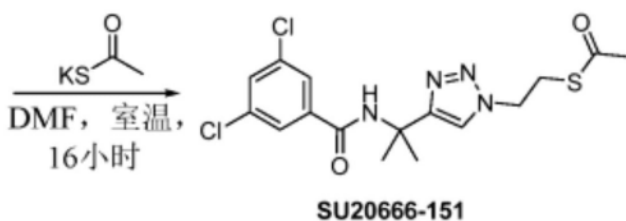
分子量: 401.31

SU20666-151

[2227] SU20666-151的途径



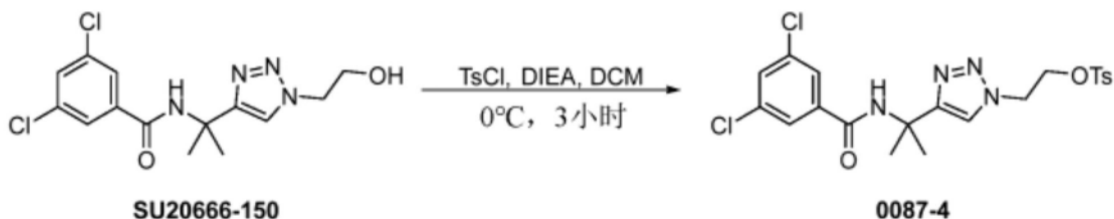
[2228]



SU20666-151

[2229] 4-甲基苯磺酸2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(0087-4)的合成。

[2230]



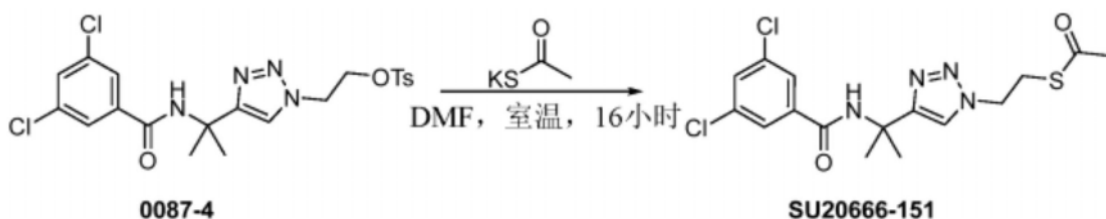
SU20666-150

0087-4

[2231] 在0°C下向150-01(100mg, 0.29mmol)于DCM(15ml)中的搅拌溶液中添加DIEA(113.1mg, 0.875mmol)和TsCl(82.94mg, 0.435mmol)。将所得反应混合物在0°C下搅拌3小时。然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的期望产物0087-4(100mg, 产率:68%)。

[2232] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-151)的合成。

[2233]



0087-4

SU20666-151

[2234] 向化合物087-4(50mg, 0.1mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加硫代乙酸钾(13.78mg, 0.12mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,起始材料消耗(通过LCMS)后,通过制

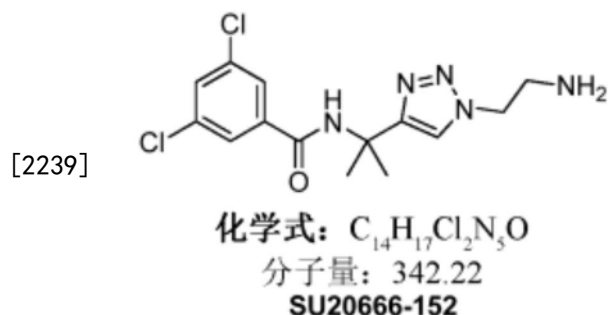
备型HPLC纯化混合物以产生呈棕色固体的SU20666-151 (19.22mg, 产率: 47%)。

[2235] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.985分钟; MS计算值: 400; MS实测值: 401.0[M+H] $^{+}$ 。

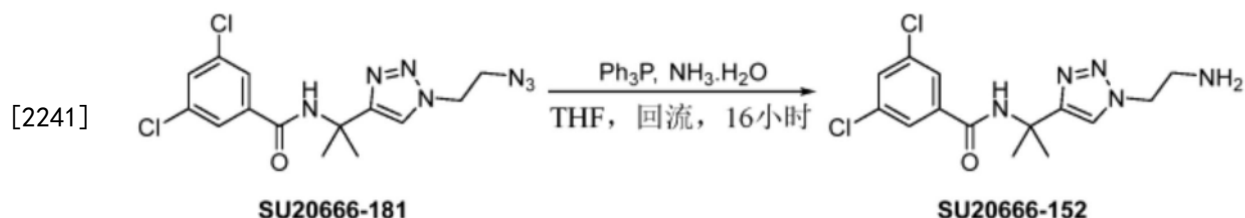
[2236] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 94.49%, 保留时间=9.513分钟; MS计算值: 400; MS实测值: 401.0[M+H] $^{+}$ 。

[2237] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69 (6H, s), 2.23 (3H, s), 3.32 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.46 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.6 (1H, s)。

[2238] 名称SU20666-152、SP 152和152都指具有下式的相同化合物:



[2240] su20666-152的途径



[2242] N-(2-(1-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (SU20666-152) 的合成。

[2243] 向化合物SU20666-181 (100mg, 0.272mmol) 于THF (15ml) 中的溶液中添加 Ph_3P (92.33mg, 0.352mmol) 和氢氧化铵 (19.03mg, 0.543mmol)。将混合物加热到以回流16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-152 (42mg, 产率: 45%)。

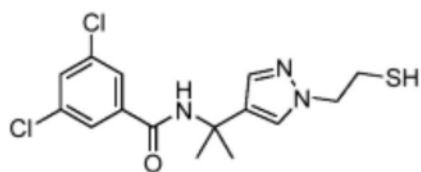
[2244] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.92%, 保留时间=1.551分钟; MS计算值: 341; MS实测值: 342.2[M+H] $^{+}$ 。

[2245] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C;

流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.25%,保留时间=7.434分钟;MS计算值:341;MS实测值:342.2[M+H]⁺。

[2246] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.70 (6H, s), 2.94 (2H, t, J=6.0Hz), 4.26 (2H, t, J=6.0Hz), 7.79 (1H, t, J=2.0Hz), 7.83 (2H, d, J=1.6Hz), 7.93 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

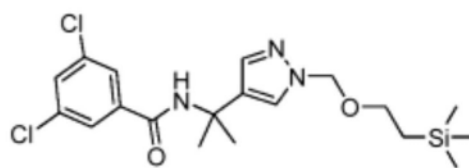
[2247] 名称SU20666-153、SP 153和153都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-174、SP 174和174都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-175、SP 175和175都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-184、SP 184和184都指具有如下文所示的式的相同化合物。



化学式: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$

分子量: 358.29

SU20666-153

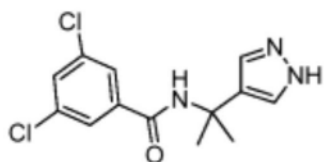


化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$

分子量: 428.43

SU20666-174

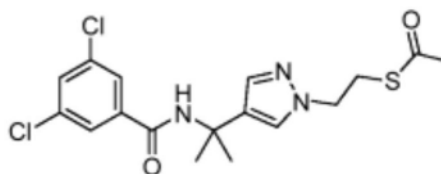
[2248]



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

分子量: 298.17

SU20666-175

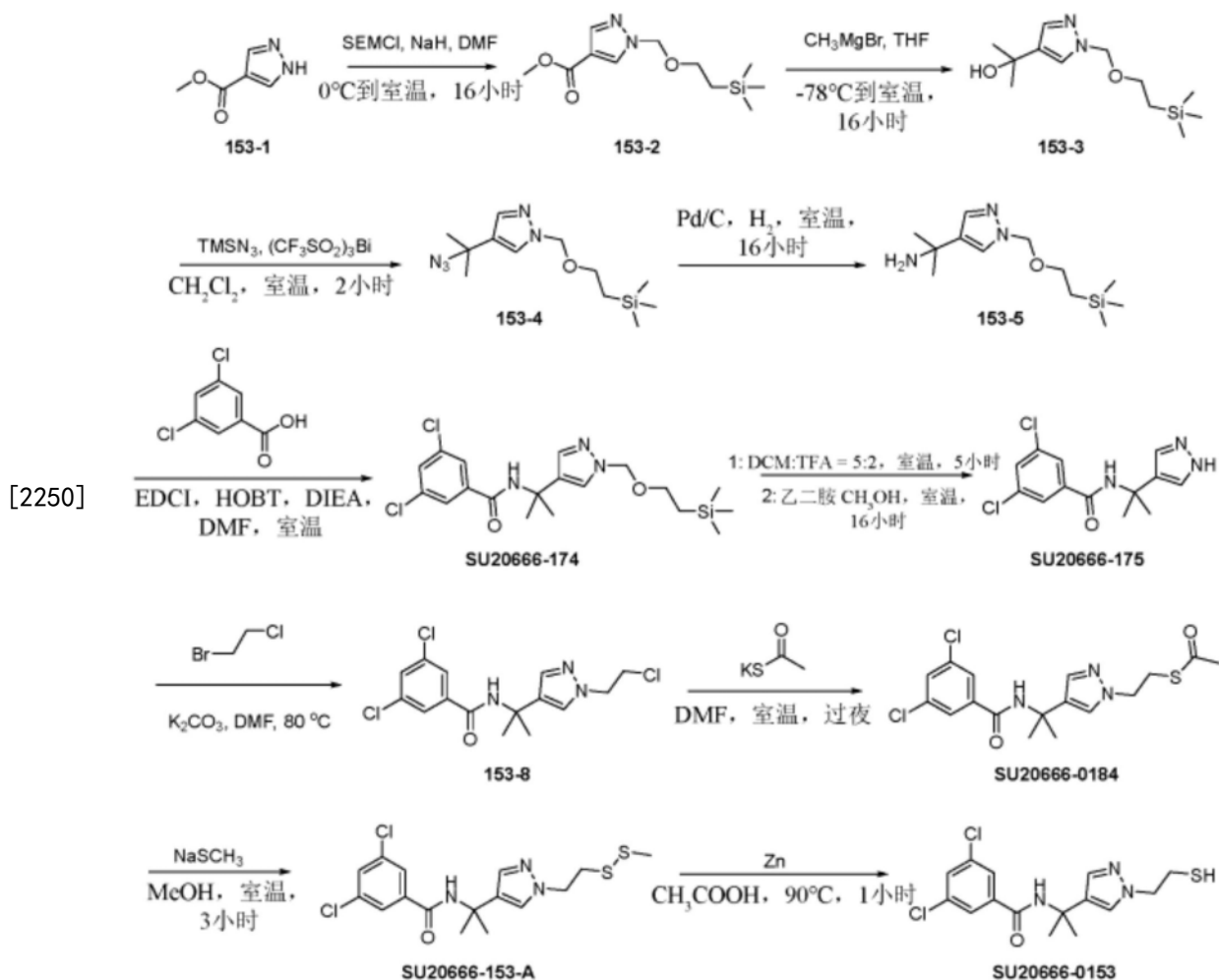


化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

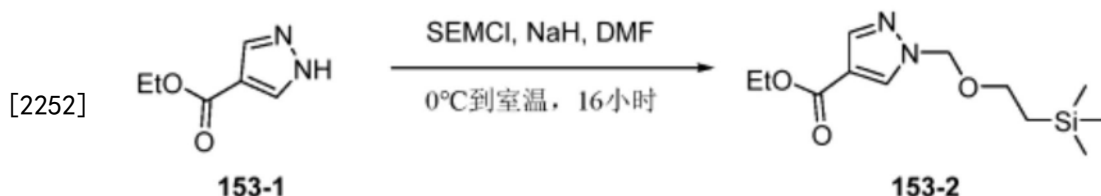
分子量: 400.32

SU20666-184

[2249] SU20666-153、SU20666-174、SU20666-175和SU20666-184的途径

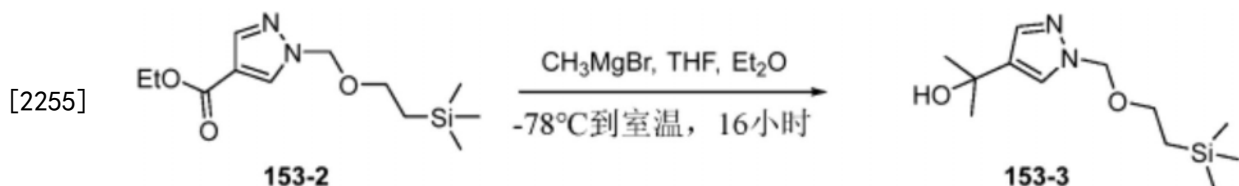


[2251] 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(153-2)的合成。



[2253] 分批向化合物153-1 (7.0g, 50.0mmol) 于无水N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中添加氢化钠(60%, 3.0g, 75.0mmol), 将混合物在0℃下搅拌15分钟, 然后缓慢滴加2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(13.3mL, 75.0mmol), 将反应混合物温热到室温过夜。起始材料消耗(通过LCMS)后, 将混合物用150mL水淬灭并且用EtOAc (50×3mL) 萃取, 将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生呈无色油的期望产物153-2 (13.4g, 产率: 99.3%)。

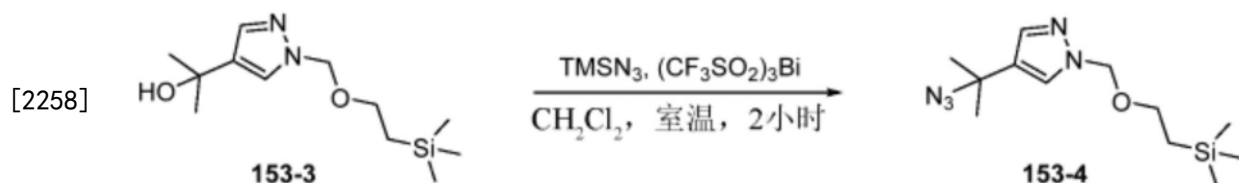
[2254] 2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇(153-3)的合成。



[2256] 然后在N₂保护下在-78℃下向化合物153-2 (13.4g, 49.6mmol) 于THF (130mL) 中的

溶液中缓慢添加 CH_3MgBr (Et_2O 中3M, 19.9mL)。将混合物温热到室温以搅拌过夜。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用150mL NH_4Cl 水溶液淬灭并且用 EtOAc ($100 \times 3\text{mL}$)萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈无色油的期望产物153-3 (10.2g,产率:80%)。

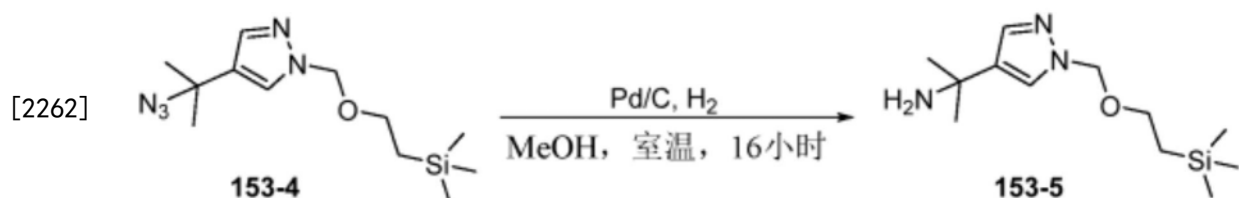
[2257] 4-(2-叠氮基丙-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(153-4)的合成。



[2259] 向化合物153-3 (2.9g, 11.6mmol) 于 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中添加 TMSN_3 (1.8mL, 13.9mmol) 和 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{Bi}$ (764.0mg, 1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩以产生呈黄色油的期望产物153-4 (2.4g,产率:94.1%)。

[2260] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] 到95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA],纯度:84.54%,保留时间=0.867分钟;MS计算值:281.0;MS实测值:282.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

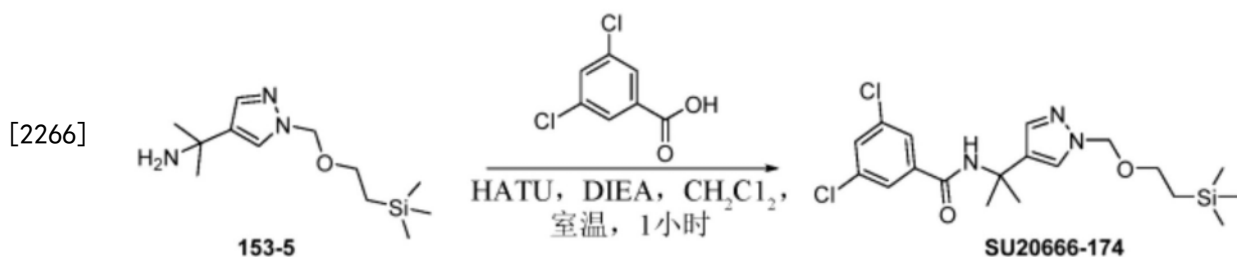
[2261] 2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-胺(153-5)的合成。



[2263] 向化合物153-4 (2.8g, 10.0mmol) 于 MeOH (30mL) 中的溶液中添加 Pd/C (10%, 618mg)。在 H_2 气氛 (1.0atm) 下在室温下将混合物搅拌16小时,将混合物过滤并且在真空中浓缩以产生呈无色油的期望产物153-5 (2.8g,产率:85.9%)。

[2264] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] 到95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA],纯度:97.80%,保留时间=0.560分钟;MS计算值:255.0;MS实测值:256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2265] 3,5-二氯-N-(2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-174)的合成。



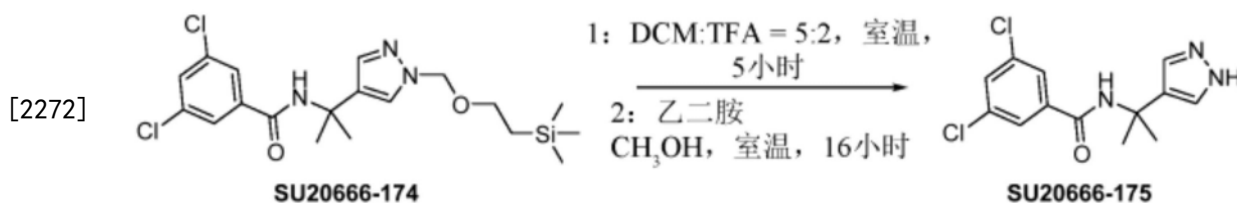
[2267] 向化合物3,5-二氯苯甲酸(950mg, 5.0mmol)于CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中添加HATU(2.85g, 7.5mmol)、DIEA(3.31mL, 20.0mmol)和153-5(1.28g, 5.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物174(1.6g, 产率:78.7%)。

[2268] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.70%,保留时间=2.460分钟;MS计算值:427.0;MS实测值:428.3[M+H]⁺。

[2269] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.93%,保留时间=11.472分钟。

[2270] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ0.03(9H, s), 0.92-0.96(2H, m), 1.85(6H, s), 3.59-3.64(2H, m), 5.42(2H, s), 6.14(1H, s), 7.48(1H, t, J=2.0Hz), 7.57-7.59(3H, m), 7.64(1H, s)。

[2271] N-(2-(1H-吡唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺(SU20666-175)的合成。



[2273] 向化合物174(2.17g, 5.0mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加TFA(8mL)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物溶解于CH₃OH(20mL)中,添加乙二胺(1mL, 15.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物175(1.2g, 产率:80.0%)。

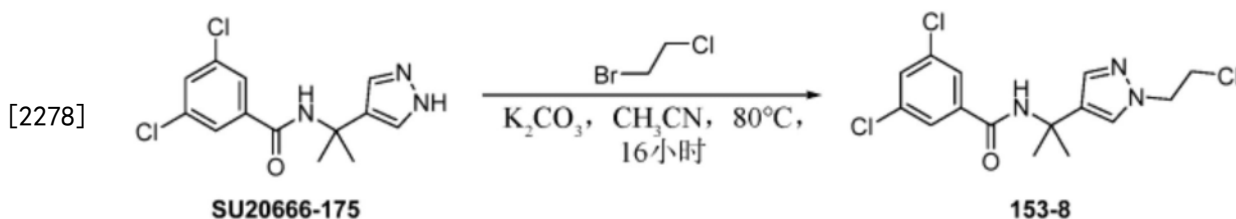
[2274] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续

1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.87%,保留时间=1.908分钟;MS计算值:297.0;MS实测值:298.0[M+H]⁺。

[2275] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3]到5% [水+0.05% NH_4HCO_3]和95% [水+0.05% NH_4HCO_3] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.95%,保留时间=8.676分钟。

[2276] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 (6H, s), 7.43 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.76-7.77 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=2.0Hz), 8.36 (1H, s), 12.54 (1H, s)。

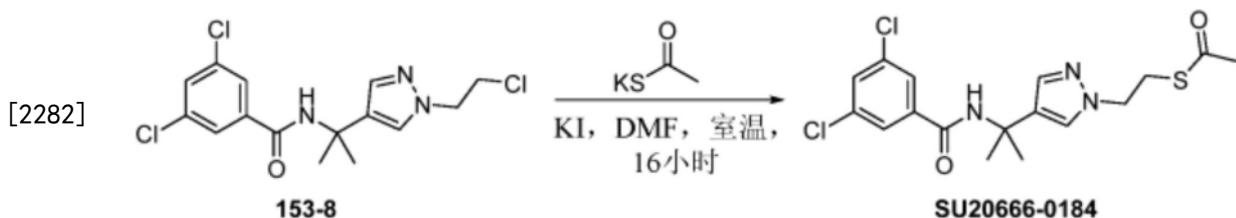
[2277] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-氯乙基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (153-8) 的合成。



[2279] 向化合物175 (290.0mg, 1.0mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的溶液中添加1-溴-2-氯乙烷 (215.0mg, 1.5mmol) 和 K_2CO_3 (652mg, 2.0mmol)。将混合物在80°C下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用30mL水淬灭并且用 CH_2Cl_2 (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物153-8 (312.0mg, 产率:87.0%)。

[2280] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA]和100% [CH_3CN +0.05% TFA]到95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]),纯度:69.96%,保留时间=0.767分钟;MS计算值:359.0;MS实测值:360.0[M+H]⁺。

[2281] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酯 (SU20666-184) 的合成。



[2283] 向化合物153-8 (312mg, 0.87mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加碘化钾 (29mg, 0.20mmol) 和硫代乙酸钾 (150mg, 1.30mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望

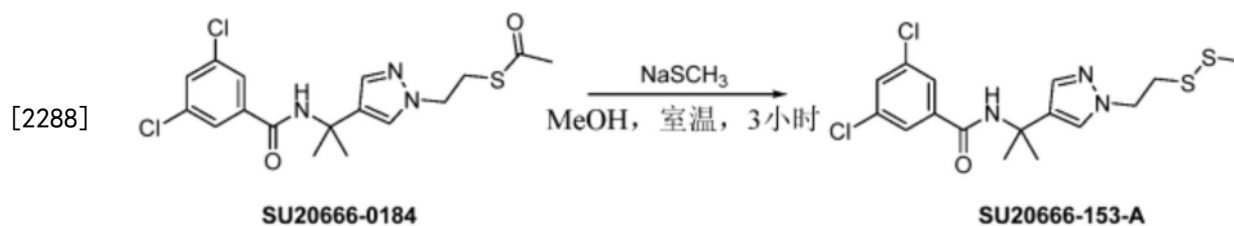
产物184(192.0mg,产率:48.0%)。

[2284] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:96.86%,保留时间=1.900分钟;MS计算值:399.0;MS实测值:399.9[M+H]⁺。

[2285] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.49%,保留时间=9.685分钟。

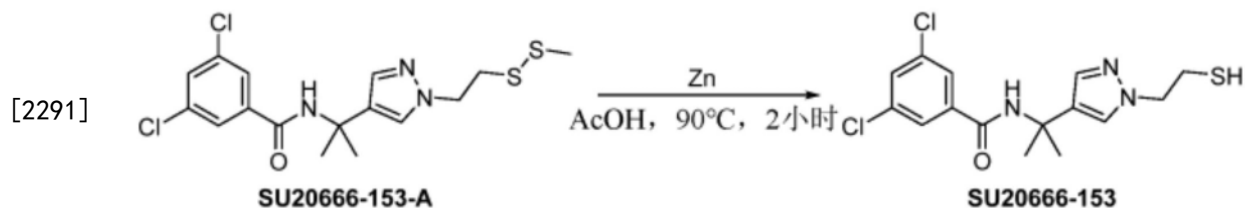
[2286] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.83(6H,s),2.37(3H,s),3.33(2H,t,J=6.8Hz),4.27(2H,t,J=6.4Hz),6.15(1H,s),7.47-7.50(2H,m),7.55(1H,s),7.58(2H,d,J=2.0Hz)。

[2287] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-(甲基二硫基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-153-A)的合成。



[2289] 向化合物184(120.0mg,0.3mmol)于CH₃OH(5mL)中的溶液中添加硫代甲醇钠(32.0mg,0.5mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(20 $\times$ 3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的产物153-A(46.0mg,产率:38.0%)。

[2290] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-153)的合成。



[2292] 向化合物153-A(46.0mg,0.11mmol)于冰乙酸(2mL)中的溶液中添加锌粉(23.0mg,0.34mmol)。将混合物在90 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(20 $\times$ 3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的产物153(12.0mg,产率:27.2%)。

[2293] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%

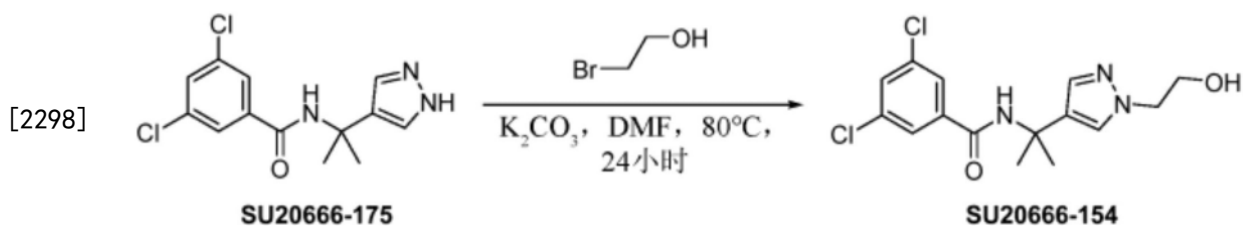
[水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:76.40%,保留时间=1.874分钟;MS计算值:357.0;MS实测值:357.9[M+H]⁺。

[2294] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.30 (1H, t, J=8.8Hz), 1.74 (6H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6.4Hz), 6.06 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=1.6Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (3H, t, J=1.6Hz)。

[2295] 名称SU20666-154、SP 154和154都指具有下式的相同化合物:



[2297] SU20666-154的途径



[2299] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-154)的合成。

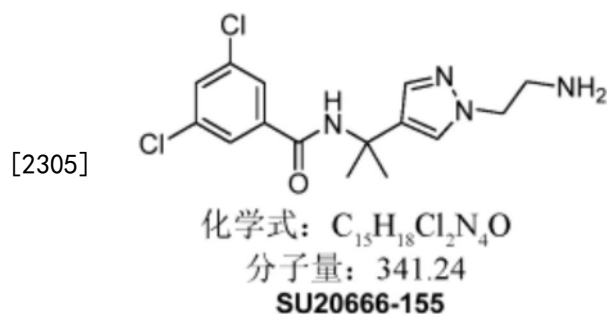
[2300] 向化合物175 (595.0mg, 2.0mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加2-溴乙醇 (500.0mg, 4.0mmol) 和K₂CO₃ (830.0mg, 6.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌24小时。在反应结束(通过LCMS)后,将反应用100mL水淬灭并且用EtOAc (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物154 (250mg, 产率:37%)。

[2301] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.76%,保留时间=1.645分钟;MS计算值:341.0;MS实测值:342.0[M+H]⁺。

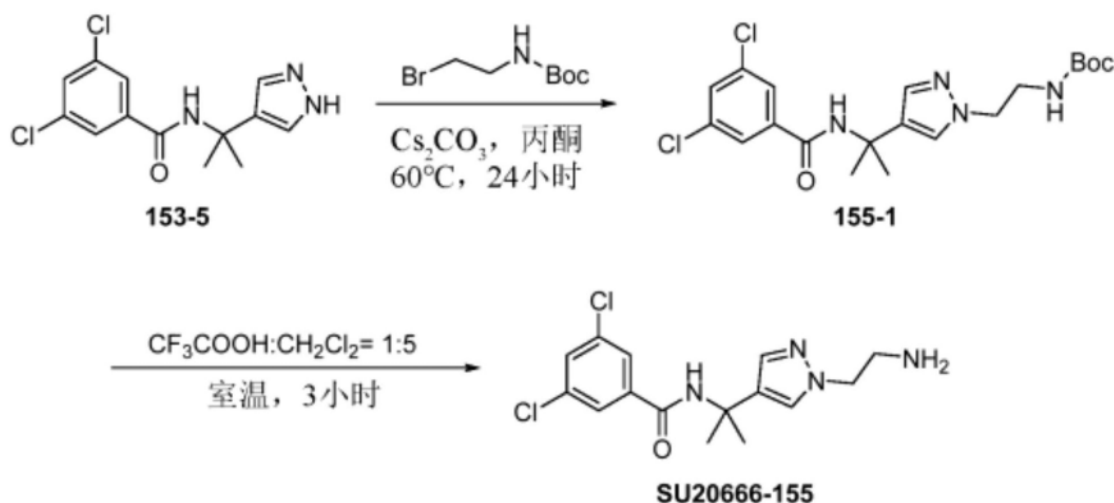
[2302] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.24%,保留时间=8.105分钟。

[2303] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65 (6H, s), 3.68-3.73 (2H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.77-7.78 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.37 (1H, s)。

[2304] 名称SU20666-155、SP 155和155都指具有下式的相同化合物:S



[2306] SU20666-155的途径

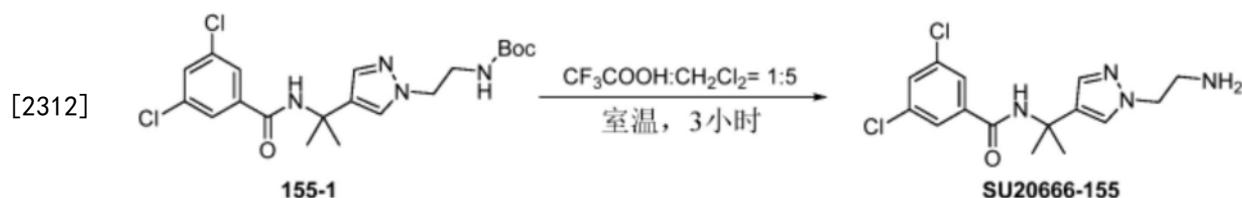


[2308] 2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (155-1)的合成。



[2310] 向化合物153-5 (208mg, 0.7mmol) 于丙酮 (10mL) 添加N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (235mg, 1.1mmol) 和碳酸铯 (685mg, 2.1mmol)。将混合物在60°C下搅拌24小时。在反应结束 (通过LCMS) 后, 将反应用30mL水淬灭并且用 CH_2Cl_2 (20×3mL) 萃取, 将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物155-1 (221.0mg, 产率: 72.0%)。

[2311] N-(2-(1-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (SU20666-155)的合成。



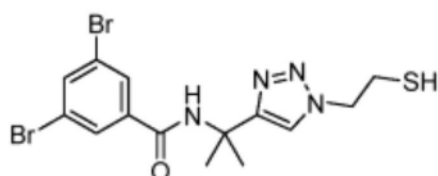
[2313] 向化合物155-1 (221mg, 0.5mmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (1mL)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将溶剂在真空中去除, 将粗产物用20mL水溶解, 并且添加碳酸钾以调节 $\text{pH}=9\sim 10$ 。然后将水相用 CH_2Cl_2 ($20\times 3\text{mL}$) 萃取, 将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 将粗产物用DMF溶解并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物155 (54mg, 产率: 23%)。

[2314] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40 $^\circ\text{C}$; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3] 到5% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和95% [水+0.05% NH_4HCO_3] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3] 并且在此条件下持续0.7分钟, 纯度: 99.74%, 保留时间=1.475分钟; MS计算值: 340.0; MS实测值: 341.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2315] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm); 柱温: 40 $^\circ\text{C}$; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3] 到5% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和95% [水+0.05% NH_4HCO_3] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3] 并且在此条件下持续5分钟, 纯度: 99.15%, 保留时间=6.232分钟。

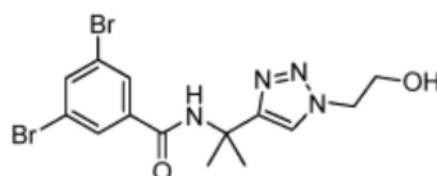
[2316] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 1.66 (6H, s), 2.85 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.29 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.99-4.07 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=1.6\text{Hz}$)。

[2317] 名称SU20666-156、SP 156和156都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-169、SP 169和169都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-173、SP 173和173都指具有如下文所示的式的相同化合物。

化学式: $C_{14}H_{16}Br_2N_4OS$

分子量: 448.18

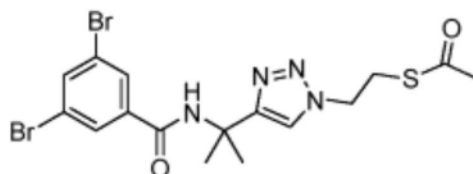
SU20666-156

化学式: $C_{14}H_{16}Br_2N_4O_2$

分子量: 432.11

SU20666-169

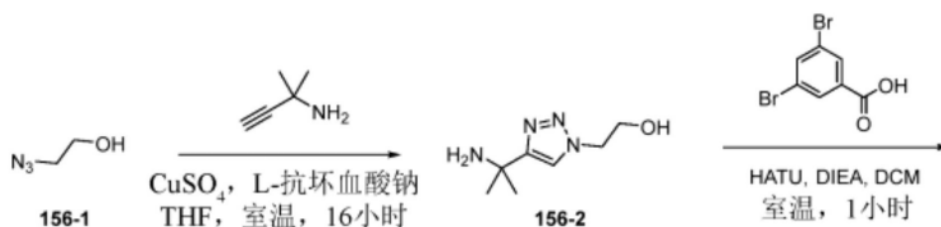
[2318]

化学式: $C_{16}H_{18}Br_2N_4O_2S$

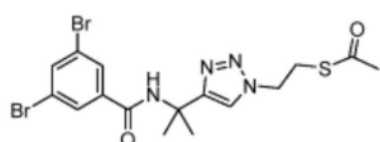
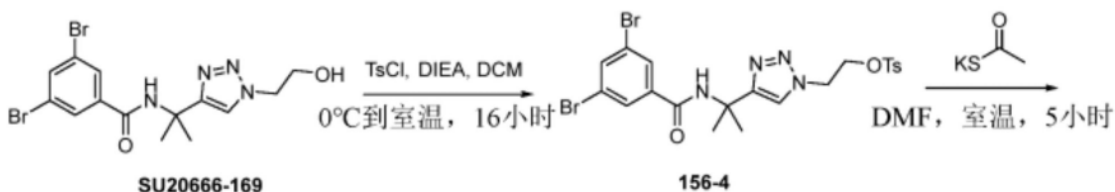
分子量: 490.21

SU20666-173

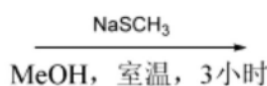
[2319] SU20666-156、SU20666-169和SU20666-173的途径



[2320]

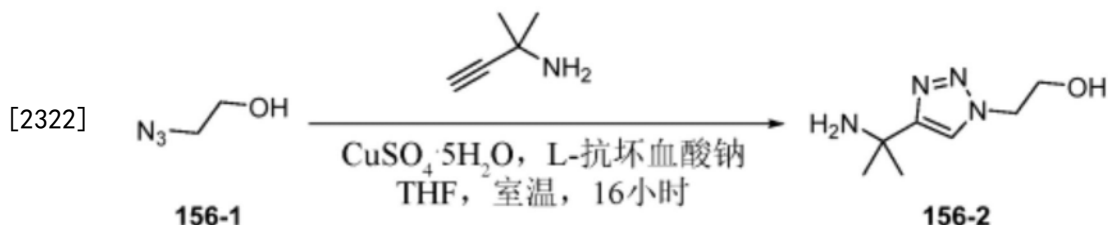


SU20666-173



SU20666-156

[2321] 2-(4-(2-(氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(156-2)的合成。



[2323] 向化合物156-1 (5.0g, 57.4mmol) 于THF (150mL) 中的溶液中添加五水合硫酸铜 (14.3g, 57.4mmol)、L-抗坏血酸钠 (11.4g, 57.4mmol) 和2-甲基-3-丁炔-2-胺 (5.7g, 68.9mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物过滤, 并且将滤液浓缩以产生呈棕色油的期望产物156-2 (5.3g, 产率: 54.2%)。

[2324] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-169)的合成。



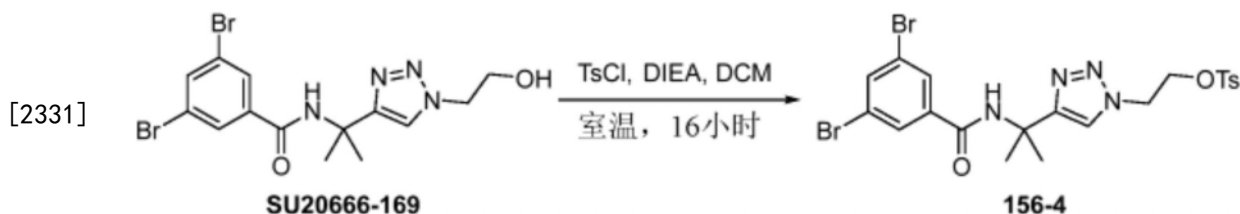
[2326] 向化合物3,5-二溴苯甲酸(500mg,1.8mmol)于CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中添加HATU(1.0g,2.7mmol)、DIEA(1.1mL,7.2mmol)和156-2(307mg,1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物169(650.0mg,产率:84.0%)。

[2327] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05%NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.20%,保留时间=1.722分钟;MS计算值:430.0;MS实测值:431.0[M+H]⁺。

[2328] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续5分钟),纯度:95.50%,保留时间=8.133分钟。

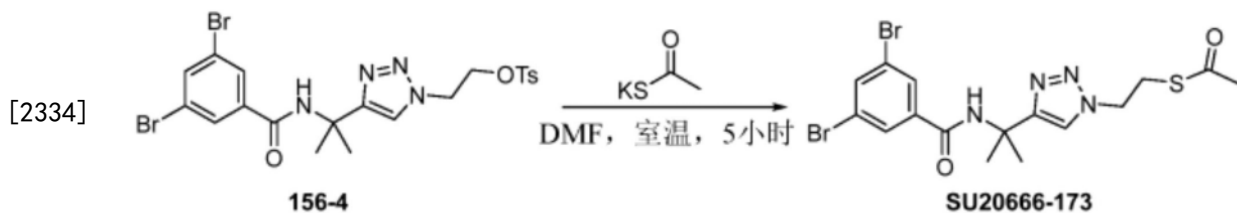
[2329] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.87(6H,s),2.82(1H,s),4.08(2H,t,J=4.8Hz),4.50(2H,t,J=4.8Hz),7.00(1H,s),7.69(1H,s),7.78(1H,t,J=2.0Hz),7.82(2H,d,J=2.0Hz)。

[2330] 4-甲基苯磺酸2-(4-(2-(3,5-二溴苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(156-4)的合成。



[2332] 向化合物169(430.0mg,1.0mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加DIEA(258.5mg,2.0mmol)和TsCl(286.0mg,1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物156-4(300.0mg,产率:51.0%)。

[2333] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二溴苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-173)的合成。



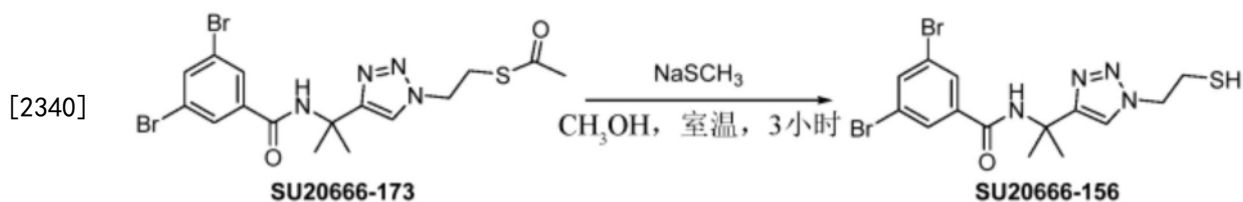
[2335] 向化合物156-4(300.0mg, 0.54mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加硫代乙酸钾(89.0mg, 0.78mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物173(250.0mg, 产率: 95.0%)。

[2336] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=2.044分钟;MS计算值:488.0;MS实测值:489.0[M+H]⁺。

[2337] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:91.33%,保留时间=9.547分钟。

[2338] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.68(6H, s), 2.33(3H, s), 3.32(2H, t, J=1.6Hz), 4.46(2H, t, J=1.6Hz), 7.95(1H, s), 8.00-8.01(3H, m), 8.60(1H, s)。

[2339] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-156)的合成。



[2341] 向化合物173(150.0mg, 0.31mmol)于CH₃OH(5mL)中的溶液中添加硫代甲醇钠(33.0mg, 0.46mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(20×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物156(55.0mg, 产率: 40.0%)。

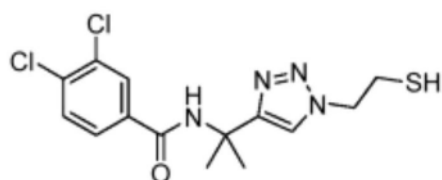
[2342] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最

终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.832分钟;MS计算值:446.0;MS实测值:446.8[M+H]⁺。

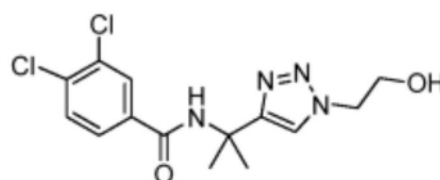
[2343] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,保留时间=9.384分钟。

[2344] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 (1H, t, J=8.8Hz), 1.82 (6H, s), 2.98 (2H, t, J=6.4Hz), 4.48 (2H, t, J=6.0Hz), 6.86 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=1.2Hz)。

[2345] 名称SU20666-157、SP 157和157都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-170、SP 170和170都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-171、SP 171和171都指具有如下文所示的式的相同化合物。

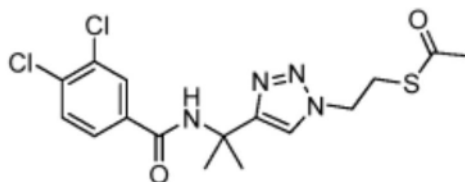


化学式: C₁₄H₁₆Cl₂N₄OS
分子量: 359.27
SU20666-157



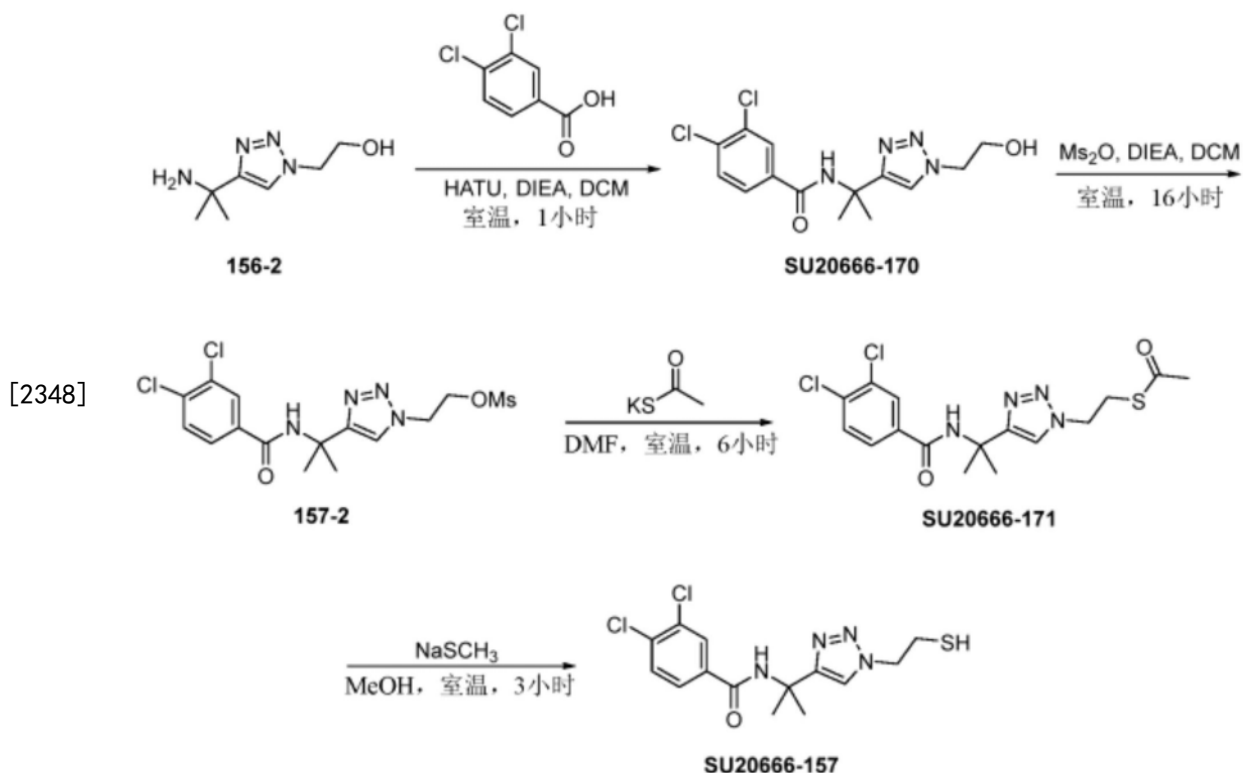
化学式: C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₂
分子量: 343.21
SU20666-170

[2346]

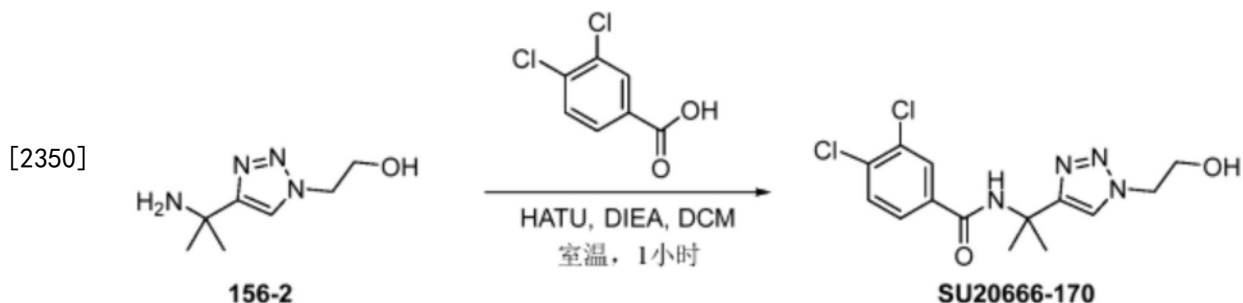


化学式: C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₂S
分子量: 401.31
SU20666-171

[2347] SU20666-157、SU20666-170和SU20666-171的途径



[2349] 3,4-二氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-170) 的合成。



[2351] 向化合物3,4-二氯苯甲酸(570.0mg, 3.0mmol)于CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中添加HATU(1.7g, 4.5mmol)、DIEA(2.0mL, 12.0mmol)和156-2(511mg, 3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物170(650.0mg, 产率:64.0%)。

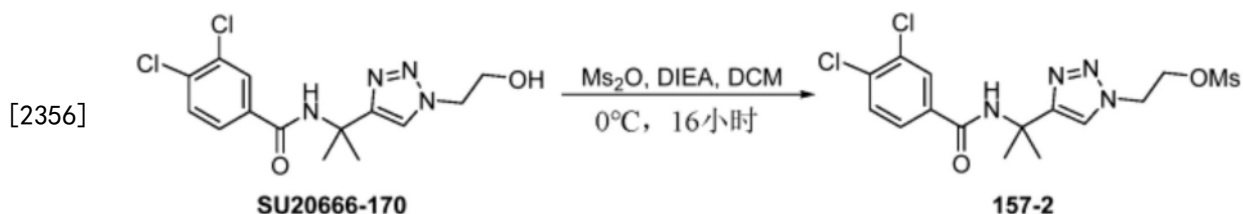
[2352] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.53%,保留时间=1.595分钟;MS计算值:342.0;MS实测值:343.0[M+H]⁺。

[2353] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变

为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.15%,保留时间=7.524分钟。

[2354] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 3.77 (2H, q, J=5.2Hz), 4.34 (2H, t, J=5.6Hz), 5.01 (1H, t, J=5.6Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=2.0Hz), 8.53 (1H, s)。

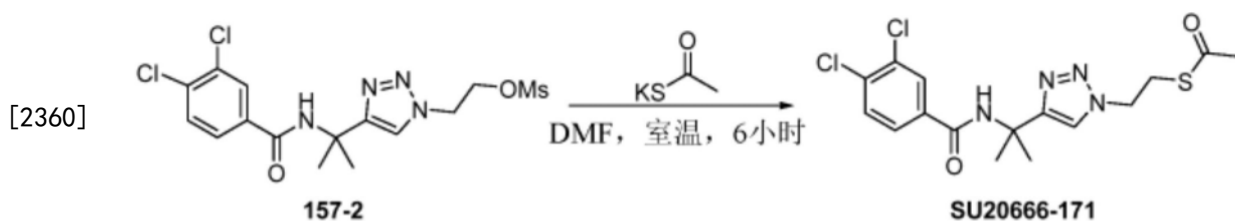
[2355] 甲磺酸2-(4-(2-(3,4-二氯苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(157-2)的合成。



[2357] 向化合物170(457.0mg, 1.3mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加DIEA(345.0mg, 2.7mmol)和Ms₂O(349.0mg, 2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物157-2(520.0mg, 产率:92.4%)。

[2358] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA](0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA]到95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA],纯度:57.88%,保留时间=0.666分钟;MS计算值:420.0;MS实测值:420.9[M+H]⁺。

[2359] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,4-二氯苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-171)的合成。



[2361] 向化合物157-2(572.0mg, 1.34mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加硫代乙酸钾(230.0mg, 2.01mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物171(218.0mg, 产率:38.8%)。

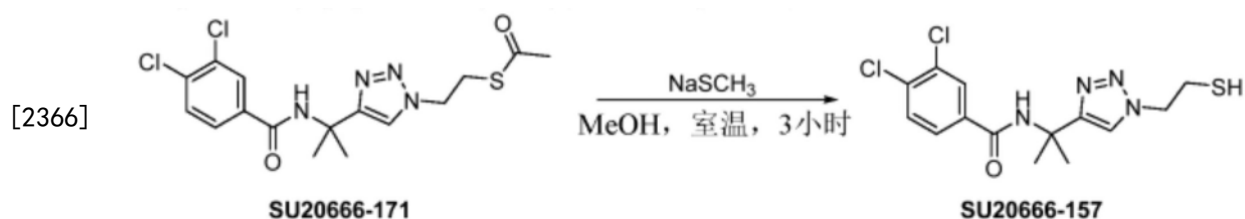
[2362] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5% [水+0.05% NH₄HCO₃]和95% [水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]

并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.925分钟;MS计算值:400.0;MS实测值:401.0[M+H]⁺。

[2363] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,保留时间=9.057分钟。

[2364] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.69(6H,s),2.33(3H,s),3.33(2H,t,J=6.8Hz),4.46(2H,t,J=6.8Hz),7.72-7.74(1H,m),7.77-7.80(1H,m),7.95(1H,s),8.09(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,s)。

[2365] 3,4-二氯-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-157)的合成。



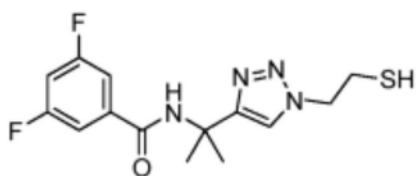
[2367] 向化合物171(150.0mg,0.38mmol)于CH₃OH(5mL)中的溶液中添加硫代甲醇钠(40.0mg,0.46mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(20×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物157(60.0mg,产率:44.0%)。

[2368] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.748分钟;MS计算值:358.0;MS实测值:359.0[M+H]⁺。

[2369] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.89%,保留时间=8.852分钟。

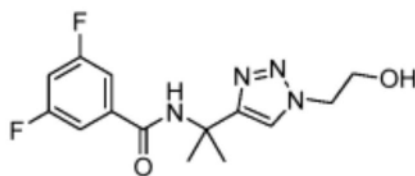
[2370] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.70(6H,s),2.43(1H,s),2.94(2H,t,J=6.8Hz),4.46(2H,t,J=6.8Hz),7.72-7.74(1H,m),7.77-7.80(1H,m),7.97(1H,s),8.08(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,s)。

[2371] 名称SU20666-158、SP 158和158都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-176、SP 176和176都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-177、SP 177和177都指具有如下文所示的式的相同化合物。

化学式: $C_{14}H_{16}F_2N_4OS$

分子量: 326.36

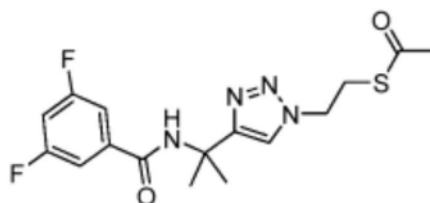
SU20666-158

化学式: $C_{14}H_{16}F_2N_4O_2$

分子量: 310.30

SU20666-176

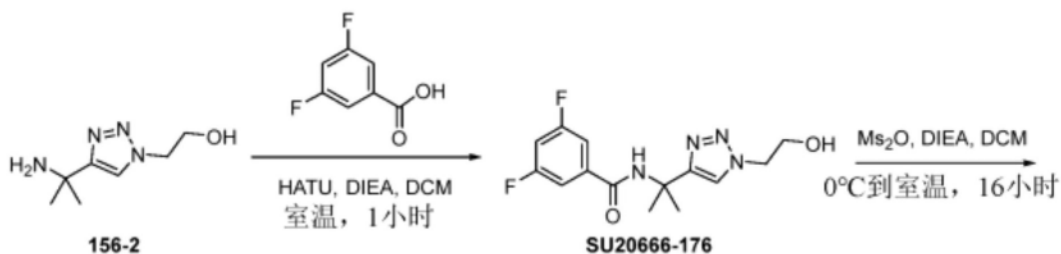
[2372]

化学式: $C_{16}H_{18}F_2N_4O_2S$

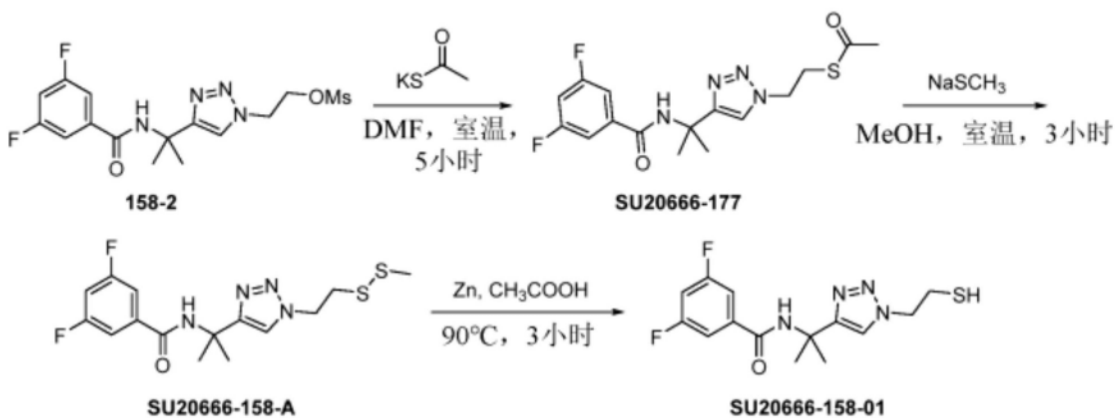
分子量: 368.40

SU20666-177

[2373] SU20666-158、SU20666-176和SU20666-177的途径

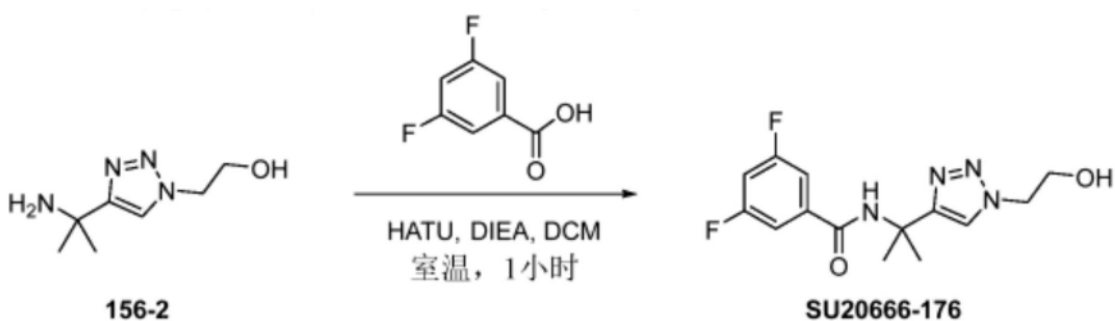


[2374]



[2375] 3,5-二氟-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-176)的合成。

[2376]

[2377] 向化合物3,5-二氟苯甲酸 (237.0mg, 1.5mmol) 于CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液中添加

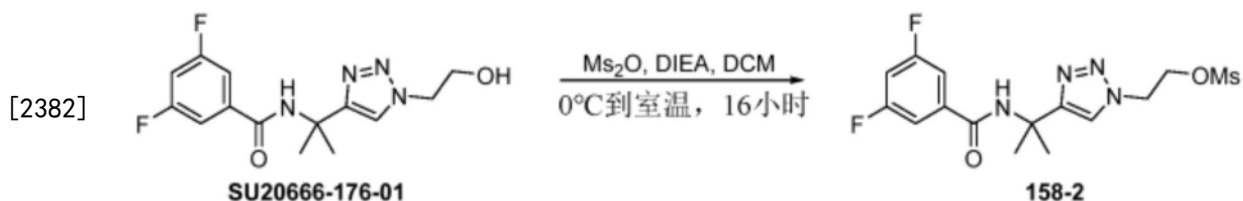
HATU (856mg, 2.3mmol)、DIEA (1.0mL, 6.0mmol) 和 156-2 (256.0mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (30×3mL) 萃取, 将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物176 (400.0mg, 产率: 86.0%)。

[2378] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃] 到 5% [水+0.05% NH₄HCO₃] 和 95% [水+0.05% NH₄HCO₃] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100.00%, 保留时间=1.410分钟; MS计算值: 310.0; MS实测值: 311.1 [M+H]⁺。

[2379] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到 5% [水+0.05% TFA] 和 95% [水+0.05% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.69%, 保留时间=6.539分钟。

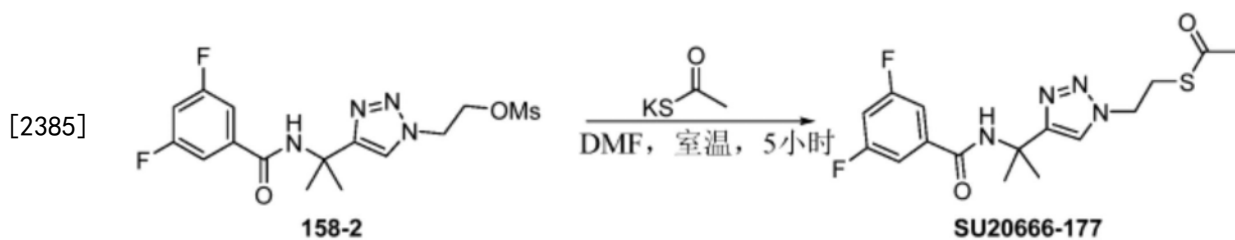
[2380] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 3.78 (2H, q, J=5.2Hz), 4.34 (2H, t, J=5.6Hz), 5.01 (1H, t, J=5.2Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

[2381] 甲磺酸2-(4-(2-(3,5-二氟苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (158-2) 的合成。



[2383] 向化合物176 (310.0mg, 1.0mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加DIEA (259.0mg, 2.0mmol) 和Ms₂O (262.0mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束 (通过LCMS) 后, 将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (30×3mL) 萃取, 将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物158-2 (369.0mg, 产率: 95.0%)。

[2384] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二氟苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (SU20666-177) 的合成。



[2386] 向化合物158-2 (388.0mg, 1.0mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加硫代乙酸钾 (114.0mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物

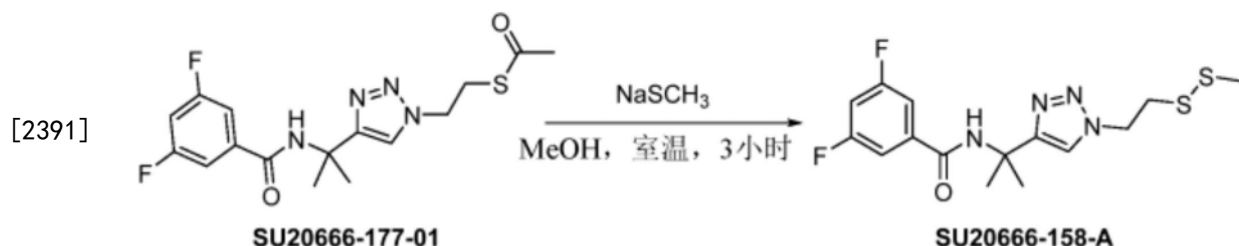
用50mL水淬灭并且用EtOAc (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物177 (226.0mg,产率:61.4%)。

[2387] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.653分钟;MS计算值:368.0;MS实测值:369.0[M+H]⁺。

[2388] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,保留时间=8.204分钟。

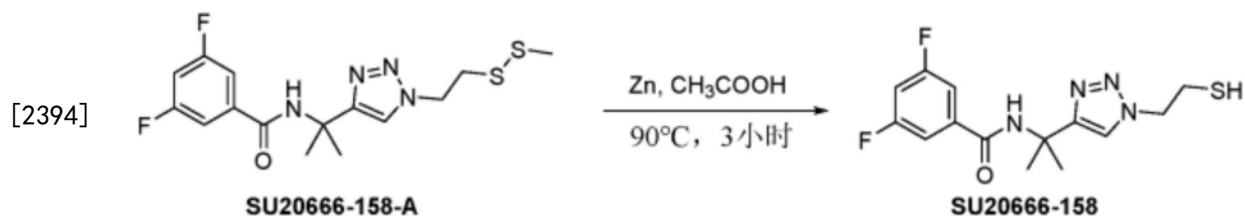
[2389] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.90 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.8Hz), 5.40 (2H, t, J=6.8Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.29-7.33 (2H, m), 7.62 (1H, s)。

[2390] 3,5-二氟-N-(2-(1-(2-(甲基二硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-158-A)的合成。



[2392] 向化合物177 (200.0mg, 0.54mmol) 于CH₃OH (5mL) 中的溶液中添加硫代甲醇钠 (57.0mg, 0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后,将混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的产物158-A (200.0mg,产率:99.0%)。

[2393] 3,5-二氟-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-158)的合成。



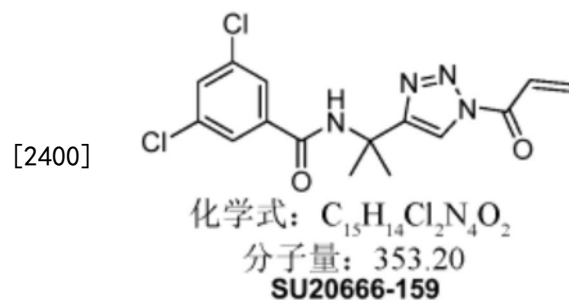
[2395] 向化合物158-A (200.0mg, 0.54mmol) 于冰乙酸 (5mL) 中的溶液中添加锌粉 (53.0mg, 0.81mmol)。将混合物在90℃下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的产物158 (60.0mg,产率:34.1%)。

[2396] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到 5% [水+0.05% TFA] 和 95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100.00%, 保留时间=1.619分钟; MS计算值: 326.0; MS实测值: 327.0 [M+H]⁺。

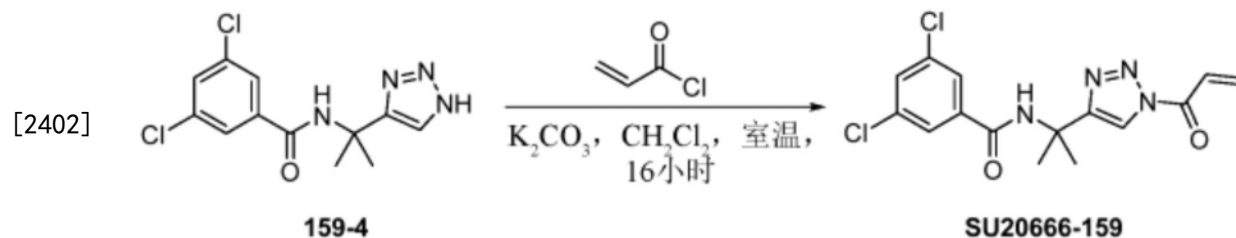
[2397] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到 5% [水+0.05% TFA] 和 95% [水+0.05% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.68%, 保留时间=7.961分钟。

[2398] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 2.44 (1H, t, J=8.0Hz), 2.95 (2H, q, J=6.8Hz), 4.46 (2H, t, J=6.8Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.51 (1H, s)。

[2399] 名称SU20666-159、SP 159和159都指具有下式的相同化合物:



[2401] SU20666-159的途径



[2403] N-(2-(1-(3,5-二氯苯甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (SU20666-159) 的合成。

[2404] 向化合物159-4 (209.0mg, 0.7mmol) 于干燥CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (291.0mg, 2.1mmol) 和丙烯酰氯 (95.0mg, 1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将反应混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20 $\times$ 3mL) 萃取, 将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过快速色谱法和从石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 的再结晶纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物159 (150.0mg, 产率: 61.0%)。

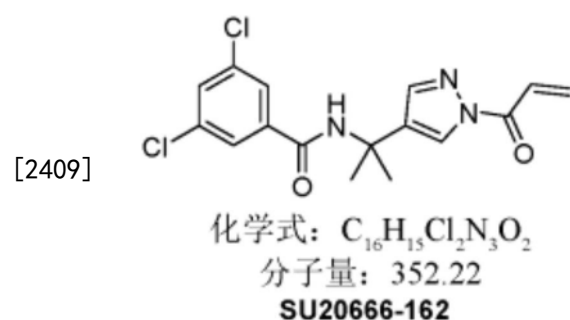
[2405] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到 5% [水+0.05% TFA] 和 95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和 5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续

0.7分钟),纯度:97.64%,保留时间=1.940分钟;MS计算值:352.0;MS实测值:352.9[M+H]⁺。

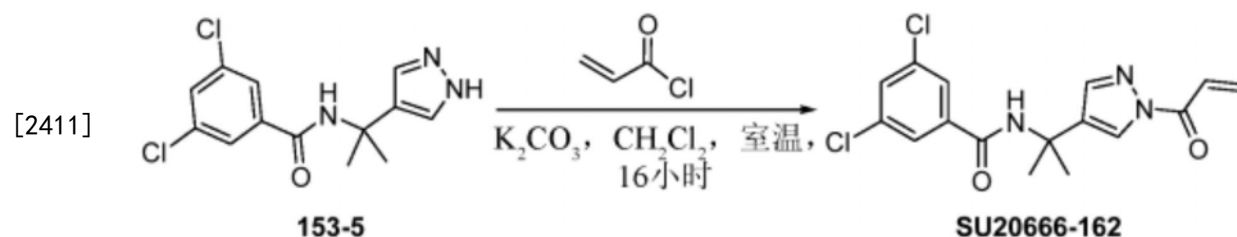
[2406] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:93.78%,保留时间=9.533分钟。

[2407] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.74(6H,s),6.36-6.39(1H,m),6.75-6.79(1H,m),7.48-7.55(1H,m),7.80-7.88(3H,m),8.65(1H,s),8.78(1H,s)。

[2408] 名称SU20666-162、SP 162和162都指具有下式的相同化合物:



[2410] SU20666-162的途径



[2412] N-(2-(1-丙烯酰基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺(SU20666-162)的合成。

[2413] 向化合物153-5(80.0mg,0.3mmol)于干燥CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(112.0mg,0.8mmol)和丙烯酰氯(36.0mg,0.4mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将反应混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(20×3mL)萃取,将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法和从石油醚/乙酸乙酯(1:1)的再结晶纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物162(36.0mg,产率:38.0%)。

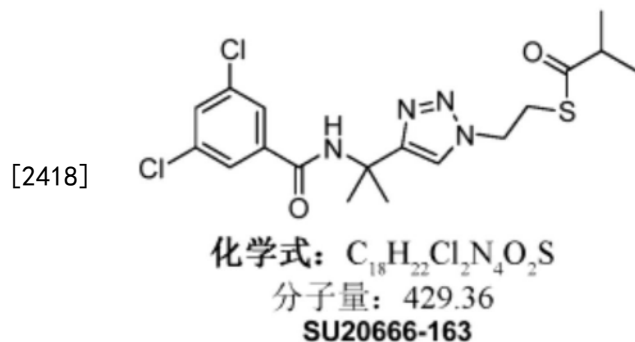
[2414] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% NH₄HCO₃]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.42%,保留时间=2.206分钟;MS计算值:351.0;MS实测值:352.0[M+H]⁺。

[2415] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% NH₄HCO₃]和5%[CH₃CN+0.05% NH₄HCO₃]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% NH₄HCO₃](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在

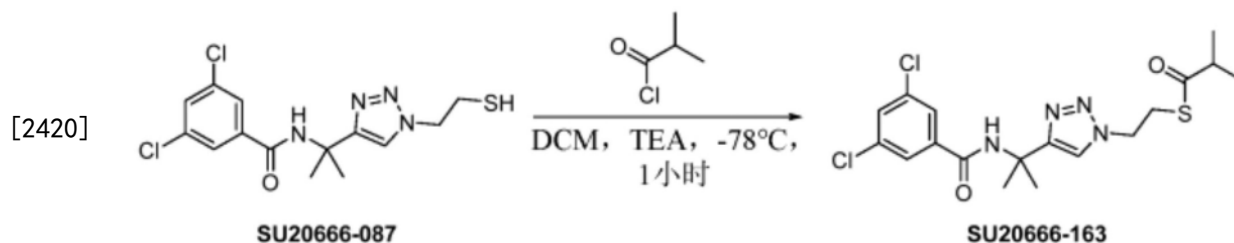
0.1分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 97.18%, 保留时间=10.249分钟。

[2416] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68 (6H, s), 6.18-6.21 (1H, m), 6.61-6.65 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.79 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

[2417] 名称SU20666-163、SP 163和163都指具有下式的相同化合物:



[2419] SU 20666-163的途径



[2421] 2-甲基硫代丙酸S-2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (SU20666-163) 的合成。

[2422] 向化合物SU20666-087 (100mg, 0.278mmol) 于DCM (20ml) 中的溶液中添加TEA (71.95mg, 0.557mmol) 和丙烯酰氯 (37.75mg, 0.417mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-163 (70mg, 产率: 58%)。

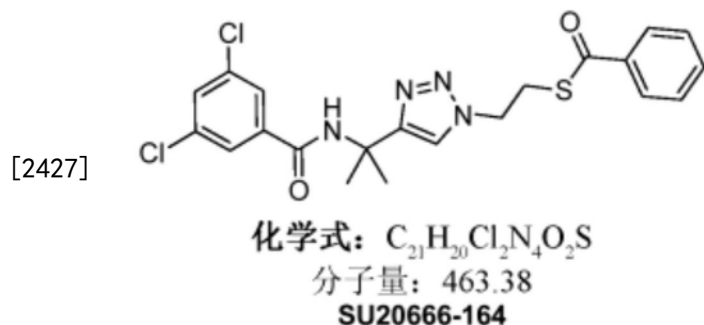
[2423] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH_3CN +0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH_3CN +0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.981分钟; MS计算值: 428; MS实测值: 428.9 [M+H] $^+$ 。

[2424] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μm); 柱温: 40°C ; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH_3CN +0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH_3CN +0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 97.12%, 保留时间=9.780分钟; MS计算值: 428; MS实测值: 428.9 [M+H] $^+$ 。

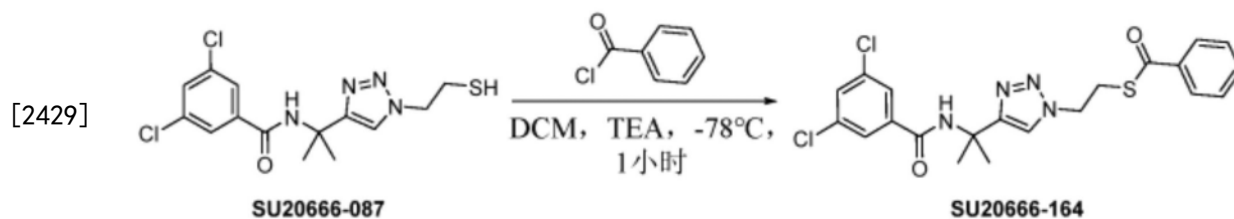
[2425] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.08 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.69 (6H, s), 2.70-2.75 (1H, m), 3.31 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.46 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=$

1.6Hz), 7.94(1H, s), 8.60(1H, s)。

[2426] 名称SU20666-164、SP 164和164都指具有下式的相同化合物:



[2428] SU20666-164的途径



[2430] 硫代苯甲酸S-2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-164)的合成。

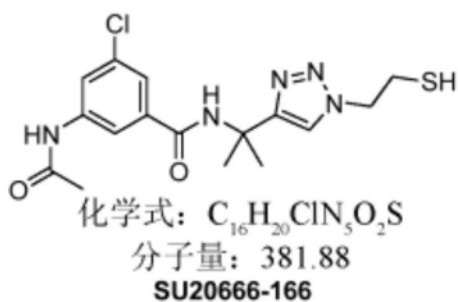
[2431] 向化合物SU20666-087(100mg, 0.278mmol)于DCM(20ml)中的溶液中添加TEA(71.95mg, 0.557mmol)和苯甲酰氯(58.62mg, 0.417mmol)。将混合物在-78°C下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-164(75mg, 产率:58.1%)。

[2432] LCMS(安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40°C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:96.93%,保留时间=2.228分钟;MS计算值:462;MS实测值:463.2[M+H]⁺。

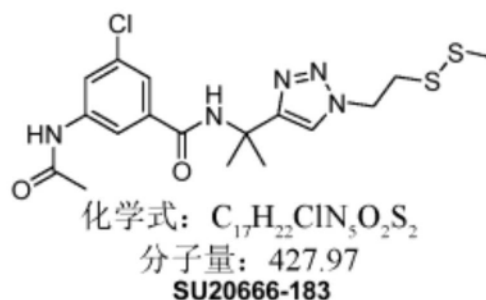
[2433] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40°C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.65%,保留时间=10.013分钟;MS计算值:462;MS实测值:463.2[M+H]⁺。

[2434] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.67(6H, s), 3.55(2H, t, J=6.8Hz), 4.58(2H, t, J=6.8Hz), 7.55(2H, t, J=7.6Hz), 7.79(1H, t, J=2.0Hz), 7.83(2H, d, J=1.6Hz), 7.88-7.90(2H, m), 8.00(1H, s), 8.60(1H, s)。

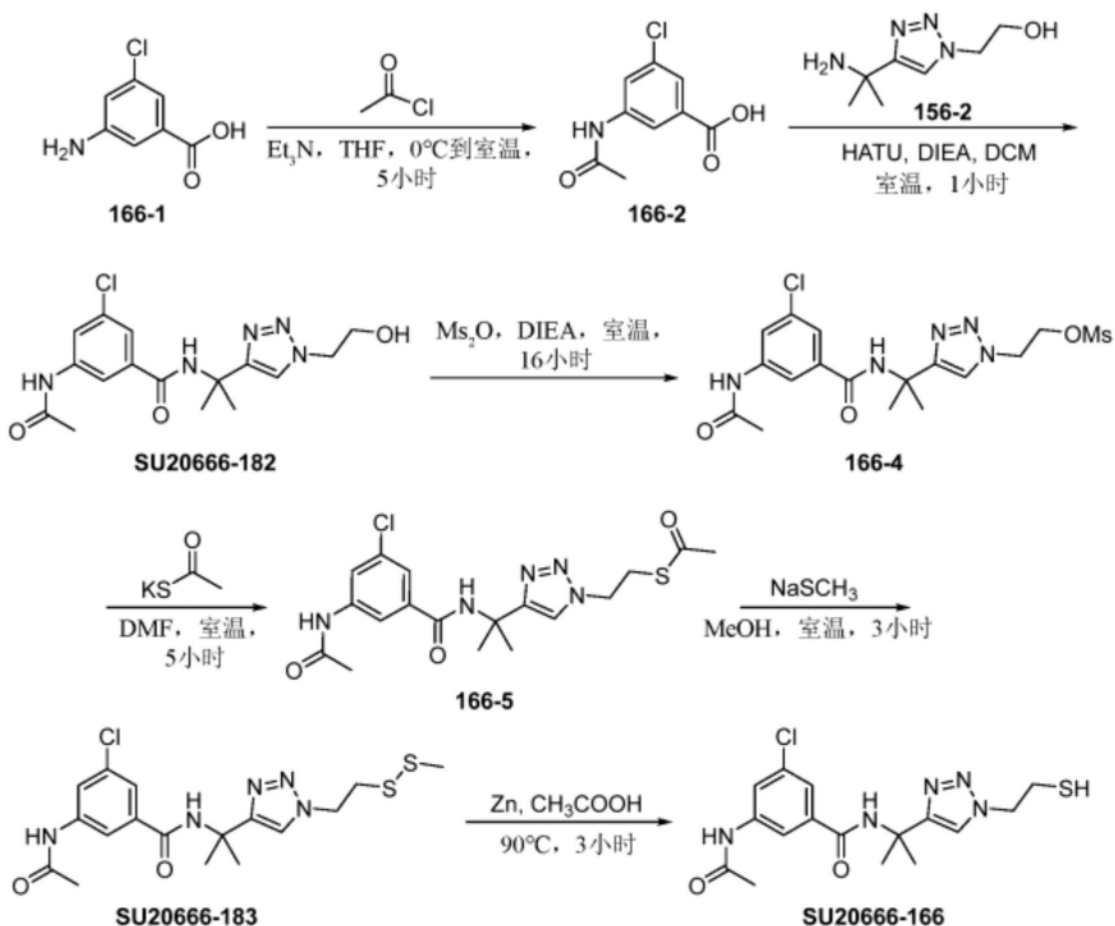
[2435] 名称SU20666-166、SP 166和166都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-182、SP 182和182都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-183、SP 183和183都指具有如下文所示的式的相同化合物。



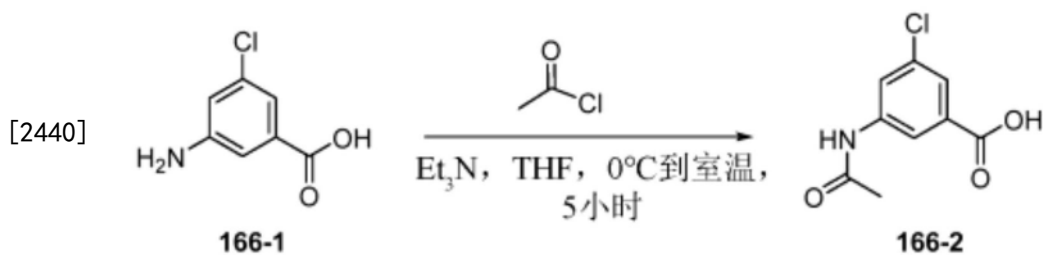
[2436]



[2437] SU20666-166、SU20666-182和SU20666-183的途径

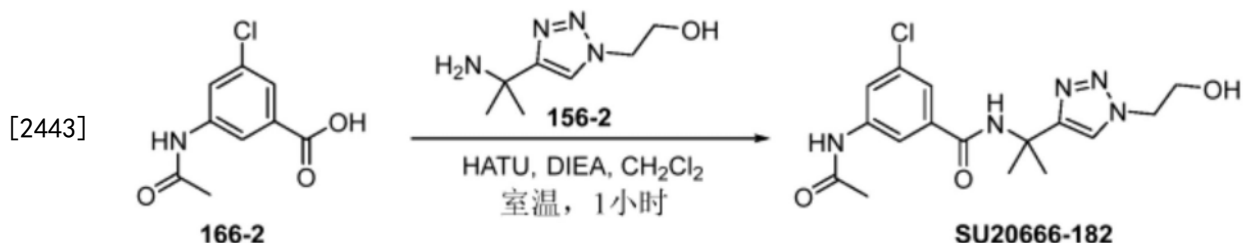


[2439] 3,5-二氟-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(166-2)的合成。



[2441] 在0℃下向化合物3-氨基-5-氯苯甲酸(342.0mg, 2.0mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加Et₃N(606mg, 6.0mmol)和乙酰氯(157.0mg, 2.0mmol)。然后将混合物温热到室温,持续5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将反应溶剂在真空中去除,将粗产物用30mL水溶解,并且添加1N HCl以调节pH=2~3,过滤并将滤饼收集,冷冻干燥以产生呈白色固体的期望产物166-2(410.0mg, 产率:96.2%)。

[2442] 3-乙酰胺基-5-氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-182)的合成。



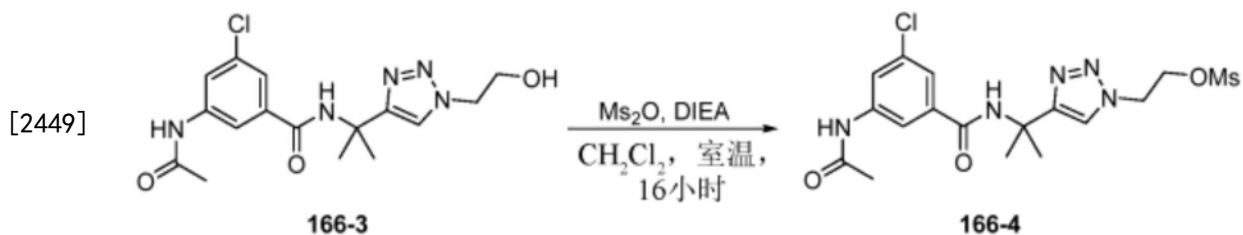
[2444] 向化合物3-乙酰胺基-5-氯苯甲酸(410.0mg, 1.9mmol)于CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中添加HATU(1.1g, 2.9mmol)、DIEA(1.3mL, 7.6mmol)和156-2(325.0mg, 1.9mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物182(500.0mg, 产率:72.0%)。

[2445] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.320分钟;MS计算值:365.0;MS实测值:366.0[M+H]⁺。

[2446] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm×4.6mm×5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,保留时间=6.109分钟。

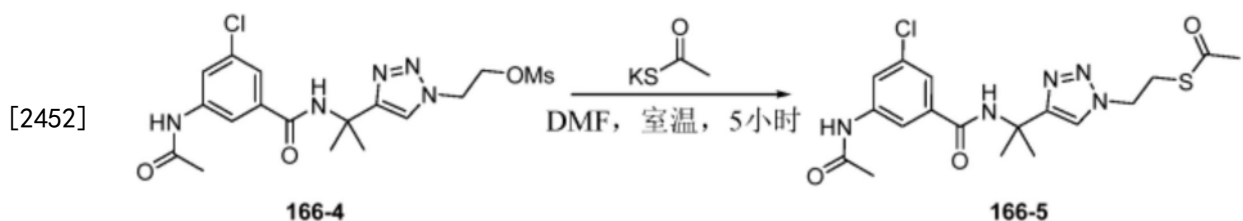
[2447] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.69(6H, s), 2.06(3H, s), 3.75-3.79(2H, m), 4.34(2H, t, J=5.6Hz), 5.02(1H, t, J=5.2Hz), 7.56(1H, t, J=1.6Hz), 7.75(1H, t, J=1.6Hz), 7.87(1H, s), 7.97(1H, t, J=1.6Hz), 10.29(1H, s)。

[2448] 甲磺酸2-(4-(2-(3-乙酰胺基-5-氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(166-4)的合成。



[2450] 向化合物166-3 (300.0mg, 0.8mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加DIEA (212.0mg, 1.6mmol) 和Ms₂O (215.0mg, 1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物166-4 (325.0mg, 产率:89.5%)。

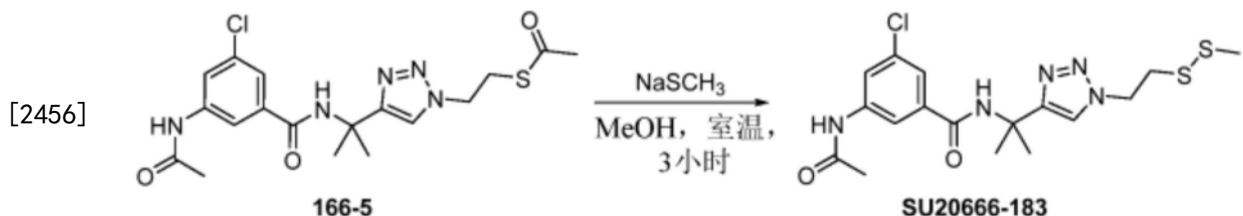
[2451] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3-乙酰胺基-5-氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(166-5)的合成。



[2453] 向化合物166-4 (220.0mg, 0.50mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加硫代乙酸钾 (86.0mg, 0.75mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物166-5 (180.0mg, 产率:85.3%)。

[2454] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] 到95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA]), 纯度:66.22%, 保留时间=0.596分钟;MS计算值:423.0;MS实测值:424.0 [M+H]⁺。

[2455] 3-乙酰胺基-5-氯-N-(2-(1-(2-(甲基二硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-183) 的合成。



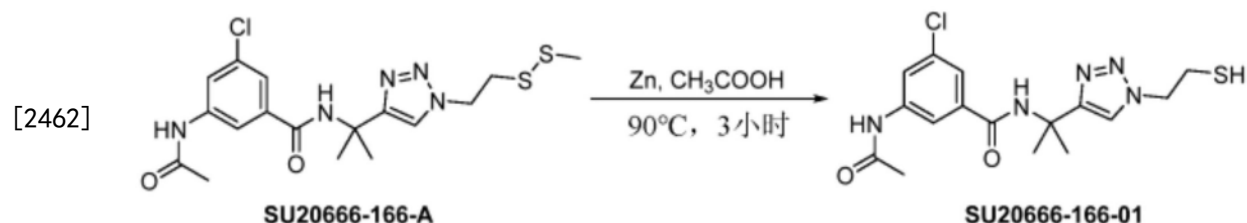
[2457] 向化合物166-5 (180.0mg, 0.43mmol) 于CH₃OH (5mL) 中的溶液中添加硫代甲醇钠 (45.0mg, 0.64mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的产物183 (175.0mg, 产率:95.3%)。

[2458] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.772分钟;MS计算值:372.0;MS实测值:373.0[M+H]⁺。

[2459] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.38%,保留时间=8.912分钟。

[2460] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.24 (2H, t, J=6.8Hz), 4.60 (2H, t, J=6.8Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.51 (1H, s)。

[2461] 3-乙酰胺基-5-氯-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-166)的合成。



[2463] 向化合物166-A (175.0mg, 0.41mmol) 于冰乙酸 (5mL) 中的溶液中添加锌粉 (81.0mg, 1.23mmol)。将混合物在90 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20 $\times$ 3mL) 萃取,将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的产物166 (19.0mg, 产率:10.0%)。

[2464] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.47%,保留时间=1.496分钟;MS计算值:381.0;MS实测值:382.0[M+H]⁺。

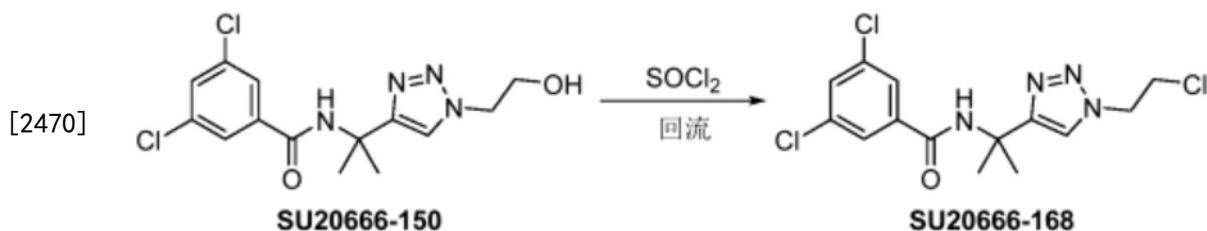
[2465] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0 μ m);柱温:40 $^{\circ}$ C;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:97.41%,保留时间=7.265分钟。

[2466] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.69 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.41 (1H, d, J=6.0Hz), 2.92-2.96 (2H, m), 4.46 (2H, t, J=6.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.96-7.99 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.25 (1H, s)。

[2467] 名称SU20666-168、SP 168和168都指具有下式的相同化合物:



[2469] SU20666-168的途径



[2471] 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-氯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-168)的合成。

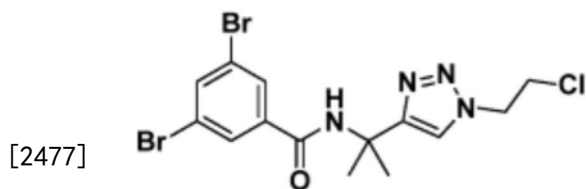
[2472] 向化合物SU20666-150(50mg,0.146mmol)于 SOCl_2 (25ml)中的溶液中。将混合物加热到以回流16小时。将混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-168(18.54mg,产率:35.25%)。

[2473] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到0%[水+0.05% TFA]和100%[CH_3CN +0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.799分钟;MS计算值:360;MS实测值:361.0[M+H] $^{+}$ 。

[2474] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm*4.6mm*5.0 μm);柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1% TFA]和5%[CH_3CN +0.1% TFA]到0%[水+0.1% TFA]和100%[CH_3CN +0.1% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1% TFA]和5%[CH_3CN +0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.37%,保留时间=9.144分钟;MS计算值:360;MS实测值:361.0[M+H] $^{+}$ 。

[2475] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 1.70(6H,s),4.06(2H,t,J=6.0Hz),4.66(2H,t,J=5.6Hz),7.79(1H,t,J=2.0Hz),7.84(2H,d,J=2.0Hz),8.01(1H,s),8.62(1H,s)。

[2476] 名称SU20666-172、SP 172和172都指具有下式的相同化合物:

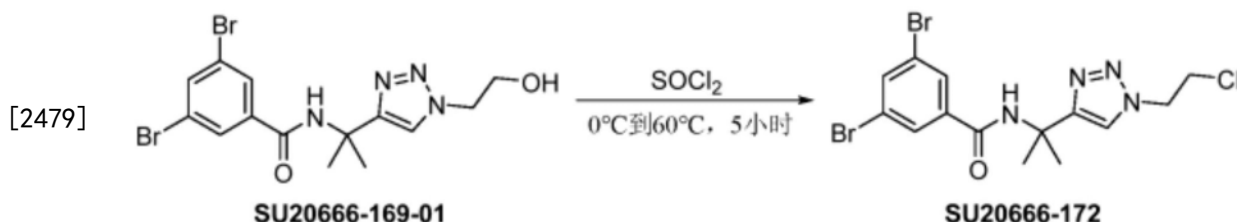


化学式: $C_{14}H_{13}Br_2ClN_4O$

分子量: 450.56

SU20666-172

[2478] SU20666-172的途径



[2480] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-氯乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-172)的合成。

[2481] 在0℃下向化合物169(107.0mg, 0.25mmol)于亚硫酰氯(5mL),然后将混合物温热到60℃,持续5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用20mL水溶解,将水相用 CH_2Cl_2 (20×3mL)萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过DMF溶解粗产物并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物172(37.0mg,产率:33.0%)。

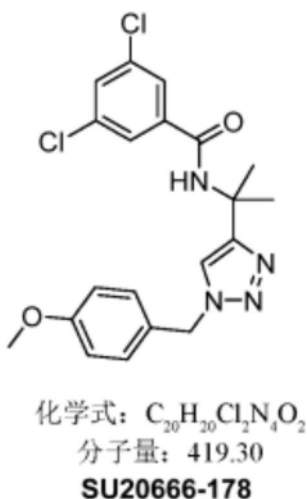
[2482] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3]到5% [水+0.05% NH_4HCO_3]和95% [水+0.05% NH_4HCO_3] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN +0.05% NH_4HCO_3]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:95.32%,保留时间=2.038分钟;MS计算值:448.0;MS实测值:449.0[M+H]⁺。

[2483] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm×4.6mm×5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:94.47%,保留时间=9.430分钟。

[2484] 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ1.70(6H, s), 4.05(2H, t, J=5.6Hz), 4.66(2H, t, J=5.6), 8.00-8.01(4H, m), 8.62(1H, s)。

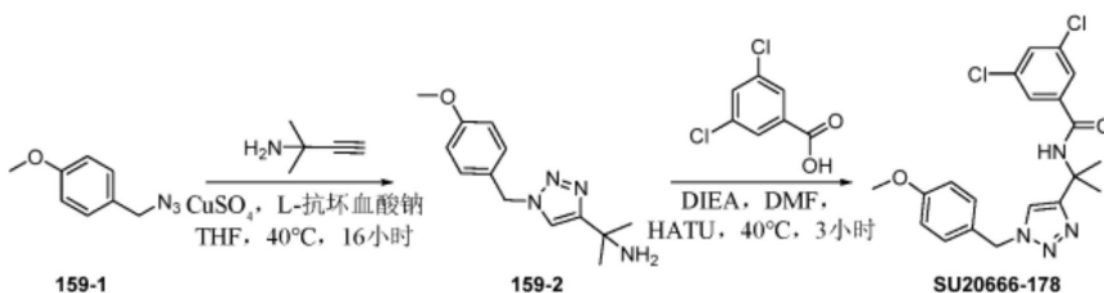
[2485] 名称SU20666-178、SP 178和178都指具有下式的相同化合物:

[2486]



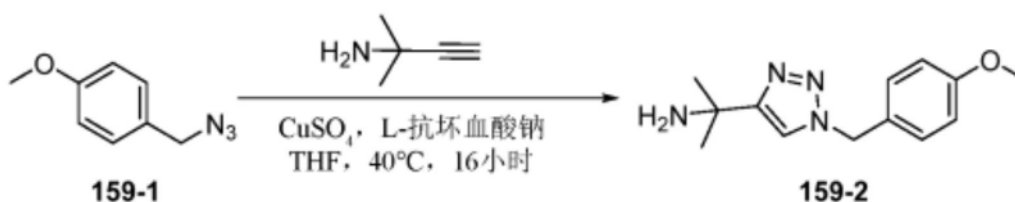
[2487] SU20666-178的途径

[2488]



[2489] 2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺(159-2)的合成。

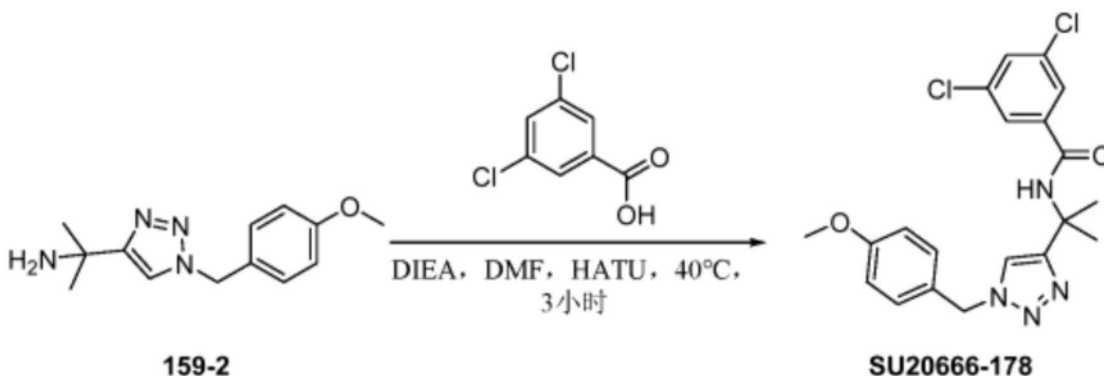
[2490]



[2491] 向化合物159-1 (2.5g, 15.32mmol) 于THF (150ml) 中的溶液中添加五水合硫酸铜 (3.83g, 15.32mmol)、2-甲基丁-3-炔-2-胺 (1.28g, 15.32mmol) 和L-抗坏血酸钠 (3.03g, 15.32mmol)。将混合物加热到40°C, 持续16小时。起始材料消耗(通过LCMS)后, 将混合物在真空下浓缩, 然后添加水 (20mL)。将混合物在真空下冷冻干燥以产生159-2 (10.94g, 粗产物), 将粗产物在无需进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2492] 3,5-二氯-N-(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-178) 的合成。

[2493]



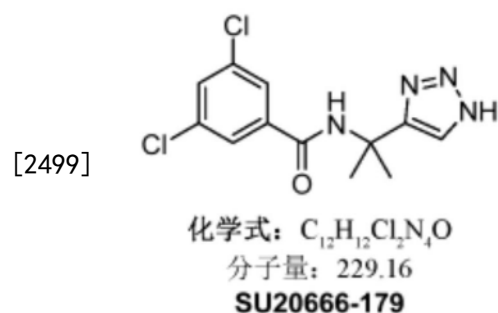
[2494] 向化合物159-2 (10.94g, 15.32mmol) 于DMF (250mL) 中的溶液中添加DIEA (2.58g, 19.92mmol)、HATU (11.65g, 30.64mmol) 和3,5-二氯苯甲酸 (2.93g, 15.32mmol)。将混合物在40℃下搅拌3小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 添加水, 将混合物通过DCM萃取。将组合有机相在真空下浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的SU20666-178 (3.5g, 产率: 53.85%)。

[2495] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100%, 保留时间=1.913分钟; MS计算值: 418; MS实测值: 419.0 [M+H]⁺。

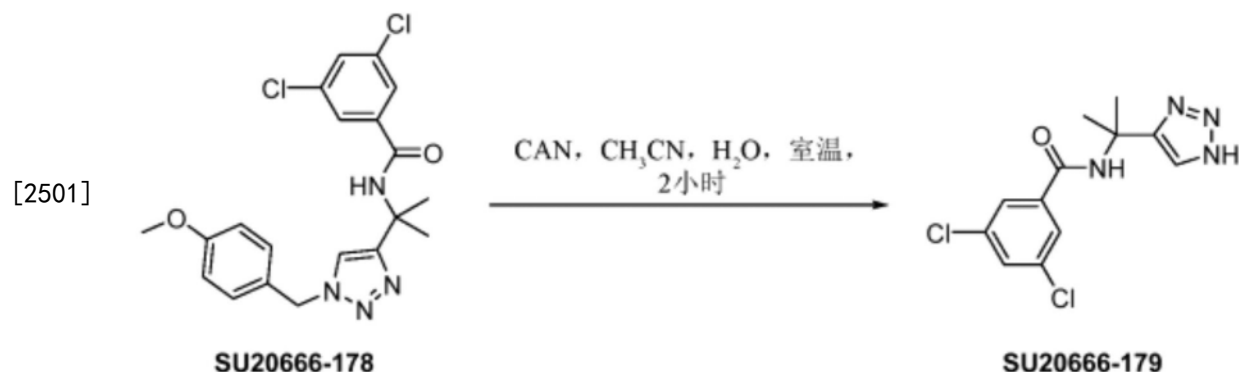
[2496] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 100%, 保留时间=9.826分钟; MS计算值: 418; MS实测值: 419.0 [M+H]⁺。

[2497] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.67 (6H, s), 3.73 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, t, J=1.6Hz), 7.82 (2H, d, J=2.0Hz), 7.96 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[2498] 名称SU20666-179、SP 179和179都指具有下式的相同化合物:



[2500] SU20666-179的途径



[2502] 3,5-二氯-N-(2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SU20666-179) 的合成。

[2503] 向化合物SU20666-178-01 (3.0g, 7.15mmol) 于乙腈 (300ml) 和H₂O (100ml) 中的溶

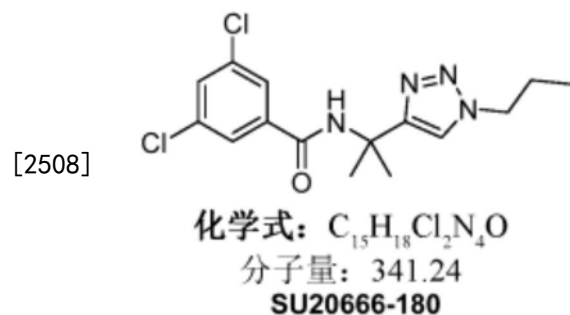
液中添加CAN(43.12g, 7.86mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC纯化以产生呈黄色固体的SU20666-179(1.83g, 产率: 85.5%)。

[2504] LCMS(安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.25%, 保留时间=1.716分钟; MS计算值: 298; MS实测值: 299.0[M+H] $^{+}$ 。

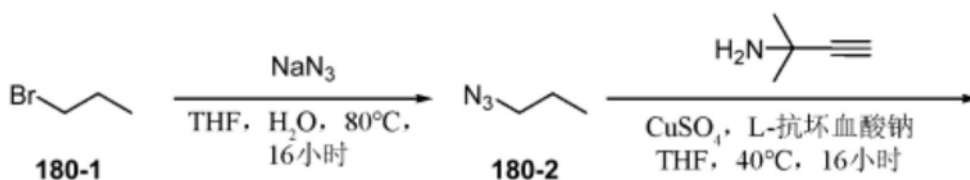
[2505] HPLC(安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.26%, 保留时间=8.312分钟; MS计算值: 298; MS实测值: 299.0[M+H] $^{+}$ 。

[2506] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.69(6H, s), 7.58-7.68(1H, m), 7.79(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.62(1H, s)。

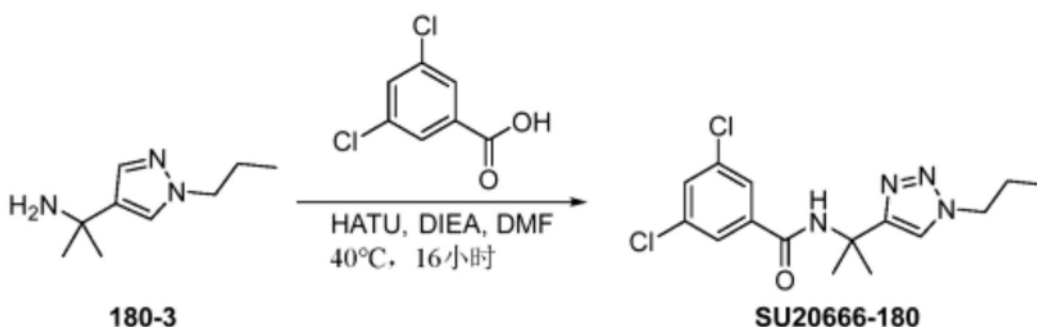
[2507] 名称SU20666-180、SP 180和180都指具有下式的相同化合物:



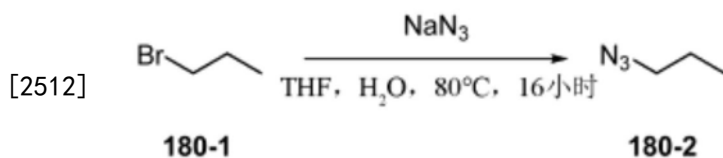
[2509] SU20666-168的途径



[2510]

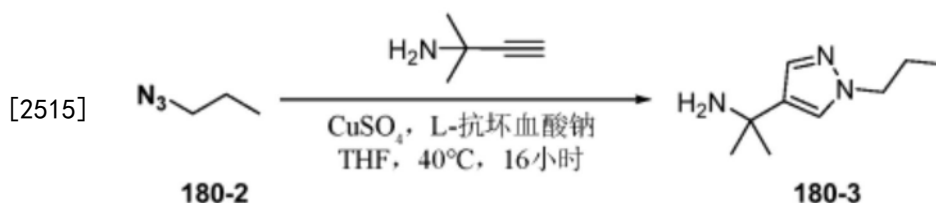


[2511] 1-叠氮基丙(180-2)的合成。



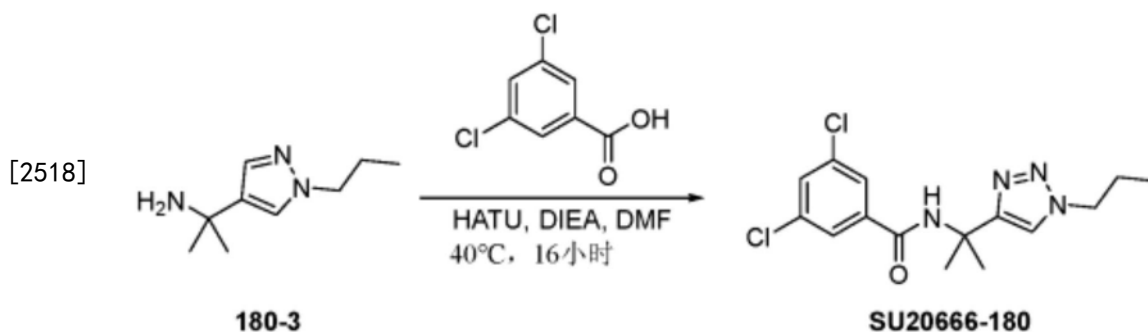
[2513] 向化合物180-1 (200mg, 1.63mmol) 于THF (10ml) 和H₂O (10ml) 中的溶液中添加NaN₃ (126.84mg, 1.95mmol)。将混合物加热到80°C, 持续16小时。将混合物在真空下浓缩, 并且用DCM萃取三次。将组合有机相在真空下浓缩以产生呈白色固体的180-2 (100mg, 产率: 72%)。

[2514] 2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基) 丙-2-胺 (180-3) 的合成。



[2516] 向化合物180-2 (100mg, 1.18mmol) 于THF (50ml) 中的溶液中添加五水合硫酸铜 (22.7mg, 1.29mmol)、2-甲基丁-3-炔-2-胺 (107.5mg, 1.29mmol) 和L-抗坏血酸钠 (256mg, 1.29mmol)。将混合物加热到40°C, 持续16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物在真空下浓缩, 并且添加水 (20mL)。将混合物在真空下冷冻干燥以产生180-3 (450mg, 粗产物), 将粗产物在无需进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2517] 3,5-二氯-N-(2-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 丙-2-基) 苯甲酰胺 (SU20666-180) 的合成。



[2519] 向化合物180-3 (450mg (粗产物), 1.18mmol) 于DMF (25mL) 中的溶液中添加DIEA (305mg, 2.36mmol)、HATU (538.4mg, 1.42mmol) 和3,5-二氯苯甲酸 (225.4mg, 1.178mmol)。将混合物在40°C下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后。然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-180 (20mg, 产率: 5%)。

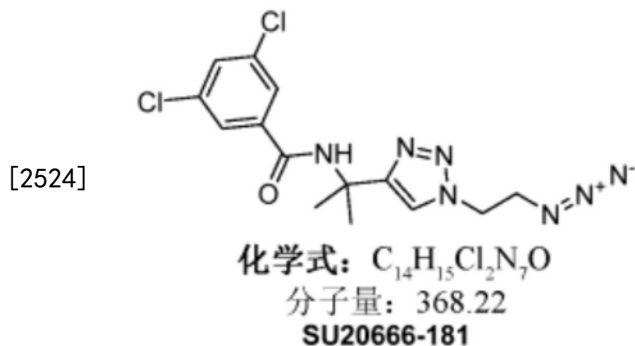
[2520] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40°C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 99.67%, 保留时间=2.138分钟; MS计算值: 340; MS实测值: 341.2 [M+H]⁺。

[2521] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40°C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.1% TFA] 和5% [CH₃CN+0.1% TFA] 到0% [水+0.1% TFA] 和100% [CH₃CN+0.1% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟

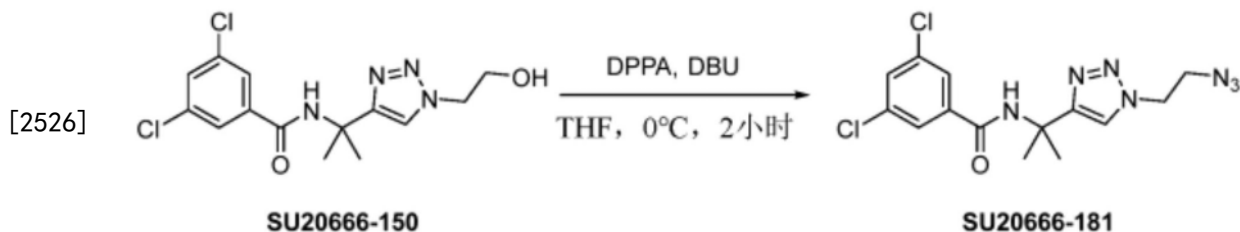
内变为95% [水+0.1% TFA]和5% [CH₃CN+0.1% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.96%,保留时间=9.320分钟;MS计算值:340;MS实测值:341.2[M+H]⁺。

[2522] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 (3H, t, J=7.6Hz), 1.69 (6H, s), 1.76-1.85 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=6.4Hz), 7.78 (1H, t, J=2.0Hz), 7.84 (2H, d, J=1.6Hz), 7.93 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[2523] 名称SU20666-181、SP 181和181都指具有下式的相同化合物:



[2525] SU20666-181的途径



[2527] N-(2-(1-(2-叠氮基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺(SU20666-181)的合成。

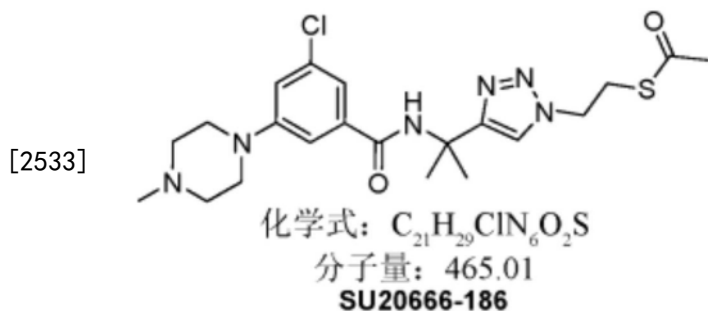
[2528] 向化合物150-01 (1.0g, 2.91mmol) 于THF (30ml) 中的溶液中添加DPPA (1.04g, 3.79mmol) 和DBU (577mg, 3.79mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,然后添加水,将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化以产生呈白色固体的期望产物SU20666-181 (600mg, 产率:56%)。

[2529] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100%,保留时间=1.935分钟;MS计算值:367;MS实测值:368.2[M+H]⁺。

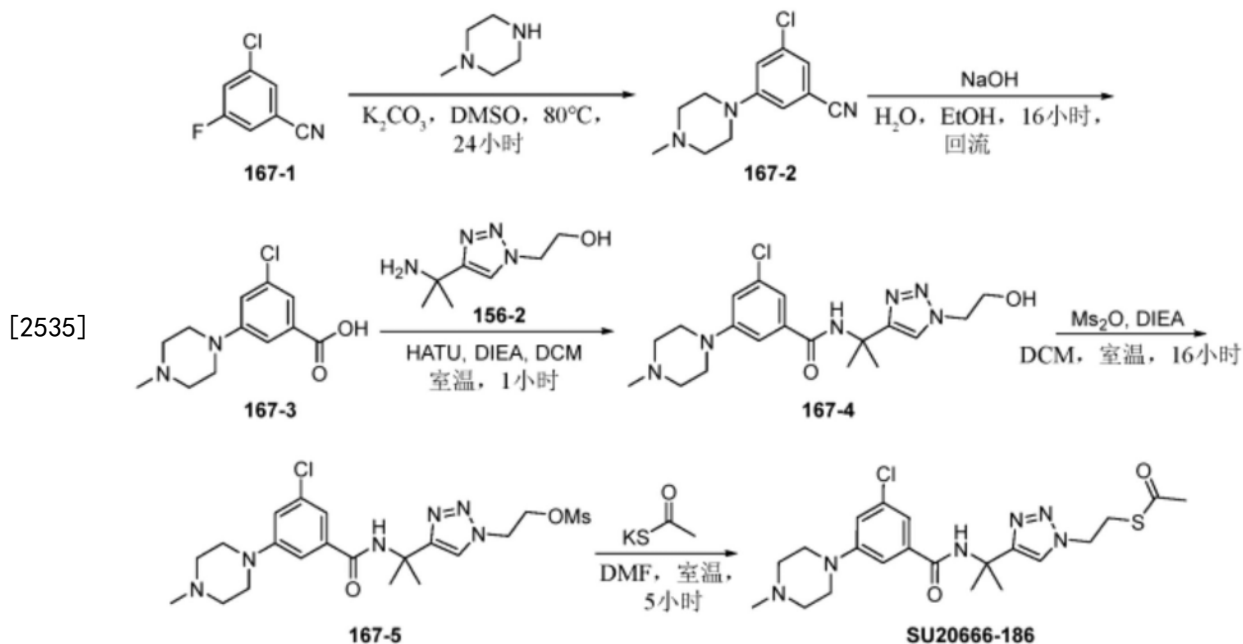
[2530] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100%,保留时间=9.256分钟;MS计算值:367;MS实测值:368.2[M+H]⁺。

[2531] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 3.80 (2H, t, J=6.0Hz), 4.5 (2H, t, J=5.6Hz), 7.78 (1H, t, J=2.0Hz), 7.84 (2H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.62 (1H, s)

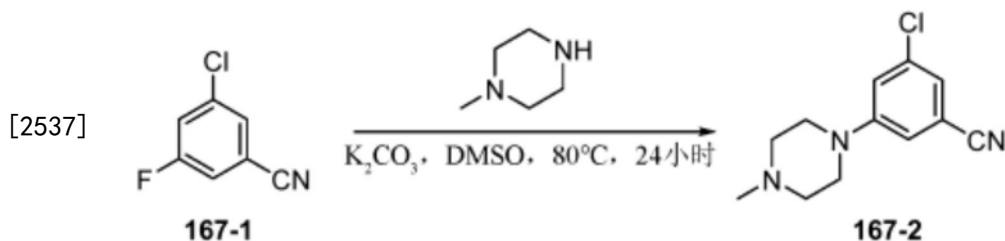
[2532] 名称SU20666-186、SP 186和186都指具有下式的相同化合物:



[2534] SU20666-186的途径

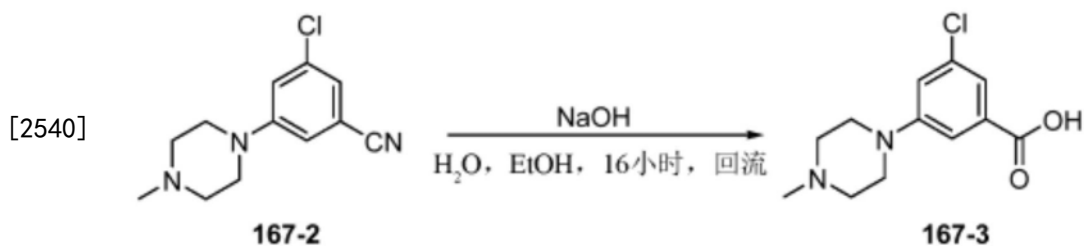


[2536] 3-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(167-2)的合成。



[2538] 向化合物167-1 (623.0mg, 4.0mmol) 于DMSO (10mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.1g, 8.0mmol) 和1-甲基哌嗪 (601.0mg, 6.0mmol)。将混合物温热到 $80^\circ C$, 持续24小时。起始材料消耗(通过LCMS)后, 将反应溶剂用100mL水淬灭并且用EtOAc ($30 \times 3mL$) 萃取, 将有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 将有机层收集并且经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 将粗产物在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一步骤, 获得呈白色固体的粗产物167-2 (910.0mg, 产率: 96.8%)。

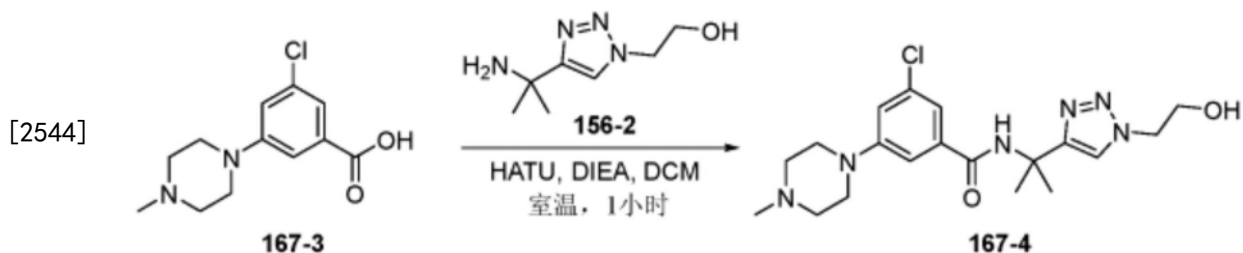
[2539] 3-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(167-3)的合成。



[2541] 向化合物167-2 (910.0mg, 3.9mmol) 于95% EtOH (15mL) 中的溶液中添加NaOH (165.0mg, 11.6mmol)。将混合物回流16小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将溶剂在真空中去除,将粗产物用30mL水溶解,并且添加1N HCl水溶液以调节PH=2-3,将水相用CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1 (30×5mL) 萃取,合并有机层并且经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,将粗产物在无需进行进一步纯化的情况下直接用于下一步骤,获得呈白色固体的粗产物167-3 (800.0mg, 产率:81.3%)。

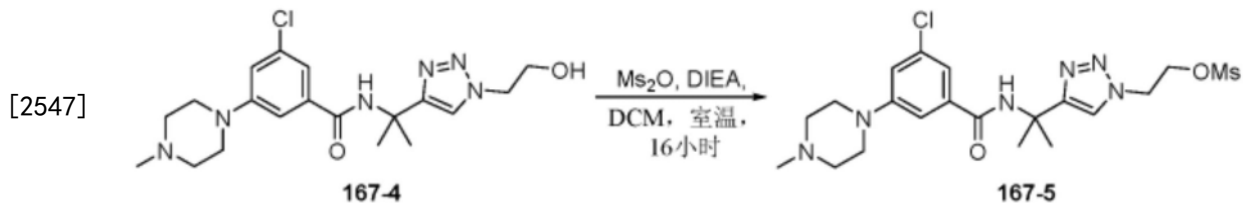
[2542] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA] (0.8分钟内),然后在此条件下持续0.4分钟,最终在0.01分钟内变为0% [水+0.05% TFA]和100% [CH₃CN+0.05% TFA]到95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA],纯度:100.00%,保留时间=0.443分钟;MS计算值:254.0;MS实测值:255.2 [M+H]⁺。

[2543] 3-氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺 (167-4) 的合成。



[2545] 向化合物167-3 (508.0mg, 2.0mmol) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液中添加HATU (1.2g, 6.0mmol)、DIEA (1.3mL, 8.0mmol) 和156-2 (340.0mg, 2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂:CH₃OH (30×4mL) 萃取,合并有机层并且经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物167-4 (500.0mg, 产率:61.6%)。

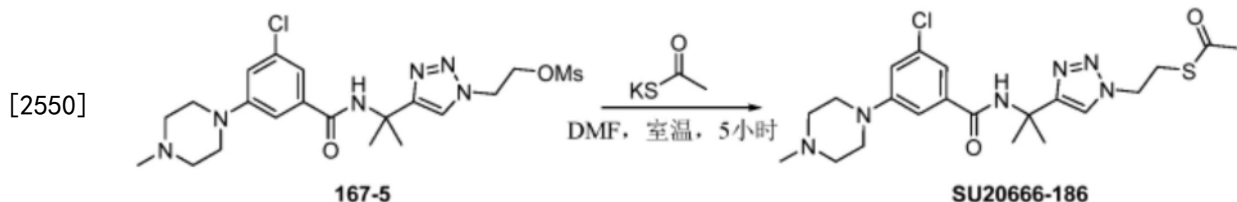
[2546] 4-甲基苯磺酸2-(4-(2-(3-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (167-5) 的合成。



[2548] 向化合物167-4 (812.0mg, 2.0mmol) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液中添加DIEA (517.0mg, 4.0mmol) 和Ms₂O (523.0mg, 3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结

束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物167-5 (850.0mg,产率:87.8%)。

[2549] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-186)的合成。



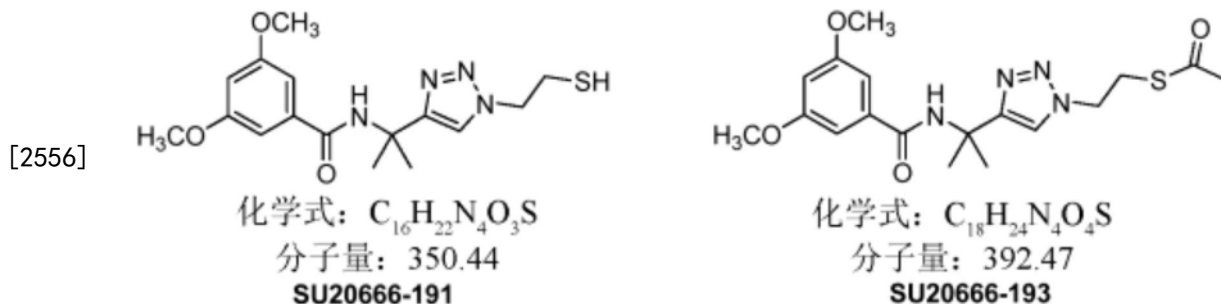
[2551] 向化合物167-5 (968.0mg, 2.0mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加硫代乙酸钾 (343.0mg, 3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc (30×4mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC和制备型TLC纯化粗产物以产生呈黄色固体的期望产物186 (510.0mg,产率:55.0%)。

[2552] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.62%,保留时间=1.714分钟;MS计算值:464.0;MS实测值:465.2 [M+H]⁺。

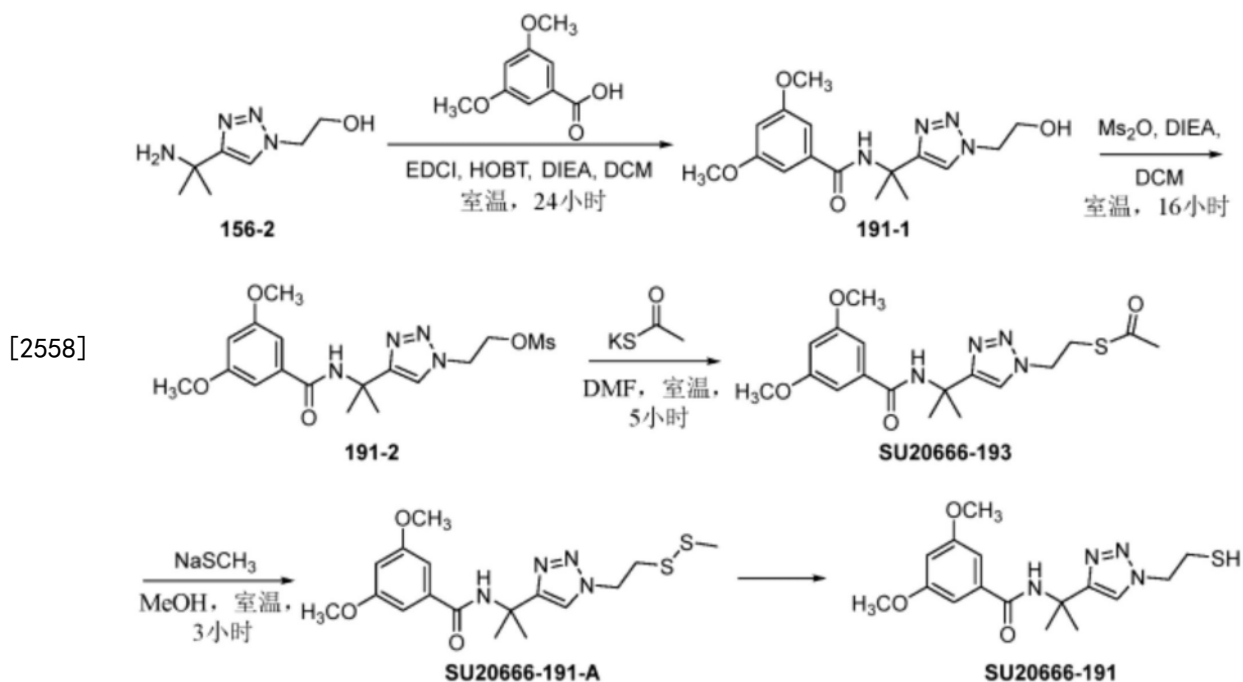
[2553] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm×4.6mm×5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续5分钟),纯度:96.62%,保留时间=8.258分钟。

[2554] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.80 (6H, s), 2.31 (6H, d, J=2.4Hz), 2.52 (4H, t, J=4.4Hz), 3.21 (4H, t, J=4.8Hz), 3.30 (2H, t, J=6.8Hz), 4.44 (2H, t, J=6.8Hz), 6.78 (1H, s), 6.88 (1H, t, J=2.0Hz), 7.01 (1H, t, J=1.2Hz), 7.15 (1H, t, J=2.0Hz), 7.53 (1H, s)。

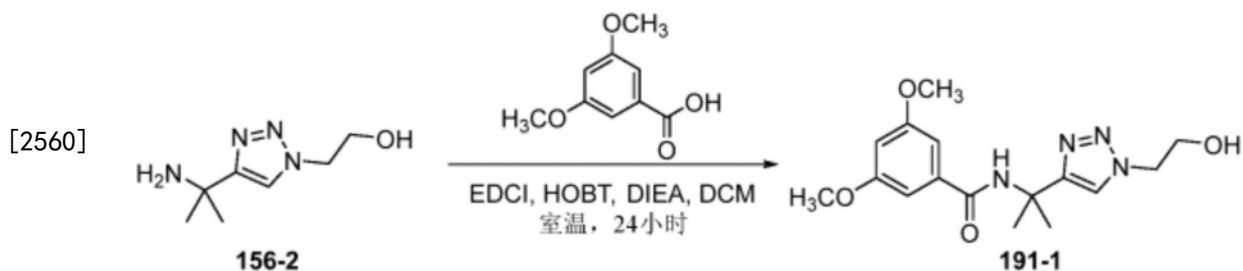
[2555] 名称SU20666-191、SP 191和191都指具有如下文所示的式的相同化合物。名称SU20666-193、SP 193和193都指具有如下文所示的式的相同化合物。



[2557] SU20666-191和SU20666-193的途径

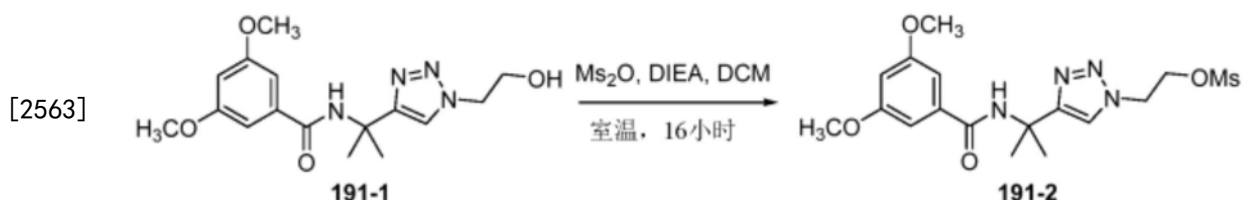


[2559] N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (191-1) 的合成。



[2561] 向化合物3,5-二甲氧基苯甲酸(365.0mg, 2.0mmol)于 CH_2Cl_2 (25mL) 中的溶液中添加EDCI (460.0mg, 2.4mmol)、HOBT (325.0mg, 2.4mmol)、DIEA (517.0mg, 4.0mmol), 将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后将156-2 (340.0mg, 2.0mmol) 溶解于5mL CH_2Cl_2 中以添加到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌24小时。起始材料消耗(通过LCMS)后, 将混合物用30mL水淬灭并且用 CH_2Cl_2 (30×3mL) 萃取, 将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物191-1 (453.0mg, 产率: 67.8%)。

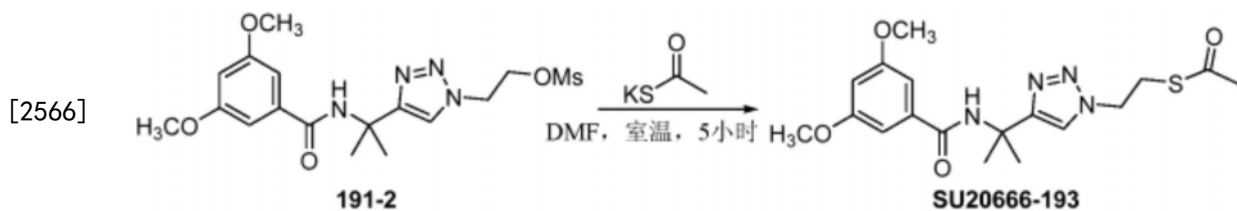
[2562] 甲磺酸2-(4-(2-(3,5-二甲氧基苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (191-2) 的合成。



[2564] 向化合物191-1 (400.0mg, 1.2mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中添加DIEA (310.0mg, 2.4mmol) 和 Ms_2O (314.0mg, 1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束(通过LCMS)后, 将混合物用30mL水淬灭并且用 CH_2Cl_2 (30×3mL) 萃取, 将有机层合并并经

无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物191-2(480.0mg,产率:97.0%)。

[2565] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二甲氧基苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-193)的合成。



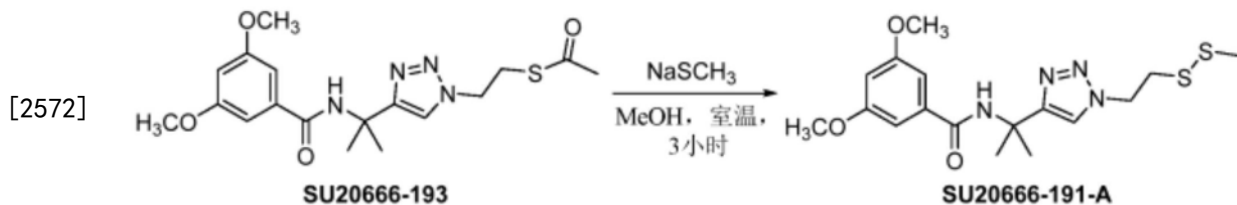
[2567] 向化合物191-2(555.0mg,1.4mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加硫代乙酸钾(231.0mg,2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc(30×3mL)萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物193(398.0mg,产率:75.0%)。

[2568] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5 μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:93.48%,保留时间=1.625分钟;MS计算值:392.0;MS实测值:393.0[M+H]⁺。

[2569] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm×4.6mm×5.0 μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:95.44%,保留时间=7.486分钟。

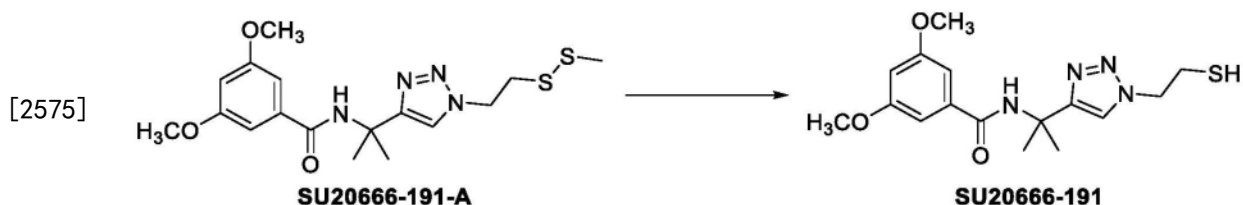
[2570] ¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.81(6H,s),3.29(2H,t,J=6.8Hz),3.74(6H,s),4.43(2H,t,J=6.8Hz),6.49(1H,t,J=2.4Hz),6.81(3H,t,J=2.8Hz),7.54(1H,s)。

[2571] 3,5-二甲氧基-N-(2-(1-(2-(甲基二硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-191-A)的合成。



[2573] 向化合物193(286.0mg,0.73mmol)于 CH_3OH (10mL)中的溶液中添加硫代甲醇钠(77.0mg,1.09mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用20mL水淬灭并且用 CH_2Cl_2 (20×3mL)萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈白色固体的产物191-A(150.0mg,产率:51.9%)。

[2574] N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺(SU20666-191)的合成。



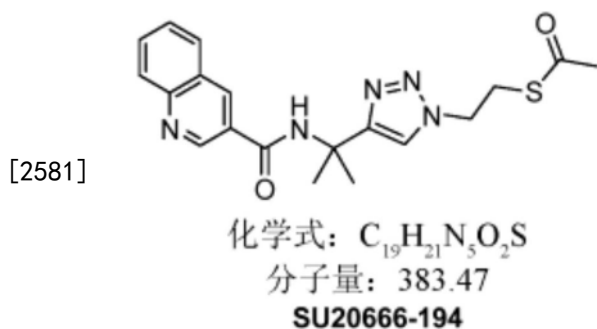
[2576] 向化合物191-A (150.0mg, 0.38mmol) 于冰乙酸 (5mL) 中的溶液中添加锌粉 (75.0mg, 1.14mmol)。将混合物在90℃下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将溶剂在真空中去除, 将粗产物用20mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (20×3mL) 萃取, 将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的产物191 (33.0mg, 产率: 24.8%)。

[2577] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 98.74%, 保留时间=1.579分钟; MS计算值: 350.0; MS实测值: 351.0 [M+H]⁺。

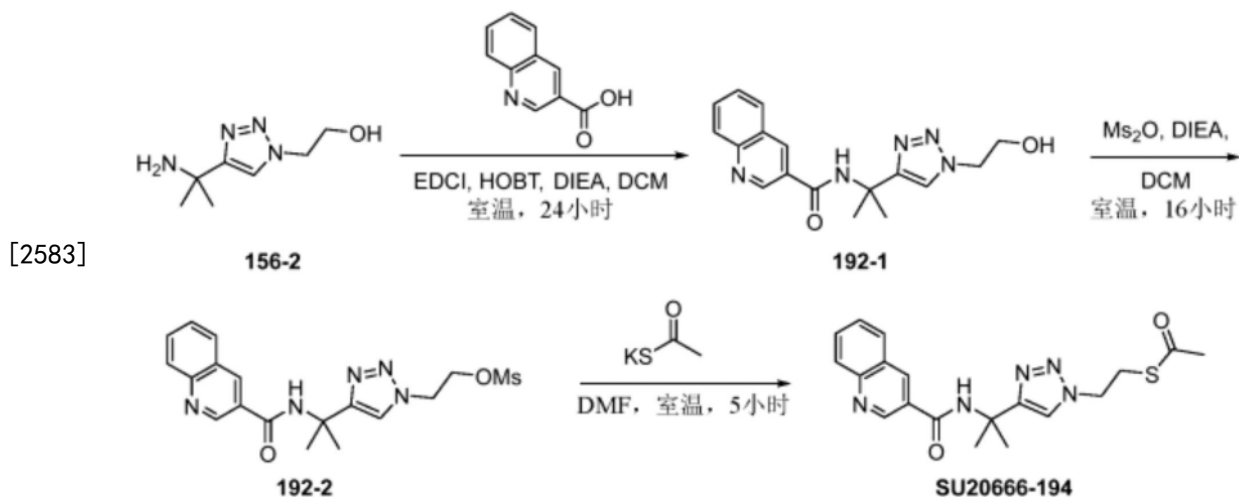
[2578] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 95.08%, 保留时间=7.265分钟。

[2579] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (6H, s), 2.50 (1H, t, J=1.6Hz), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (6H, d, J=3.2Hz), 4.46 (2H, t, J=6.8Hz), 6.63 (1H, t, J=2.0Hz), 6.96 (2H, d, J=2.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.29 (1H, s)。

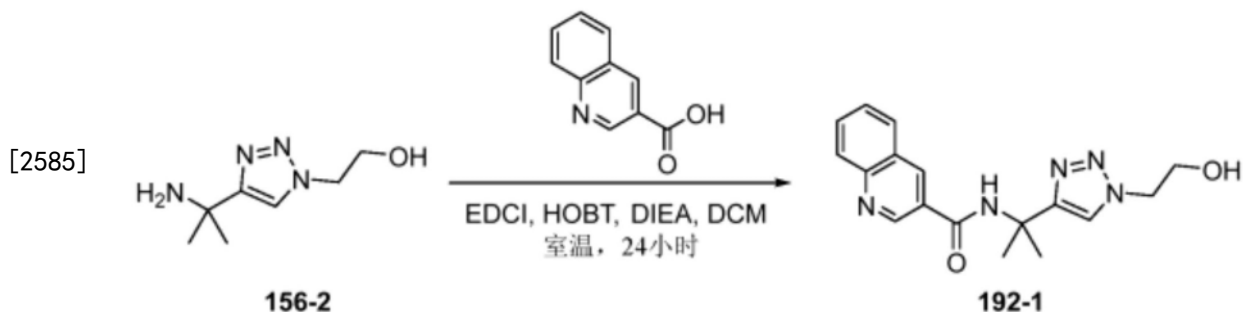
[2580] 名称SU20666-194、SP 194和194都指具有下式的相同化合物:



[2582] SU20666-194的途径

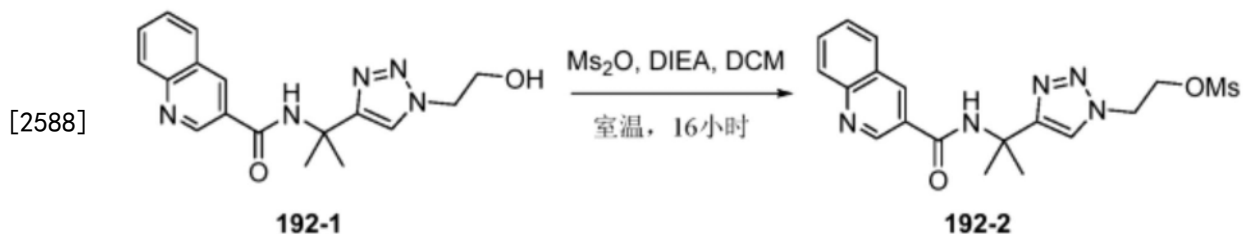


[2584] N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)喹啉-3-甲酰胺(192-1)的合成。



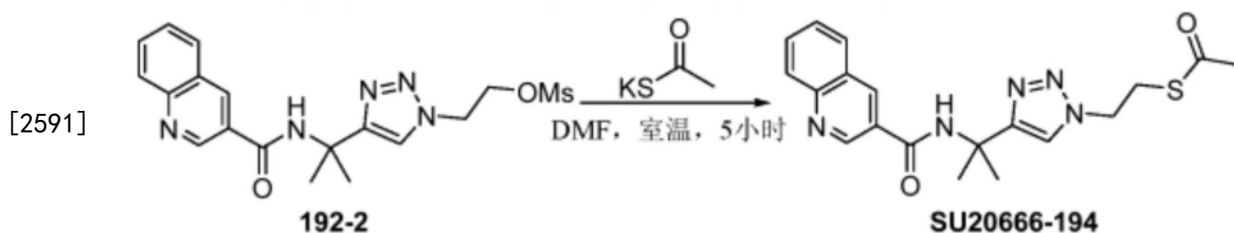
[2586] 向化合物喹啉-3-羧酸(346.0mg, 2.0mmol)于CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中添加EDCI(460.0mg, 2.4mmol)、HOBT(325.0mg, 2.4mmol)、DIEA(517.0mg, 4.0mmol),将混合物在室温下搅拌10分钟,然后将156-2(340.0mg, 2.0mmol)溶解于5mL CH₂Cl₂中以添加到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌24小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂:CH₃OH(30×5mL)萃取,合并有机层并且经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物192-1(446.0mg, 产率: 68.6%)。

[2587] 甲磺酸2-(4-(2-(喹啉-3-甲酰氨基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(192-2)的合成。



[2589] 向化合物192-1 (390.0mg, 1.2mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加DIEA (310.0mg, 2.4mmol) 和Ms₂O (314.0mg, 1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。在反应结束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物192-2 (475.0mg, 产率:98.1%)。

[2590] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(喹啉-3-甲酰氨基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-194)的合成。



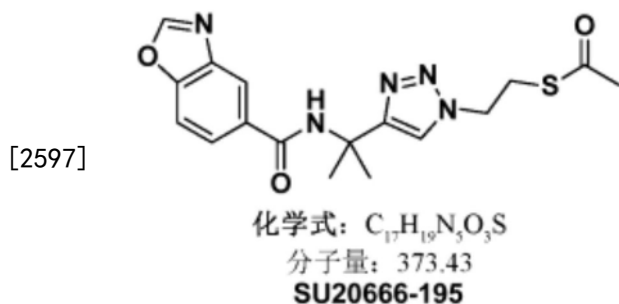
[2592] 向化合物192-2 (490.0mg, 1.2mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加硫代乙酸钾 (209.0mg, 1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭并且用EtOAc (30×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过再结晶石油醚/乙酸乙酯纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物194 (350.0mg, 产率:76.1%)。

[2593] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:100.00%,保留时间=1.387分钟;MS计算值:383.0;MS实测值:384.0[M+H]⁺。

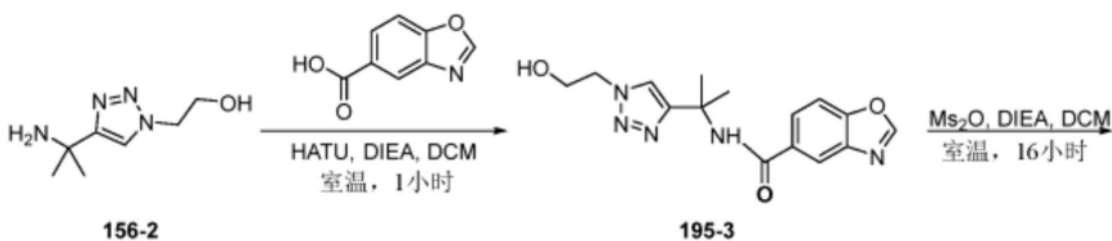
[2594] HPLC (安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS (150mm×4.6mm×5.0μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]到5% [水+0.05% TFA]和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA]和5% [CH₃CN+0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,保留时间=5.764分钟。

[2595] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.88 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.32 (2H, t, J=6.8Hz), 4.47 (2H, t, J=6.8Hz), 7.17 (1H, s), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72-7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 9.23 (1H, d, J=2.0Hz)。

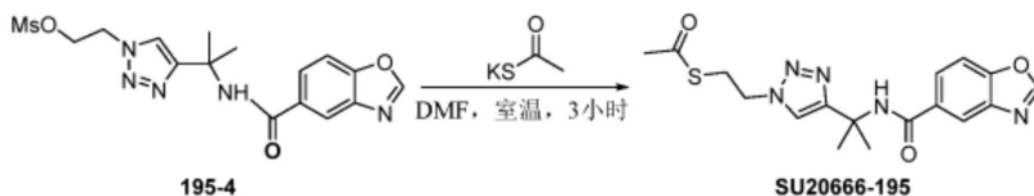
[2596] 名称SU20666-195、SP 195和195都指具有下式的相同化合物:



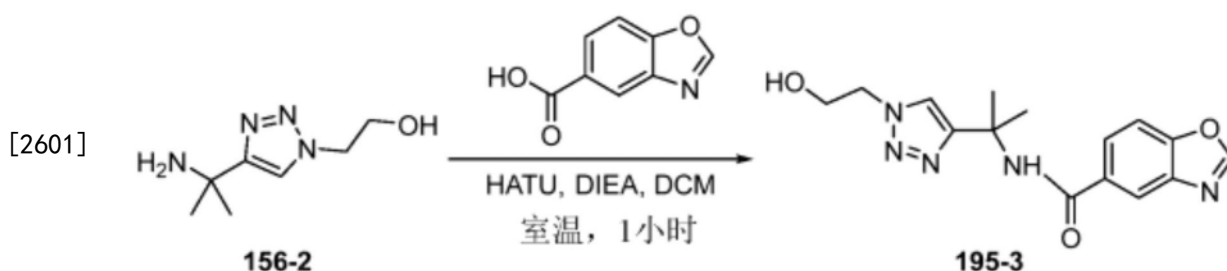
[2598] SU20666-195的途径



[2599]

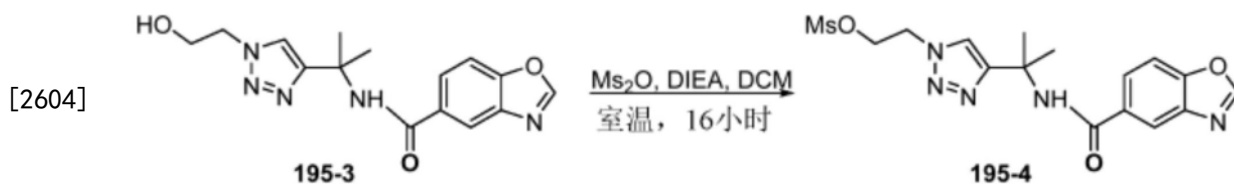


[2600] N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺 (195-3) 的合成。



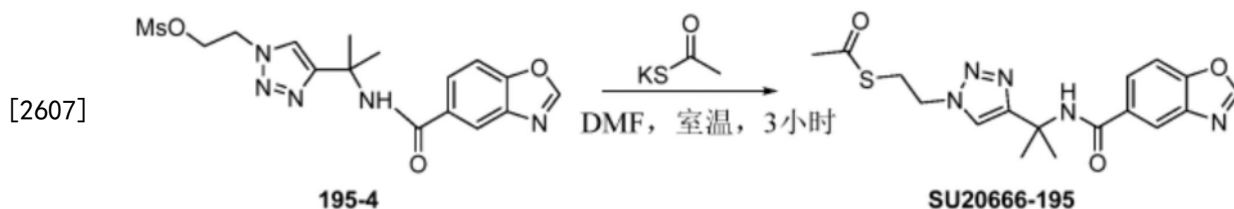
[2602] 向化合物156-2 (200mg, 1.18mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加DIEA (303.72mg, 2.36mmol)、HATU (583.28mg, 1.54mmol) 和苯并[d]噁唑-5-羧酸 (192.5mg, 1.18mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型TLC纯化以产生呈棕色固体的期望产物195-3 (250mg, 产率: 67%)。

[2603] 甲磺酸2-(4-(2-(苯并[d]噁唑-5-甲酰氨基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (195-4) 的合成。



[2605] 向化合物195-3 (250mg, 0.793mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加DIEA (303.72mg, 2.36mmol) 和Ms₂O (179.58mg, 1.03mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型TLC纯化以产生呈棕色固体的期望产物195-4 (224mg, 产率: 67%)。

[2606] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(苯并[d]噁唑-5-甲酰氨基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (SU20666-195) 的合成



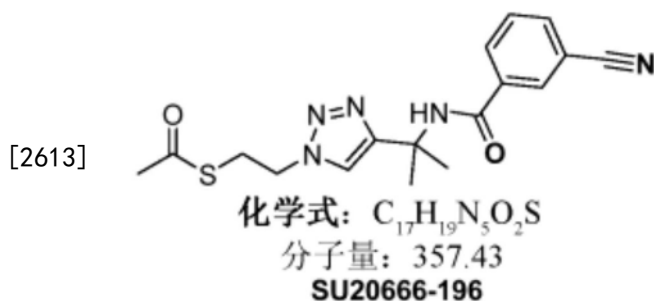
[2608] 向化合物195-4 (224mg, 0.57mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加硫代乙酸钾 (65.03mg, 0.57mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 通过制备型TLC纯化混合物以产生呈棕色固体的SU20666-195 (50mg, 产率: 23.5%)。

[2609] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 95.21%, 保留时间=1.432分钟; MS计算值: 373; MS实测值: 374.2 [M+H] $^{+}$ 。

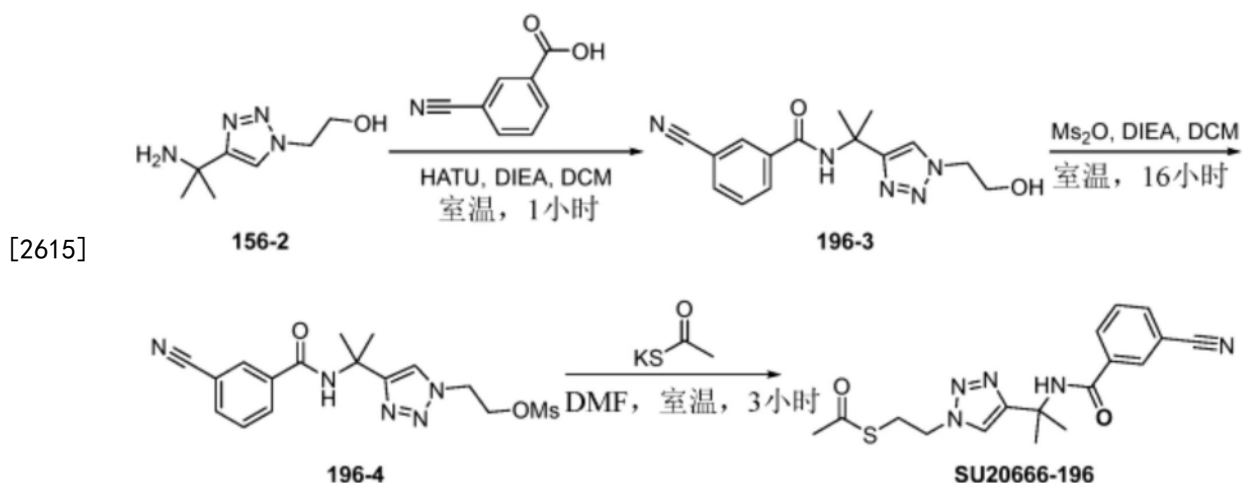
[2610] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 96.35%, 保留时间=7.081分钟; MS计算值: 373; MS实测值: 374.2 [M+H] $^{+}$ 。

[2611] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.48 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.85 (1H, s)。

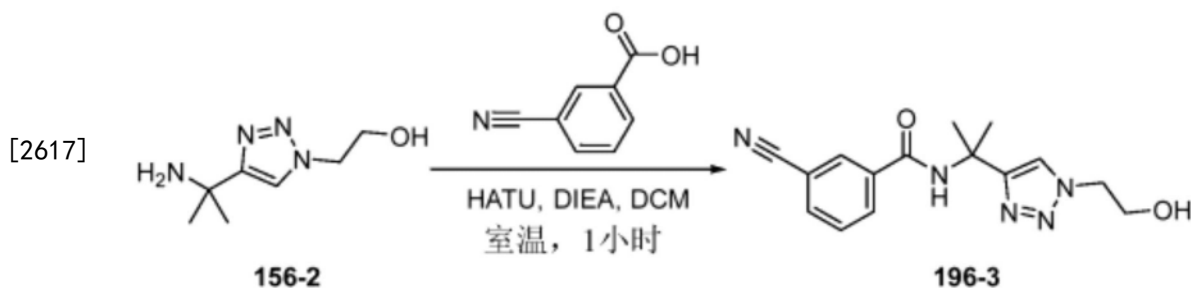
[2612] 名称SU20666-196、SP 196和196都指具有下式的相同化合物:



[2614] SU20666-196的途径

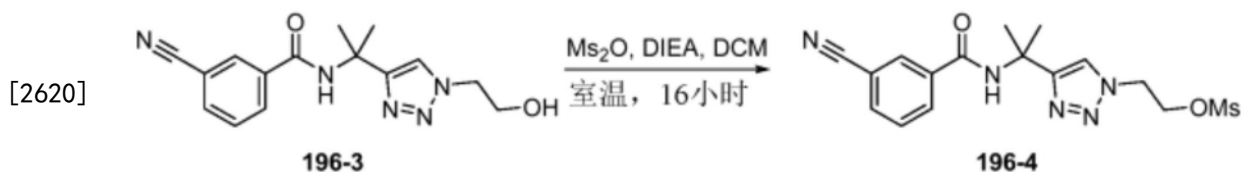


[2616] 3-氰基-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (196-3) 的合成。



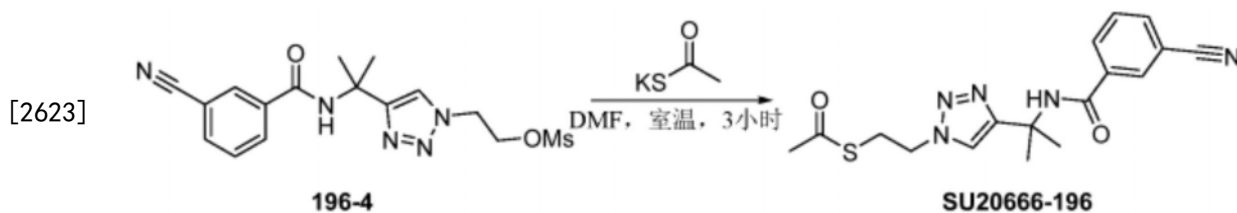
[2618] 向化合物156-2 (200mg, 1.18mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加DIEA (303.72mg, 2.36mmol)、HATU (583.28mg, 1.54mmol) 和3-氰基苯甲酸 (173.7mg, 1.18mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型TLC纯化以产生呈棕色固体的期望产物196-3 (170mg, 产率: 48%)。

[2619] 甲磺酸2-(4-(2-(3-氰基苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (196-4) 的合成。



[2621] 向化合物196-3 (170mg, 0.568mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加DIEA (303.72mg, 2.36mmol) 和Ms₂O (128.62mg, 0.739mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 然后添加水, 将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备型TLC纯化以产生呈棕色固体的期望产物196-4 (150mg, 产率: 70%)。

[2622] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3-氰基苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (SU20666-196) 的合成



[2624] 向化合物196-4 (150mg, 0.397mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加硫代乙酸钠 (50mg, 0.437mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 通过制备型TLC纯化混合物以产生呈棕色油的SU20666-196 (50mg, 产率: 35%)。

[2625] LCMS (安捷伦LCMS1200-6120; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 97.64%, 保留时间=1.780分钟; MS计算值: 357; MS实测值: 358.2 [M+H] $^{+}$ 。

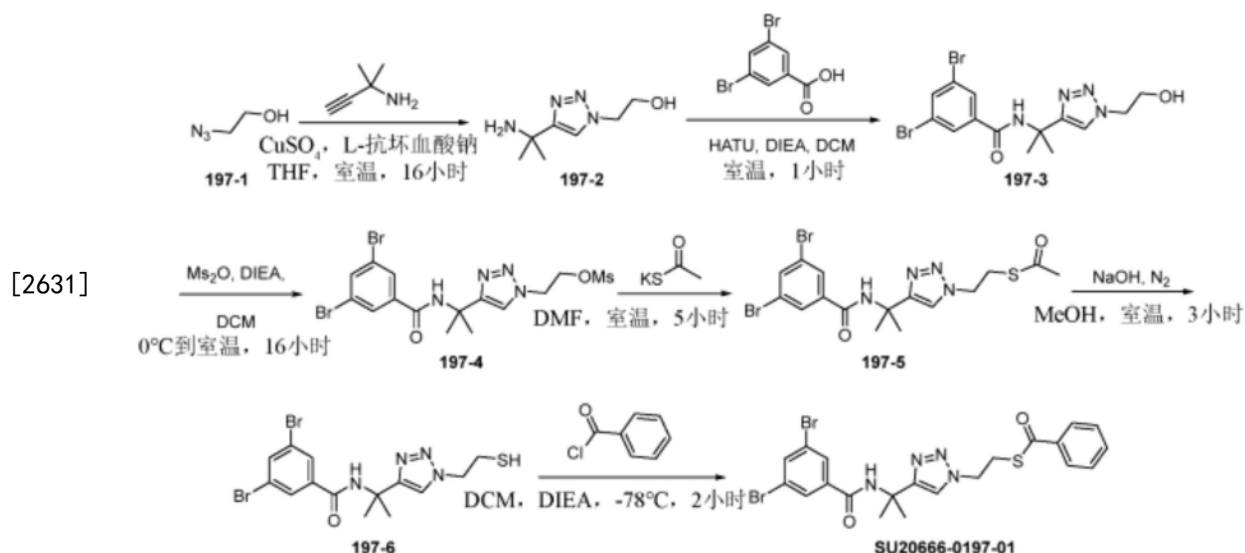
[2626] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: 沃特世X型桥C18 (150mm*4.6mm*3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 96.88%, 保留时间=7.818分钟; MS计算值: 357; MS实测值: 358.2 [M+H] $^{+}$ 。

[2627] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.82 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.30 (2H, t, J=6.8Hz), 4.46 (2H, t, J=6.8Hz), 7.06 (1H, s), 7.48 (1H, t, J=8.0Hz), 7.54 (1H, s), 7.68-7.71 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.01 (1H, t, J=1.2Hz)。

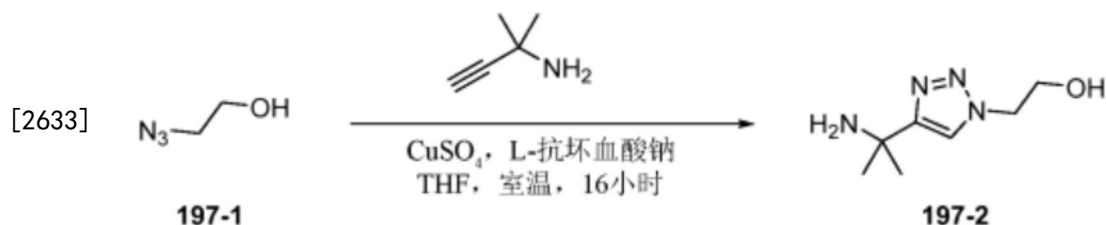
[2628] 名称SU20666-197-01、SP 197和197都指具有下式的相同化合物:



[2630] SU20666-197-01的途径



[2632] 2-(4-(2-氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(197-2)的合成。



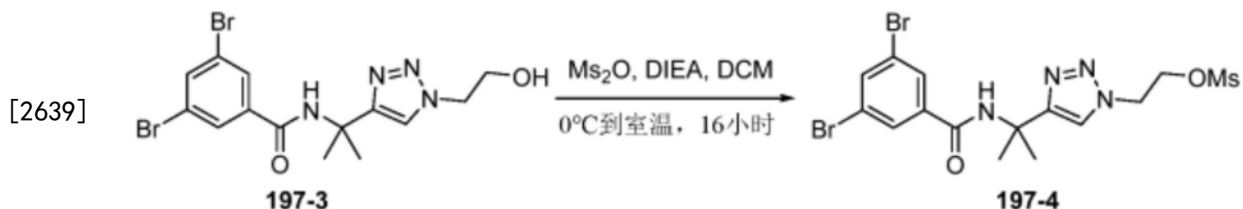
[2634] 向化合物197-1(5.0g, 57.4mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加硫酸铜(II)(4.6g, 29.0mmol)、L-抗坏血酸钠(5.7g, 29.0mmol)和2-甲基-3-丁炔-2-胺(5.7g, 68.9mmol),将混合物在室温下搅拌过夜。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物过滤,并且将滤液浓缩以产生呈棕色油的期望产物197-2(6.0g, 产率:61.7%)。

[2635] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(197-3)的合成。



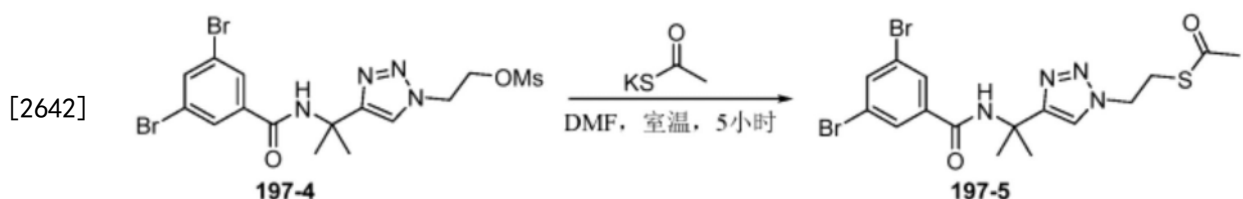
[2637] 向化合物3,5-二溴苯甲酸(9.8g, 35.3mmol)于CH₂Cl₂(150mL)中的溶液中添加HATU(20.0g, 52.9mmol)、DIEA(11.7mL, 70.5mmol)和197-2(6.0g, 35.3mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。起始材料(通过LCMS检测)消耗后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂(60mL×3)萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法(MeOH/CH₂Cl₂=5%)纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物197-3(13.0g, 产率:85.7%)。

[2638] 甲磺酸2-(4-(2-(3,5-二溴苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(197-4)的合成。



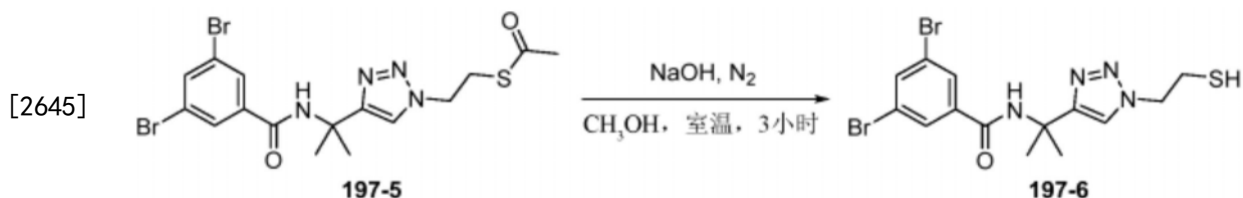
[2640] 在0℃下向化合物197-3 (6.5g, 30.4mmol) 于CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液中添加DIEA (5.0mL, 60.8mmol) 和Ms₂O (4.0g, 45.6mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。反应结束(通过LCMS)后,将混合物用30mL水淬灭并且用CH₂Cl₂ (50×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法(MeOH/CH₂Cl₂=5%)纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物197-4 (5.0g, 产率:65.1%)。

[2641] 硫代乙酸S-2-(4-(2-(3,5-二溴苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(197-5)的合成。



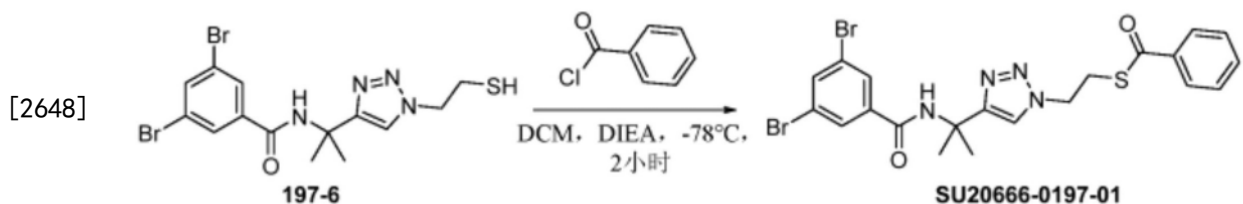
[2643] 向化合物197-4 (4.9g, 9.8mmol) 于DMF (50mL) 中的混合物中添加硫代乙酸钾 (1.7g, 14.7mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用150mL水淬灭并且用EtOAc (50×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过快速色谱法(EtOAc/PE=55%)纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物197-5 (3.3g, 产率:68.4%)。

[2644] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(197-6)的合成。



[2646] 向化合物197-5 (3.3g, 6.7mmol) 于CH₃OH (50mL) 中的溶液中添加NaOH (535.0mg, H₂O 中2M)。在N₂保护下将反应混合物在室温下搅拌3小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用50mL水淬灭,通过HCl (1.0N) 将混合物的pH值调节到~4.0,并且用CH₂Cl₂ (50×3mL) 萃取,将有机层合并并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC(水中0.05% HCOOH)纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物197-6 (3.0g, 产率:99.5%)。

[2647] 硫代苯甲酸S-2-(4-(2-(3,5-二溴苯甲酰胺基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯(SU20666-197-01)的合成。



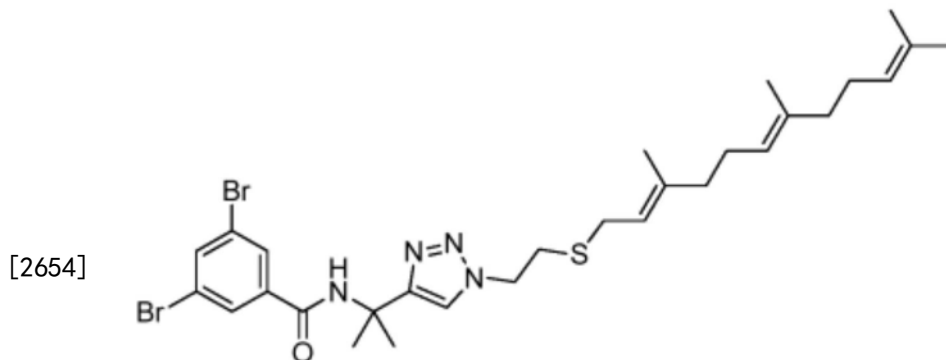
[2649] 向化合物197-6 (535.0mg, 1.2mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加DIEA (310.0mg, 2.4mmol) 和苯甲酰氯 (253.0mg, 1.8mmol)。将混合物在-78℃下搅拌2小时。起始材料消耗 (通过LCMS) 后, 将混合物在真空中浓缩, 通过制备型HPLC (水中0.05% HCOOH) 纯化粗产物以产生呈白色固体的期望产物SU20666-197-01 (470mg, 产率: 71.2%)。

[2650] LC-MS (安捷伦LCMS1200-6110; 柱: 沃特世X型桥C18 (50mm*4.6mm*3.5μm); 柱温: 40℃; 流量: 2.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (1.6分钟内), 然后在此条件下持续1.4分钟, 最终在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续0.7分钟), 纯度: 100.00%, 保留时间=2.031分钟; MS计算值: 550.0; MS实测值: 551.0 [M+H]⁺。

[2651] HPLC (安捷伦HPLC 1200; 柱: L-柱20DS (150mm*4.6mm*5.0μm); 柱温: 40℃; 流量: 1.0毫升/分钟; 流动相: 95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到5% [水+0.05% TFA] 和95% [水+0.05% TFA] (10分钟内), 然后在此条件下持续5分钟, 最终在0.1分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并且在此条件下持续5分钟), 纯度: 98.63%, 保留时间=10.211分钟。

[2652] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.47 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.62 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.56 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.85 (s, 6H)。

[2653] 名称SU20666-198-01、SP 198和198都指具有下式的相同化合物:

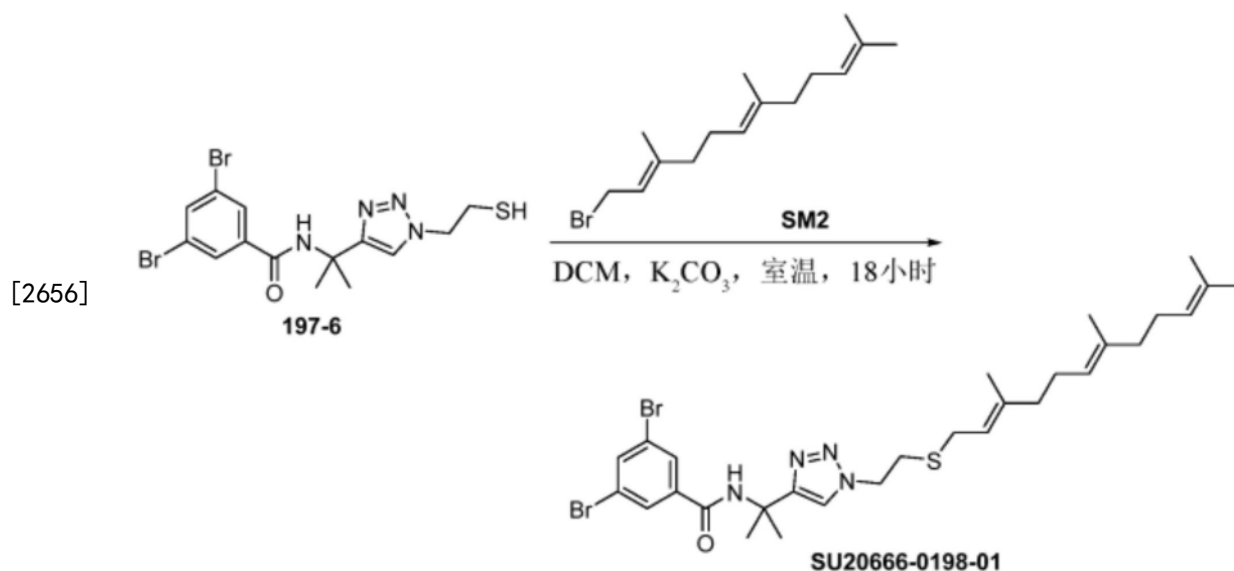


化学式: C₂₉H₄₀Br₂N₄OS

分子量: 652.53

SU20666-198-01

[2655] SU20666-198-01的途径



[2657] 3,5-二溴-N-(2-(1-(2-((2E,6E)-3,7,11-三甲基十二烷-2,6,10-三烯硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺(SU20666-198-01)的合成。

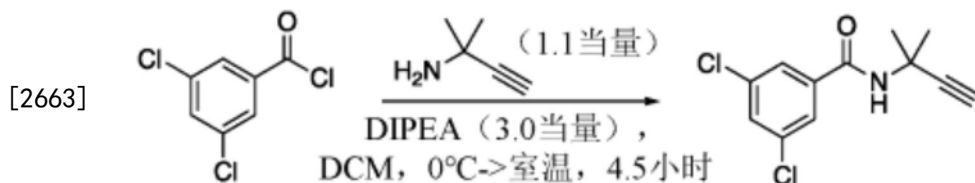
[2658] 向化合物197-6(535.0mg,1.2mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (332.0mg,2.4mmol)、SM2(409.0mg,1.4mmol),将混合物在室温下搅拌18小时。起始材料消耗(通过LCMS)后,将混合物用 H_2O (30mL)淬灭并且用 CH_2Cl_2 (25mL×3)萃取,将有机层合并并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,通过制备型HPLC(H_2O 中0.05% HCCOH)纯化粗产物以产生呈白色半固体的期望产物SU20666-0198-01(426.0mg,产率:54.6%)。

[2659] LC-MS(安捷伦LCMS1200-6110;柱:沃特世X型桥C18(50mm×4.6mm×3.5 μm);柱温:40℃;流量:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.59%,保留时间=2.481分钟;MS计算值:650.0;MS实测值:651.2[M+H]⁺。

[2660] HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱20DS(150mm×4.6mm×5.0 μm);柱温:40℃;流量:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]到5%[水+0.05% TFA]和95%[水+0.05% TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.05% TFA]和5%[CH_3CN +0.05% TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:93.48%,保留时间=8.712分钟。

[2661] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.61(s,1H),8.00(s,3H),7.94(s,1H),5.14(t,J=7.2Hz,1H),5.05(t,J=6.4Hz,2H),4.47(t,J=6.8Hz,2H),3.10(d,J=7.6Hz,2H),2.85-2.91(m,2H),1.87-2.04(m,8H),1.69(s,6H),1.61(d,J=8.8Hz,6H),1.53(d,J=8.8Hz,6H)。

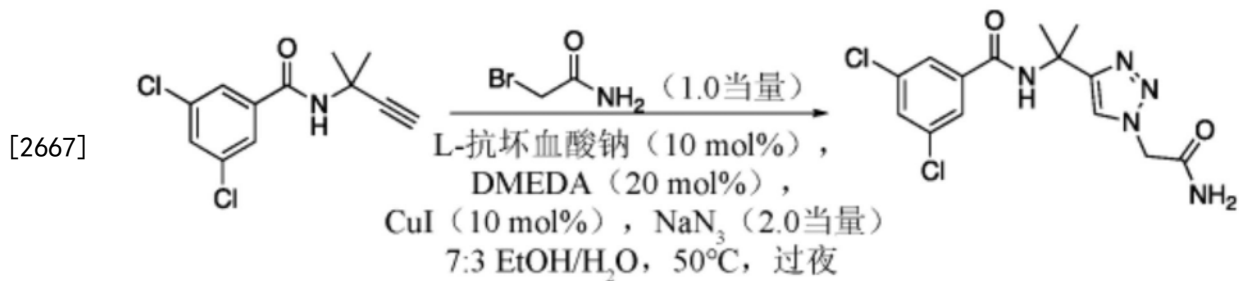
[2662] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.82(d,J=1.6Hz,2H),7.77(t,J=1.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.00(s,1H),5.21(t,J=7.6Hz,1H),5.08(t,J=5.6Hz,2H),4.52(t,J=6.8Hz,2H),3.14(d,J=7.6Hz,2H),2.95(t,J=6.8Hz,2H),1.94-2.11(m,8H),1.87(s,6H),1.67(d,J=6.4Hz,6H),1.59(d,J=3.2Hz,6H)。



[2664] 3,5-二氯-N-(2-甲基丁-3-炔-2-基)苯甲酰胺(拿草特(Pronamide), 中间体#1)

[2665] 在圆底烧瓶中, 将3,5-二氯苯甲酰氯(3g, 14.32mmol, 1.0当量)在氮气下冰浴中溶解于二氯甲烷(100mM)中。然后通过注射器的2-甲基-3-丁炔-2-胺(1.31g, 15.70mmol, 1.66ml, 1.1当量), 接着是二异丙基乙胺(5.55g, 42.96mmol, 7.48ml, 3.0当量)。将反应烧瓶移出冰浴, 并且允许搅拌4.5小时。通过TLC使用含30%乙酸乙酯的己烷(3:7EtOAc/Hex)监测反应。完成后, 将反应混合物用DCM稀释, 用1M HCl、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且通过旋转蒸发浓缩。通过柱色谱法3:7EtOAc与Hex纯化粗材料。在大规模下, 使用含10% EtOAc的己烷重结晶产物。产物为白色固体。90% (2.29克)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.76(d, $J=1.88$, 2H), 7.48(t, $J=1.88$, 1H), 6.09(s, 1H), 2.41(s, 1H), 1.76(s, 6H)。

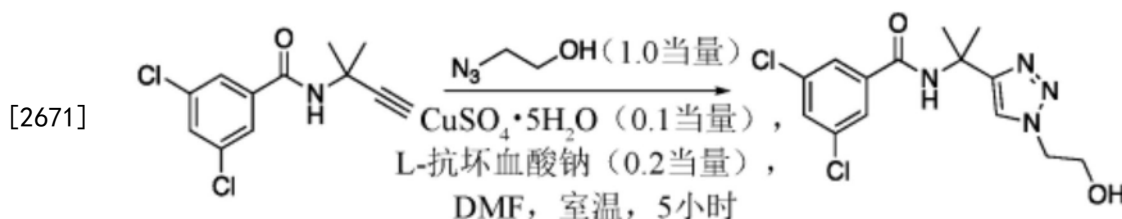
[2666] GWL3.008



[2668] (B)N-(2-(1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺(GWL3.008, 中间体#2)

[2669] 在圆底烧瓶中, 将拿草特(中间体#1)(371mg, 1.450mmol, 1.0当量)、2-溴乙酰胺(200mg, 1.450mmol, 1.0当量)、碘化亚铜(I)(28mg, 0.145mmol, 0.1当量)、L-抗坏血酸钠(29mg, 0.145mmol, 0.1当量)和叠氮化钠(189mg, 2.900mmol, 0.1当量)溶解于15ml的7:3乙醇与去离子水。然后, 通过注射器添加N,N'-二甲基乙二胺(26mg, 0.03ml, 0.290mmol, 0.2当量)。将反应混合物置于 50°C 的油浴中, 并且允许混合过夜。通过TLC用含10%甲醇的二氯甲烷监测反应。完成后, 将反应混合物用去离子水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取四次。将有机萃取物组合, 用盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法用含5%甲醇的乙酸乙酯纯化粗材料。产物为白色固体。65% (336mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ 8.60(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.84(d, $J=1.92$, 2H), 7.79(t, $J=1.88$, 1H), 7.64(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.99(s, 2H), 1.71(s, 6H)。

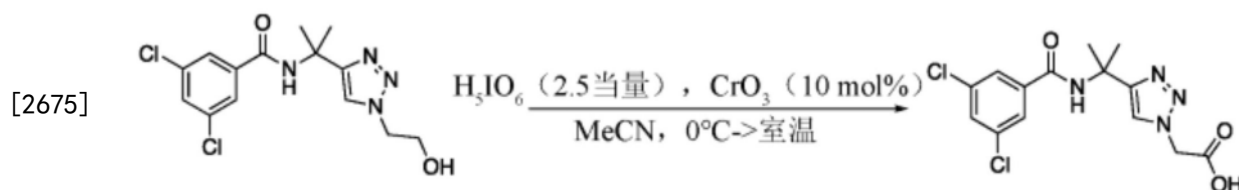
[2670] SP 150



[2672] (C) 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SP 150, 中间体#6)

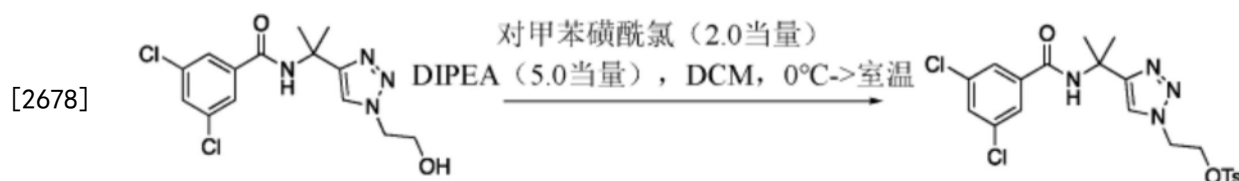
[2673] 在圆底烧瓶中,在氮气下将拿草特(中间体#1) (1.40g, 5.420mmol, 1.0当量)、五水合硫酸铜(II) (136mg, 0.542mmol, 0.1当量)和L-抗坏血酸钠 (215mg, 1.084mmol, 0.2当量)溶解于二甲基甲酰胺 (27.1ml, 200mM) 中。然后,通过注射器添加2-叠氮乙醇 (472mg, 5.420mmol, 0.4ml, 1.0当量)。通过TLC用7:3EtOAc/Hex监测反应。完成后,将反应溶液用去离子水稀释,并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱纯化粗材料。使用7:3EtOAc/Hex溶剂系统洗去起始材料,然后通过含10%甲醇的二氯甲烷洗脱产物。产物为白色固体。93% (1.74g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J=1.72, 2H), 7.46 (t, J=1.68, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.49 (t, J=4.80, 2H), 4.08 (t, J=4.24, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.87 (s, 6H)。

[2674] GWL2.131



[2676] (D) 2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸 (GWL2.131, 中间体#7)

[2677] 在乙腈 (9mL) 中制备6.67mM CrO₃ (6mg, 0.06mmol) 和243mM高碘酸 (500mg, 2.194mmol)。在圆底烧瓶中,将中间体#6 (100mg, 0.2914mmol) 溶解于乙腈 (2.3mL) 中。在氮气下,将反应混合物置于冰浴氮气中,并且通过注射器添加3mL CrO₃/H₅IO₆溶液。将反应混合物在0°C下搅拌1小时,然后允许在室温下搅拌1小时。通过TLC (100% EtOAc) 监测反应。当完成时,用Na₂HPO₄ (87mg) 于水 (3mL) 中的溶液淬灭反应。将溶液的pH调节到3与4之间。将溶液转移到分液漏斗中,并且用乙酸乙酯萃取五次。将有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法用含3%乙酸、5%甲醇的二氯甲烷溶液纯化粗材料。纯化产物为白色固体。15.3% (16mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, J=1.84) 2H, 7.78 (t, J=1.84, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.71 (s, 6H)。

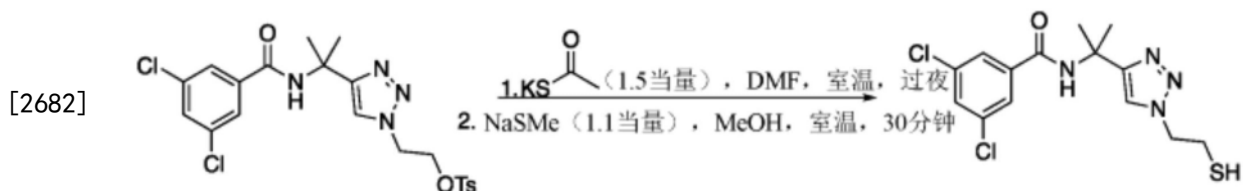


[2679] 4-甲基苯磺酸 (E) 2-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酯 (中间体#8)

[2680] 在圆底烧瓶中,将中间体#6 (400mg, 1.166mmol, 1.0当量) 和对甲苯磺酰氯 (444mg, 2.331mmol, 2.0当量) 在氮气下冰浴中溶解于二氯甲烷 (12mL, 100mM) 中。然后,通过注射器添加二异丙基乙胺 (753mg, 5.828mmol, 1mL, 5.0当量)。移去冰浴,并且使反应进行5小时。通过TLC用1:1EtOAc/Hex监测反应。完成后,将反应混合物用二氯甲烷稀释反应混合物稀释,用1M HCl洗涤,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且通过旋转蒸发器浓缩。通过柱色谱法用1:1EtOAc/Hex纯化粗材料。产物为白色固体。73% (422mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) δ

7.72 (d, J=8.36, 1H), 7.62 (d, J=1.88, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (t, J=1.88, 1H), 7.33 (d, J=8.04, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.64 (t, J=5.00, 2H), 4.41 (t, J=5.4, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)。

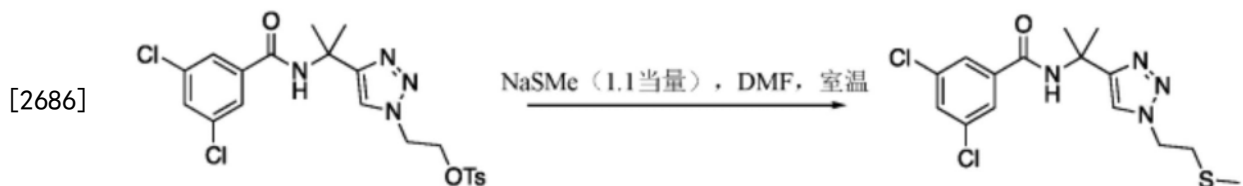
[2681] SP 87



[2683] (F) 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-巯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (SP 87, 中间体#9)

[2684] 在圆底烧瓶中, 将中间体#8 (600mg, 1.206mmol, 1.0当量) 和硫代乙酸钾 (350mg, 2.016mmol, 2.5当量) 在氮气下溶解于DMF (12ml, 100mM) 中。通过TLC用1:1EtOAc/Hex监测反应。完成后, 将反应混合物用1:1饱和NaHCO₃/H₂O稀释, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将回收的材料用于下一步骤, 并且假定为定量产率。将回收的材料溶解于甲醇 (12ml, 100mM) 中。制备1M甲硫醇钠于甲醇中溶液。通过注射器添加甲硫醇钠 (250mg, 3.618mmol, 3.6ml, 3.0当量)。通过TLC以1:1EtOAc/Hex监测反应进程。完成后, 浓缩反应混合物。通过快速色谱法使用含5%乙酸乙酯的二氯甲烷纯化粗材料。产物为白色固体。88% (383mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.92, 2H), 7.89 (t, J=1.92, 1H), 4.45 (t, J=6.96, 2H), 2.94 (q, J=7.44, 2H), 2.43 (t, J=8.12, 1H), 1.70 (s, 6H)。

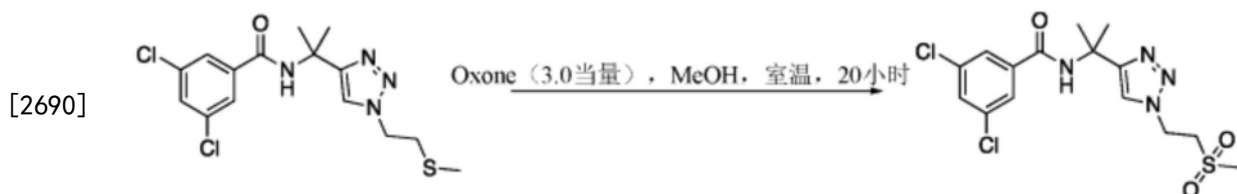
[2685] GWL2.97



[2687] (G) 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-(甲硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (GWL2.97, 中间体#10)

[2688] 将中间体#8 (150mg, 0.3016mmol, 1.0当量) 和甲硫醇钠 (23mg, 0.3317mmol, 1.1当量, 西格玛-奥德里奇公司) 通过搅拌棒置于圆底烧瓶中。在氮气球下通过注射器添加二甲基甲酰胺 (6.0mL, 50mM, 阿克罗斯有机物公司 (Acros Organic))。使反应混合物在室温下搅拌。通过TLC (7:3EtOAc/Hex) 确认反应完成。将反应混合物用去离子水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物组合, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法 (1:1EA/Hex) 纯化粗材料。产物为白色固体。75.4%, 85mg。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) δ7.62 (d, J=1.28, 2H) 7.61 (s, 1H), 7.46 (t, J=1.64, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.55 (t, J=6.92, 2H), 3.00 (t, J=6.96, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)。

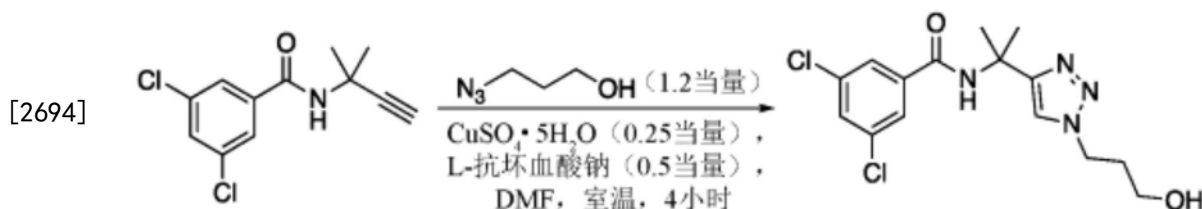
[2689] GWL2.143



[2691] (H) 3,5-二氯-N-(2-(1-(2-(甲硫基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (GWL2.143, 中间体#11)

[2692] 制备350mM Oxone (212mg, 1.4032mmol) 于甲醇 (4mL) 中溶液。在圆底烧瓶中将#87 (SMe) (87.3mg, 0.2339mmol, 1.0当量) 溶解于2.7mL甲醇中。在氮气下, 通过注射器将2mL的Oxone溶液添加到中间体#10溶液中。使反应混合物在室温下搅拌过夜 (20小时)。通过TLC (7:3EtOAc/Hex) 监测反应进程。浓缩反应混合物, 然后用去离子水稀释。将水层用乙酸乙酯萃取四次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法用1:1EtOAc/Hex和7:3EtOAc/Hex纯化粗材料。产物为白色固体。77%, 73.6mg。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ8.63 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.92, 2H), 7.79 (t, J=1.92, 1H), 4.74 (t, J=6.92, 2H), 3.78 (t, J=7.12, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

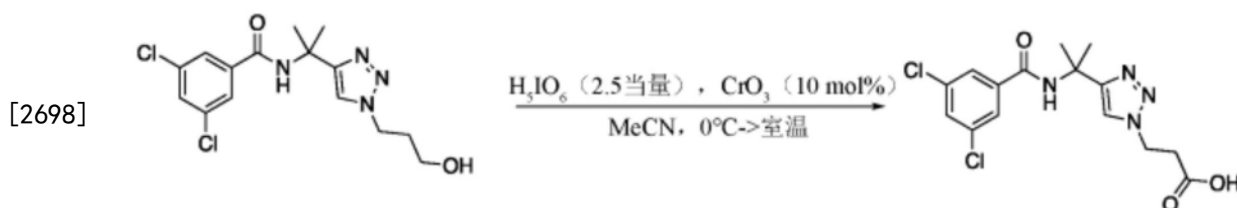
[2693] GWL2.137



[2695] (J) 3,5-二氯-N-(2-(1-(3-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (GWL2.137, 中间体#3)

[2696] 使用与#87 (OH) 相同的程序制备中间体#3, 但使用3-叠氮基丙醇代替2-叠氮基乙醇。产物为白色固体。88% (610mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) δ6.62 (d, J=1.88, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (t, J=1.88, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.52 (t, J=6.80, 2H), 3.67 (t, J=5.80, 2H), 2.16 (m, J=6.60, 5.98, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.77 (s, 1H)。

[2697] GWL2.129



[2699] (J) 3-(4-(2-(3,5-二氯苯甲酰胺)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸 (GWL2.129, 中间体#4)

[2700] 使用与#87 (COOH) 相同的程序制备此化合物。纯化产物为白色固体。21% (66.8mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ8.58 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.88, 2H), 7.78 (t, J=1.84, 1H), 7.49 (t, J=6.92, 2H), 2.85 (t, J=6.88, 2H), 1.68 (s, 6H)。

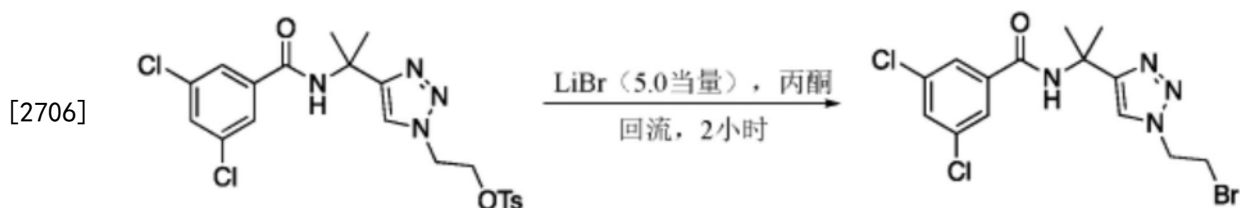
[2701] GWL2.154



[2703] (K)N-(2-(1-(3-氨基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (GWL2.154, 中间体#5)

[2704] 在圆底烧瓶中,在氮气下将中间体#4 (100mg, 0.269mmol, 1.0当量)、HATU (307mg, 0.808mmol, 3.0当量) 和氯化铵 (29mg, 0.539mmol, 2.0当量) 溶解于二甲基甲酰胺 (2.7ml, 100mM) 中。通过注射器添加二异丙基乙胺 (139mg, 0.2ml, 1.078mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过TLC用含5%甲醇的二氯甲烷监测反应进程。完成后,将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用1M HCl、1:1碳酸氢钠与去离子水和盐水洗涤。将粗有机混合物经无水硫酸钠干燥并且通过旋转蒸发器浓缩。通过柱色谱法用二氯甲烷和含5%甲醇的二氯甲烷溶液纯化粗材料。产物为白色固体。47% (48mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ 8.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.88$, 2H), 7.78 (t, $J=1.88$, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.47 (t, $J=7.08$, 2H), 2.67 (t, $J=7.08$, 2H), 1.68 (s, 6H)。

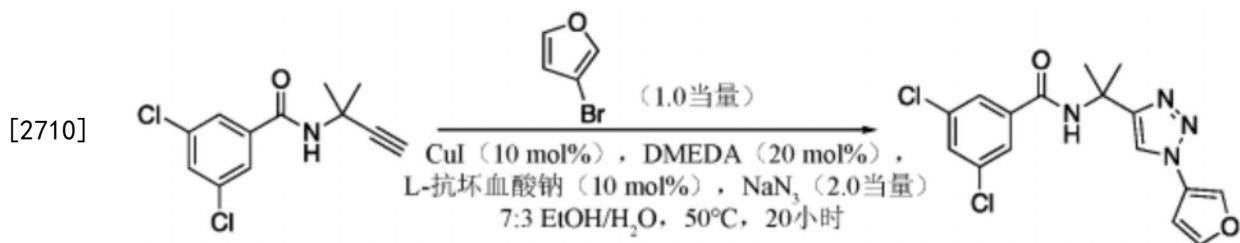
[2705] GWL2.171



[2707] N-(2-(1-(2-溴乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)-3,5-二氯苯甲酰胺 (GWL2.171)

[2708] 在圆底烧瓶中,将中间体#8 (200mg, 0.402mmol, 1.0当量) 和溴化锂 (175mg, 2.010mmol, 5.0当量) 溶解于乙腈中。组装回流冷凝器,并且将反应置于油浴中。在氮气下使反应搅拌2小时。通过TLC用1:1EtOAc/Hex监测反应进程。反应完成后,通过旋转蒸发器去除溶剂。通过柱色谱法用3:7EtOAc/Hex纯化粗材料。产物为白色固体。91% (149mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.92$, 2H), 7.89 (t, $J=1.92$, 2H), 4.73 (t, $J=6.12$, 2H), 3.90 (t, $J=6.12$, 2H), 1.70 (s, 6H)。

[2709] GWL3.001

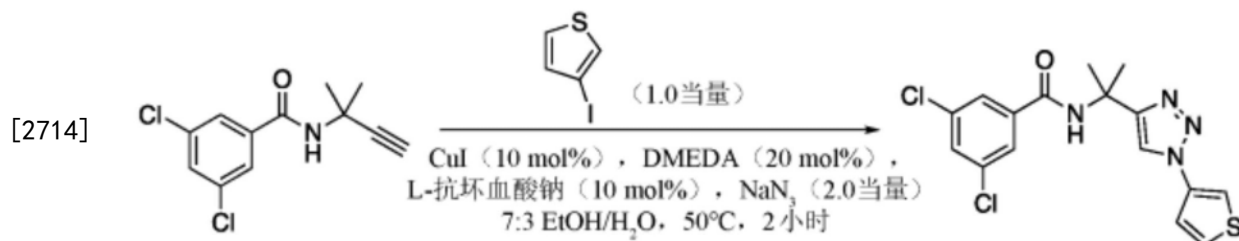


[2711] 3,5-二氯-N-(2-(1-(呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (GWL3.001)

[2712] 在圆底烧瓶中,将拿草特 (中间体#1) (174mg, 0.680mmol, 1.0当量)、3-溴呋喃

(100mg, 0.680mmol, 1.0当量)、碘化亚铜(I) (13mg, 0.068mmol, 0.1当量)、L-抗坏血酸钠 (14mg, 0.068mmol, 0.1当量) 和叠氮化钠 (88mg, 1.361mmol, 2.0当量) 溶解于6.8ml的7:3乙醇与去离子水。然后, 通过注射器添加N,N'-二甲基乙二胺 (12mg, 0.01ml, 0.136mmol, 0.2当量)。将反应混合物置于50°C的油浴中, 并且允许混合20小时。通过TLC用3:7EtOAc/Hex监测反应。完成后, 将反应混合物用去离子水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物组合, 用盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法用1:1EtOAc/Hex纯化粗材料。产物为白色固体。10% (36mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.84, 3H), 7.79 (t, J=1.76, 1H), 7.11 (d, J=1.44, 1H), 1.74 (s, 6H)。

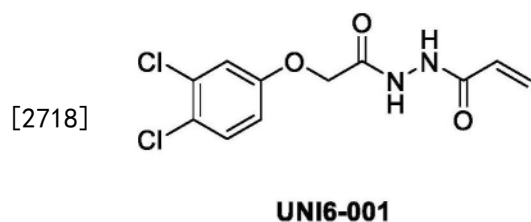
[2713] GWL2.190



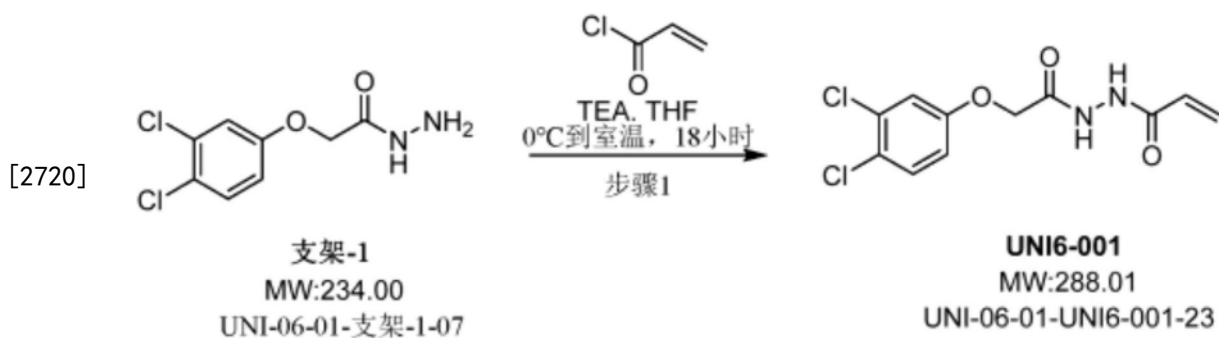
[2715] 3,5-二氯-N-(2-(1-(噻吩-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)苯甲酰胺 (GWL2.190)

[2716] 在圆底烧瓶中, 将拿草特 (中间体#1) (122mg, 0.476mmol, 1.0当量)、3-碘噻吩 (100mg, 0.476mmol, 1.0当量)、碘化亚铜(I) (9mg, 0.048mmol, 0.1当量)、L-抗坏血酸钠 (10mg, 0.048mmol, 0.1当量) 和叠氮化钠 (62mg, 0.952mmol, 2.0当量) 溶解于4.7ml的7:3乙醇与去离子水。然后, 通过注射器添加N,N'-二甲基乙二胺 (12mg, 0.01ml, 0.136mmol, 0.2当量)。将反应混合物置于50°C的油浴中, 并且允许混合20小时。通过TLC用1:1EtOAc/Hex监测反应。完成后, 将反应混合物用去离子水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物组合, 用盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法用3:7EtOAc/Hex纯化粗材料。产物为白色固体。86% (157mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (dd, J=1.36, 1.80, 1.40, 1H), 7.87 (d, J=1.88, 2H), 7.79 (t, J=1.88, 1H), 7.78 (m, J=2.00, 5.28, 1H), (dd, J=1.36, 5.24, 1.36, 1H) 1.75 (s, 6H)。

[2717] UNI6-001



[2719] UNI6-001的途径



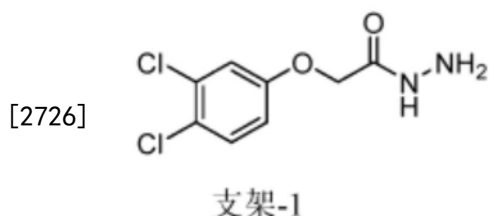
[2721] 步骤-1:N'-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)丙烯酰肼的合成

[2722] 在0°C下向支架-1 (0.20g, 0.00085mol) 于THF (2mL) 中的溶液中添加TEA (0.17mL, 0.00128mol)。在0°C下将丙烯酰氯 (0.06mL, 0.000854mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在0°C下搅拌4小时, 并且进一步在室温下搅拌14小时。通过TLC (含5%甲醇的氯仿) 监测反应。将所得反应混合物倒入水 (20mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (15mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化 (使用含35%乙酸乙酯的己烷洗脱产物) 所获得的粗材料, 产生标题化合物 (0.022g, 0.00076mol, 9%)。

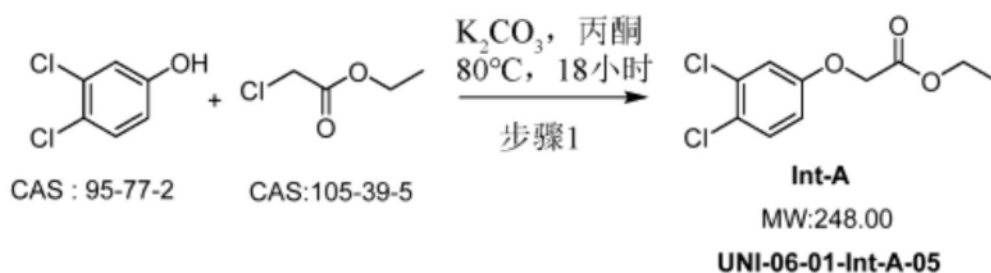
[2723] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.29 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.32-6.17 (m, 2H), 5.73 (dd, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H) 4.73 (s, 2H)。

[2724] LCMS方法: UPLC_2A, 02H方法_A_0, 保留时间-1.914分钟。MS: 288.96 (M+1)。

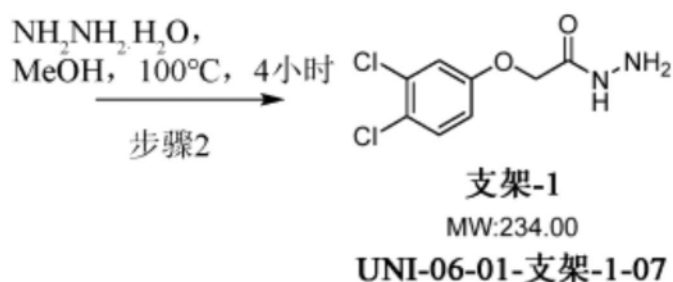
[2725] 支架-1



[2727] 支架-1的途径



[2728]



[2729] 步骤-1: 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸乙酯的合成

[2730] 在室温下向3,4-二氯苯酚 (15.0g, 0.0920mol) 于丙酮 (150mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (17.8g, 0.128mol)。在室温下将氯乙酸乙酯 (10.6mL, 0.101mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下加热18小时。通过TLC (含10%乙酸乙酯的己烷) 监测反应。使所得反应混合物冷却到室温, 倒入水 (300mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (4×100mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩, 产生2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸乙酯 (23g, 0.0927mol, 100%)。将此材料在无需进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2731] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 1.20 (t, $J=8.4$ Hz, 3H)。

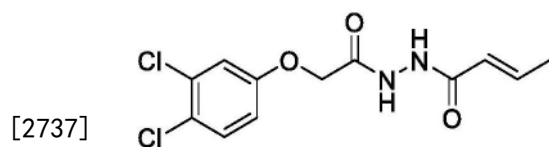
[2732] 步骤-2: 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺的合成

[2733] 在室温下向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸乙酯 (1.0g, 0.00403mol) 于乙醇 (10mL) 中的溶液中添加水合肼溶液 (1mL, 0.0201mol)。将反应混合物在80℃下加热4小时。通过TLC (含5%甲醇的氯仿) 监测反应。进行了另外14个相同规模的批次并且一起进行了处理。将所得反应混合物倒入水 (450mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩。通过使用乙醚 (2×25mL) 研磨来纯化所获得的固体材料, 产生2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺 (8.4g, 0.0358mol, 59%)。

[2734] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.38 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.35 (s, 2H)。

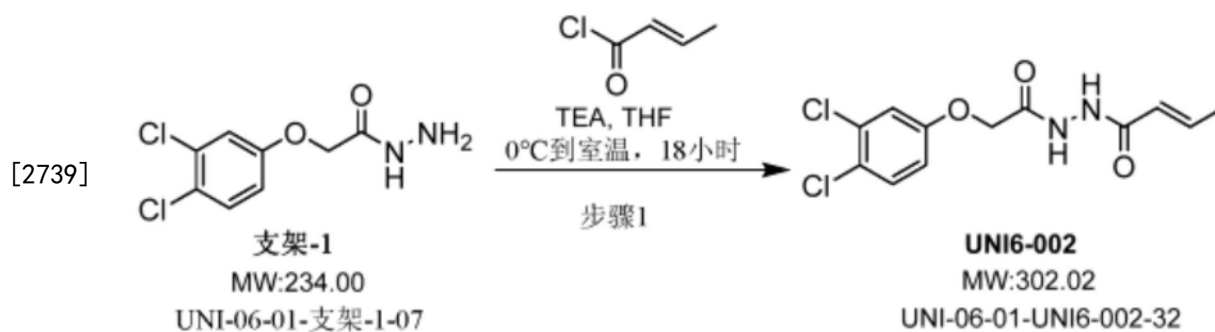
[2735] LCMS方法: UPLC_2A, 02H方法_A_3, 保留时间-1.850分钟。MS: 235.04 (M+1)。

[2736] UNI6-002



UNI6-002
MW:302.02

[2738] UNI6-002的途径



[2740] 步骤-1: (E)-N'-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)丁-2-烯酰胺的合成

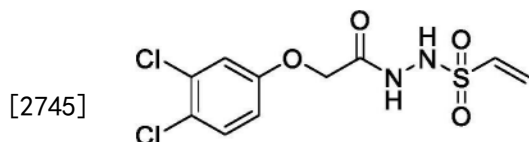
[2741] 在0℃下向支架-1 (0.50g, 0.0021mol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加TEA (0.44mL, 0.0032mol)。在0℃下将巴豆酰氯 (0.2mL, 0.00213mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌4小时, 并且进一步在室温下搅拌14小时。通过TLC (含5%甲醇的氯仿)

监测反应。将所得反应混合物倒入水(30mL)中,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化(使用含57%乙酸乙酯的己烷洗脱产物)所获得的粗材料,产生标题化合物(0.052g, 0.00172mol, 8%)。

[2742] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.19 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 5.96 (dd, $J=15.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (s, 2H), 1.82 (dd, $J=6.8, 1.6\text{Hz}$, 3H)。

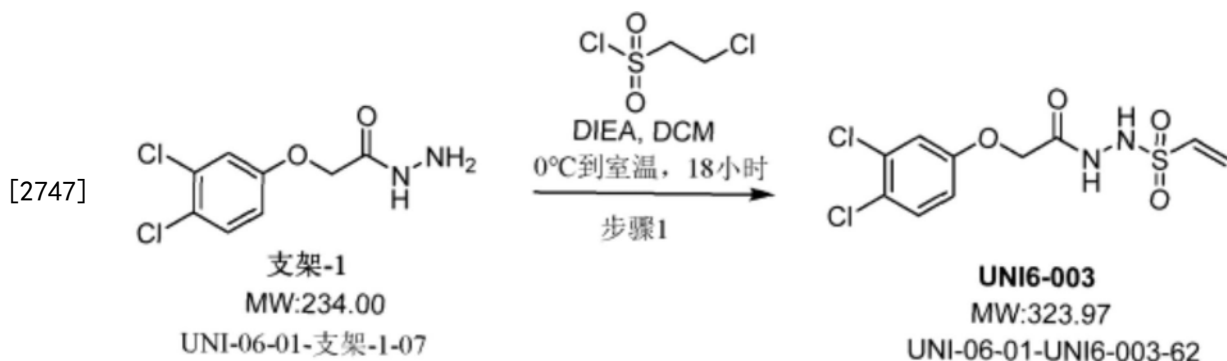
[2743] LCMS方法:UPLC_2A, 02H方法_A_1, 保留时间-2.009分钟。MS:303.01 (M+1)。

[2744] UNI6-003



UNI6-003

[2746] UNI6-003的途径



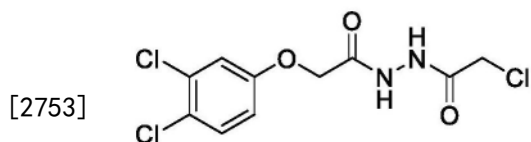
[2748] N'-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)乙烯磺酰肼的合成

[2749] 在0°C下向支架-1 (0.5g, 0.00213mol) 于DCM (6.5mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺 (0.28mL, 0.00341mol)。在0°C下将2-氯乙烷磺酰氯 (0.56mL, 0.00256mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在0°C下搅拌3小时,并且进一步在室温下搅拌15小时。通过TLC (含5%甲醇的氯仿) 监测反应。将所得反应混合物倒入水 (40mL) 中,并且用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (10mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化(使用含82%乙酸乙酯的己烷洗脱产物)所获得的粗材料,产生标题化合物 (0.33g, 0.00101mol)。通过制备型HPLC纯化使用含10mm碳酸氢铵的ACN:水 (0.030g, 0.000092mol) 进一步纯化化合物。通过使用甲醇 (1mL) 研磨来进一步纯化分离的固体材料,产生标题化合物 (0.019g, 0.000058mol, 3%)。

[2750] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.47 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 6.08-5.99 (m, 2H), 4.65 (s, 2H)。

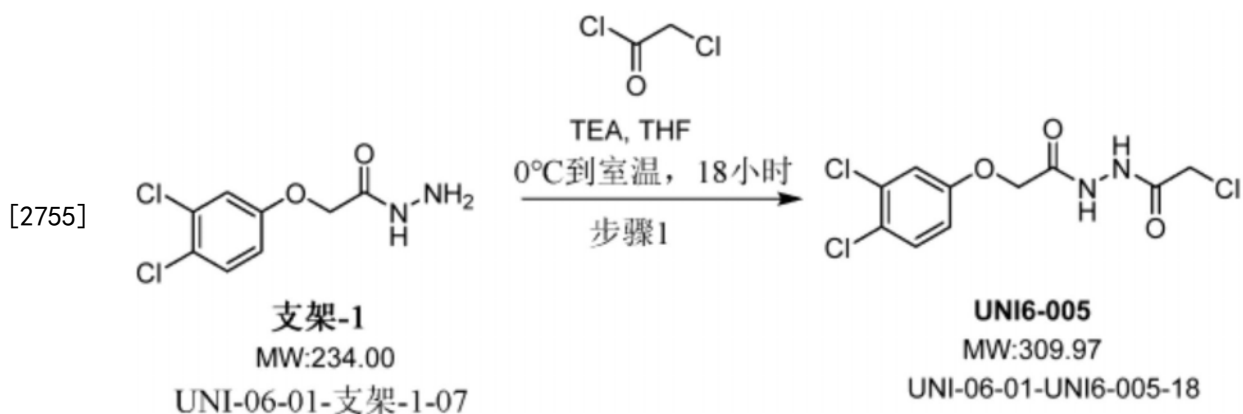
[2751] LCMS方法:UPLC_3AA, 02H方法_A_2, 保留时间-2.632分钟。MS:323.12 (M-1)。

[2752] UNI6-005



UNI6-005

[2754] UNI6-005的途径



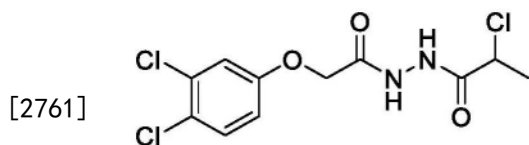
[2756] 步骤-1:2-氯-N'- (2- (3,4-二氯苯氧基) 乙酰基) 乙酰肼的合成

[2757] 在0℃下向支架-1 (0.15g, 0.000641mol) 于THF (1.5mL) 中的溶液中添加TEA (0.13mL, 0.000961mol)。在0℃下将氯乙酰氯 (0.05mL, 0.000641mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌4小时, 并且进一步在室温下搅拌14小时。通过TLC (含5% 甲醇的氯仿) 监测反应。将所得反应混合物倒入水 (30mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化 (使用含45% 乙酸乙酯的己烷洗脱产物) 所获得的粗材料, 产生标题化合物 (0.089g, 0.000287mol, 45%)。

[2758] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.34 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.15 (s, 2H)。

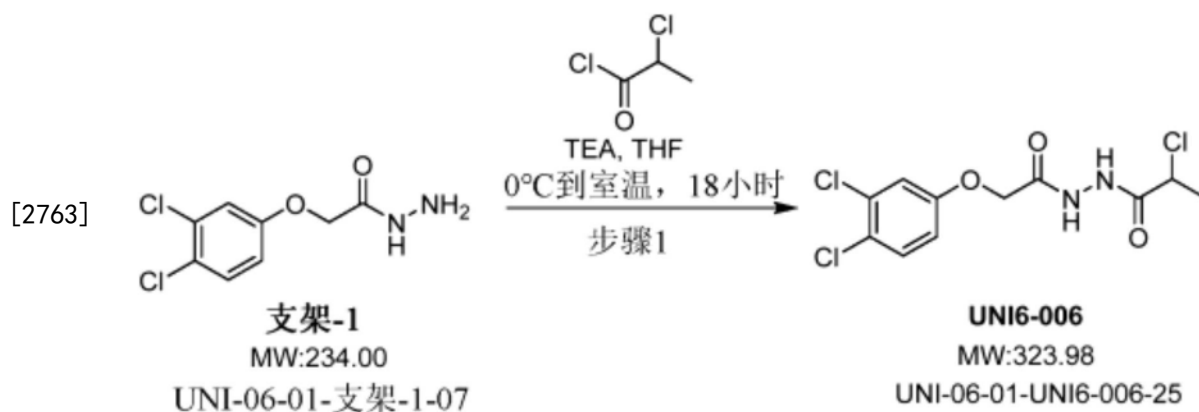
[2759] LCMS方法: UPLC_2A, 02H方法_A_1, 保留时间-1.986分钟。MS: 311.1 (M+1)。

[2760] UNI6-006



UNI6-006

[2762] UNI6-006的途径



[2764] 步骤-1:2-氯-N'-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)丙酰肼的合成

[2765] 在0℃下向支架-1 (0.20g, 0.000854mol) 于THF (2.0mL) 中的溶液中添加TEA (0.17mL, 0.00128mol)。在0℃下将2-氯丙酰氯 (0.08mL, 0.000854mol) 逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌4小时, 并且进一步在室温下搅拌14小时。通过TLC (含5% 甲醇的氯仿) 监测反应。将所得反应混合物倒入水 (30mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (10mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化 (使用含50% 乙酸乙酯的己烷洗脱产物) 所获得的粗材料, 产生标题化合物 (0.047g, 0.000145mol, 17%)。

[2766] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.37 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56-4.55 (m, 1H), 1.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[2767] LCMS方法: UPLC_2A, 02H方法_A_3, 保留时间-2.133分钟。MS: 323.31 (M-1)。

[2768] 实例4: 结合和活性数据

[2769] 表1. 化合物87的类似物的结合和活性数据

化合物编号	结合 MST	结合 SPR	荧光素 酶	qPCR MN9D <i>Pitx3</i>	qPCR MN9D <i>Nurr1</i>	qPCR MN9D <i>Th</i>	qPCR MN9D <i>Vmat2</i>	qPCR SHSY5Y <i>NURR1</i>	qPCR SHSY5Y <i>TH</i>
SP 65	+	+	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 66	-	-	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt
SP 87	+++	+	++++	++++	++++	+	+++	++++	++
SP 97	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 98	+	+	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 99	+	+	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 100	-	+	-	-	+	-	-	nt	nt
SP 119	-	-	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt
SP 135	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 136	+	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt
SP 137	-	-	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt
SP 138	+	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt

[2770]

[2771]

SP 139	-	-	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt
SP 143	-	-	-	-	+	-	+	nt	nt
SP 147	-	+	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 150	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 151	-	-	+	++++	++++	+	++	nt	nt
SP 152	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 153	+++	+++	+	++++	+++	-	++	++++	+++
SP 154	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 155	+	+	-	+	-	-	-	nt	nt
SP 156	++	++	+++	++++	++++	++++	-	++++	+++
SP 157	+++	+	+++	++++	++++	+	+++	++++	+
SP 158	++	+	+	-	-	-	-	nt	nt
SP 159	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 162	++	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 163	-	-	-	++++	++++	-	+++	++++	++
SP 164	-	+	-	++++	++++	+	+++	++++	+
SP 166	++	+	-	+++	-	-	-	nt	nt
SP 168	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 169	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 170	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 171	-	-	+	+++	++++	+	++++	++++	+
SP 172	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 173	-	-	+++	++++	++++	++++	+	++++	++
SP 174	-	+	-	+	+++	-	-	nt	nt
SP 175	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 176	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 177	-	-	-	+	-	-	-	nt	nt
SP 178	+	-	-	+	-	-	-	nt	nt
SP 179	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 180	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 181	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 182	-	-	-	-	-	-	-	nt	nt
SP 183	+	+	+	+	-	-	-	nt	nt
SP 184	-	-	-	++++	+++	-	++	nt	nt
SP 186	-	-	++	++++	++++	+	++	++++	+
SP 191	++	+	-	++++	+++	+	++	nt	nt
SP 193	-	-	-	++++	++++	+	++	nt	nt
SP 194	-	-	-	++++	+++	+	++	nt	nt
SP 195	-	-	-	++	++	+	+	nt	nt
SP 196	-	-	-	+	+++	++	+	nt	nt
GWL 2.137	+	-	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.129	-	+	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.154	-	+	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.131	-	+	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 3.008	+	+	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.97	-	-	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.143	-	-	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 2.171	-	-	nt	-	-	-	-	nt	nt

[2772]

GWL 2.190	-	-	nt	-	-	-	-	nt	nt
GWL 3.001	-	+	nt	-	-	-	-	nt	nt

[2773] 要点:结合测定:+++ = 高纳摩尔结合, ++ = 低纳摩尔结合, + = 中到高纳摩尔结合。细胞测定(在10 μ M下测试的cpds):++++ = >10倍, +++ = >4倍, ++ = >3倍, + = >1.5倍。所有测定:nt = 未测试。

[2774] 表2. 化合物85的类似物的结合和活性数据

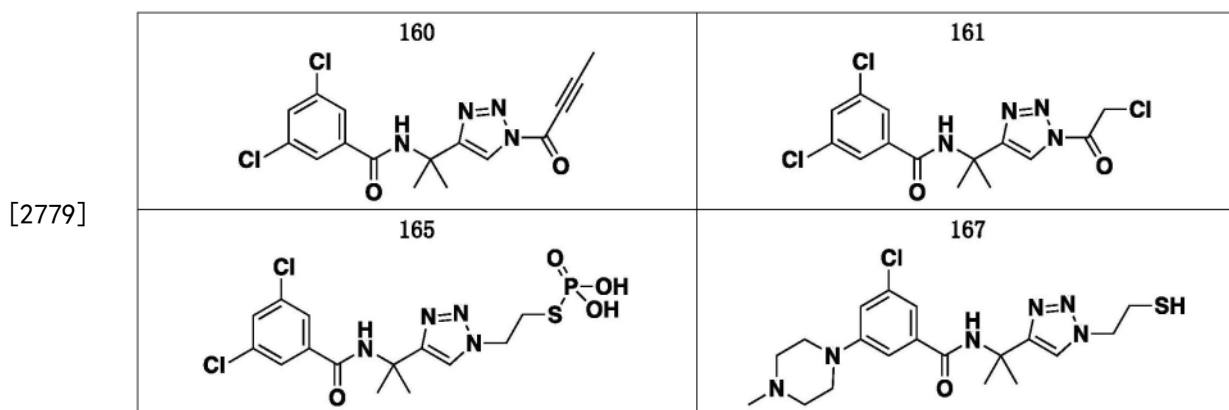
[2775]

化合物编号	结合 MST	结合 SPR	荧光素酶	qPCR MN9D <i>Pitx3</i>	qPCR MN9D <i>Nurr1</i>	qPCR MN9D <i>Th</i>	qPCR MN9D <i>Vmat2</i>
SP 43	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 44	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 45	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 46	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 47	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 51	-	-	+	+	+	+	-
SP 52	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 53	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 54	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 55	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 56	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 59	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 60	+	+	-	nt	nt	nt	nt
SP 61	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 62	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 64	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 85	+++	+	-	-	-	+	-
SP 94	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 95	+	+	-	+	-	-	+
SP 96	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 102	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 108	++	-	nt	-	+	+	-
SP 110	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 117	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 120	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 123	-	-	+	nt	nt	nt	nt
SP 131	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 133	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 134	-	-	-	nt	nt	nt	nt
SP 146	-	+	-	nt	nt	nt	nt
UNI6-001	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt
UNI6-002	++	nt	nt	nt	nt	nt	nt
UNI6-003	+	nt	nt	+	-	+	-
UNI6-005	++	nt	nt	nt	nt	nt	nt
UNI6-006	++	nt	nt	nt	nt	nt	nt

[2776] 要点:结合测定:+++ = 高纳摩尔结合,++ = 低纳摩尔结合,+ = 中到高纳摩尔结合。细胞测定(在10 μ M下测试的cpds):++++ = >10倍,+++ = >4倍,++ = >3倍,+ = >1.5倍。所有测定:nt = 未测试。

[2777] 实例5:另外的化合物

[2778] 表3.另外的化合物



[2780] 实例6:Nurr1癌症适应症

[2781] Nurr1涉及多种在肿瘤发生中重要的生物学过程,如细胞增殖、凋亡、分化和葡萄糖利用。Nurr1是潜在的癌症治疗剂 (Komiya等人,2017)。Nurr1 (NR4A2) 表达和/或活性在其中起作用的特定癌症包含:乳腺癌 (Llopis等人,2013)、胰腺癌 (Li等人,2012)、膀胱癌 (Inamoto等人,2010;Inamoto等人,2008)、粘液表皮样癌 (MEC)、胃癌 (Guo等人,2015)、前列腺癌 (Wang等人,2013)、结直肠癌 (Han等人,2013;Vijaykumar等人,2005)、肺癌 (Bai等人,2015)、肾上腺皮质癌 (Li等人,2018) 和宫颈癌 (Li等人,2006)。

[2782] 参考文献

[2783] 1.Alavian,K.N.、Jeddi,S.、Naghipour,S.I.、Nabili,P.、Licznarski,P.和Tierney,T.S. (2014)。“Nurr1和engrailed对中脑多巴胺能神经元的终身维护 (The lifelong maintenance of mesencephalic dopaminergic neurons by Nurr1 and engrailed)”《生物医学科学杂志 (J Biomed Sci)》21,27。2.Blesa,J.、Trigo-Damas,I.、Quiroga-Varela,A.和Jackson-Lewis,V.R. (2015)。“氧化应激和帕金森氏病 (Oxidative stress and Parkinson's disease)”《神经解剖学前沿 (Front Neuroanat)》9,91。3.Campos-Melo,D.、Galleguillos,D.、Sanchez,N.、Gysling,K.和Andres,M.E. (2013)。“应激和成瘾中的Nur转录因子 (Nur transcription factors in stress and addiction)”《分子神经科学前沿 (Front Mol Neurosci)》6,44。4.Chu,Y.、Le,W.、Kompolti,K.、Jankovic,J.、Mufson,E.J.和Kordower,J.H. (2006)。“帕金森氏病和相关病症中的Nurr1 (Nurr1 in Parkinson's disease and related disorders)”《比较神经病学杂志 (J Comp Neurol)》494,495-514。5.de Lau,L.M.和Breteler,M.M. (2006)。“帕金森氏病的流行病学 (Epidemiology of Parkinson's disease)”《柳叶刀神经病学 (Lancet Neurol)》5,525-535。6.Decressac,M.、Volakakis,N.、Bjorklund,A.和Perlmann,T. (2013)。“帕金森氏病中的NURR1——从发病机制到治疗潜力 (NURR1 in Parkinson disease-from pathogenesis to therapeutic potential)”《自然综述:神经病学 (Nat Rev Neurol)》9,629-636。7.Dong,J.、Li,S.、Mo,J.L.、Cai,H.B.和Le,W.D. (2016)。“基于Nurr1的帕金森氏病疗法 (Nurr1-Based Therapies for Parkinson's Disease)”《CNS神经科学与治疗学 (CNS Neurosci Ther)》22,351-359。8.Galleguillos,D.、Fuentealba,J.A.、Gomez,L.M.、Saver,M.、Gomez,A.、Nash,K.、Burger,C.、Gysling,K.和Andres,M.E. (2010)。“Nurr1调节成年大鼠中脑多巴胺神经元的RET表达 (Nurr1 regulates RET expression in dopamine neurons of adult rat midbrain)”《神经化学杂志 (J Neurochem)》114,1158-1167。

9.Grimes,D.A.、Han,F.、Panisset,M.、Racacho,L.、Xiao,F.、Zou,R.、Westaff,K.和Bulman,D.E. (2006). “Nurr1基因的翻译突变是帕金森氏病的原因 (Translated mutation in the Nurr1 gene as a cause for Parkinson’s disease)”《运动障碍 (Mov Disord)》21,906-909.10.Hauser,D.N.和Hastings,T.G. (2013). “帕金森氏病和单基因帕金森氏病中的线粒体功能障碍和氧化应激 (Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson’s disease and monogenic parkinsonism)”《疾病神经生物学 (Neurobiol Dis)》51,35-42.11.Hermanson,E.、Joseph,B.、Castro,D.、Lindqvist,E.、Aarnisalo,P.、Wallen,A.、Benoit,G.、Hengerer,B.、Olson,L.和Perlmann,T. (2003). “Nurr1调节MN9D多巴胺细胞的多巴胺合成和储存 (Nurr1 regulates dopamine synthesis and storage in MN9D dopamine cells)”《实验细胞研究 (Exp Cell Res)》288,324-334.12.Hwang,O. (2013). “氧化应激在帕金森氏病中的作用 (Role of oxidative stress in Parkinson’s disease)”《实验神经生物学 (Exp Neurobiol)》22,11-17.13.Iwawaki,T.、Kohno,K.和Kobayashi,K. (2000). “鉴定在培养细胞中活化酪氨酸羟化酶基因启动子的潜在nurr1响应元件 (Identification of a potential nurr1 response element that activates the tyrosine hydroxylase gene promoter in cultured cells)”《生物化学与生物物理研究通讯 (Biochem Biophys Res Commun)》274,590-595.14.Janezic,S.、Threlfell,S.、Dodson,P.D.、Dowie,M.J.、Taylor,T.N.、Potgieter,D.、Parkkinen,L.、Senior,S.L.、Anwar,S.、Ryan,B.等人 (2013). “在新的帕金森氏模型中,多巴胺能传递的缺陷先于神经元丢失和功能障碍 (Deficits in dopaminergic transmission precede neuron loss and dysfunction in a new Parkinson model)”《美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci U S A)》110,E4016-4025.15.Jankovic,J.、Chen,S.和Le,W.D. (2005). “Nurr1在多巴胺能神经元发育和帕金森氏病中的作用 (The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson’s disease)”《神经生物学进展 (Prog Neurobiol)》77,128-138.16.Jiang,C.、Wan,X.、He,Y.、Pan,T.、Jankovic,J.和Le,W. (2005). “Nurr1基因敲除小鼠的年龄依赖性多巴胺能功能障碍 (Age-dependent dopaminergic dysfunction in Nurr1 knockout mice)”《实验神经生物学》191,154-162.17.Johnson,M.M.、Michelhaugh,S.K.、Bouhamdan,M.、Schmidt,C.J.和Bannon,M.J. (2011). “转录因子NURR1对介导不同生物过程的靶基因产生浓度依赖性影响 (The Transcription Factor NURR1 Exerts Concentration-Dependent Effects on Target Genes Mediating Distinct Biological Processes)”《神经科学的前沿》5,135.18.Kadkhodaei,B.、Alvarsson,A.、Schintu,N.、Ramskold,D.、Volakakis,N.、Joodmardi,E.、Yoshitake,T.、Kehr,J.、Decressac,M.、Bjorklund,A.等人 (2013). “转录因子Nurr1维持多巴胺神经元中的纤维完整性和核编码线粒体基因表达 (Transcription factor Nurr1 maintains fiber integrity and nuclear-encoded mitochondrial gene expression in dopamine neurons)”《美国国家科学院学报》110,2360-2365.19.Kadkhodaei,B.、Ito,T.、Joodmardi,E.、Mattsson,B.、Rouillard,C.、Carta,M.、Muramatsu,S.、Sumi-Ichinose,C.、Nomura,T.、Metzger,D.等人 (2009). “Nurr1是维持成熟和成年中脑多巴胺神经元所必需的 (Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons)”《神经科学杂志 (J Neurosci)》29,15923-15932.20.Kim,C.H.、Han,

B.S.、Moon,J.、Kim,D.J.、Shin,J.、Rajan,S.、Nguyen,Q.T.、Sohn,M.、Kim,W.G.、Han,M.等人(2015).“核受体Nurr1激动剂增强其双重功能并且改善帕金森氏病动物模型中的行为缺陷(Nuclear receptor Nurr1 agonists enhance its dual functions and improve behavioral deficits in an animal model of Parkinson's disease)”《美国国家科学院学报》112,8756-8761。21.Kim,K.S.、Kim,C.H.、Hwang,D.Y.、Seo,H.、Chung,S.、Hong,S.J.、Lim,J.K.、Anderson,T.和Isacson,O.(2003).“孤儿核受体Nurr1以细胞特异性方式直接反式活化酪氨酸羟化酶基因的启动子活性(Orphan nuclear receptor Nurr1 directly transactivates the promoter activity of the tyrosine hydroxylase gene in a cell-specific manner)”《神经化学杂志》85,622-634。22.Le,W.、Pan,T.、Huang,M.、Xu,P.、Xie,W.、Zhu,W.、Zhang,X.、Deng,H.和Jankovic,J.(2008).“帕金森氏病患者的NURR1基因表达降低(Decreased NURR1 gene expression in patients with Parkinson's disease)”《神经科学杂志》273,29-33。23.Le,W.D.、Xu,P.、Jankovic,J.、Jiang,H.、Appel,S.H.、Smith,R.G.和Vassilatis,D.K.(2003).“与家族性帕金森氏病相关的NR4A2突变(Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease)”《自然遗传学(Nat Genet)》33,85-89。24.Luo,Y.(2012).“Nurr1在中脑多巴胺能神经元中的功能和机制,从发育和维持到存活(The function and mechanisms of Nurr1 action in midbrain dopaminergic neurons,from development and maintenance to survival)”《国际神经生物学综述(Int Rev Neurobiol)》102,1-22。25.Montarolo,F.、Perga,S.、Martire,S.、Navone,D.N.、Marchet,A.、Leotta,D.和Bertolotto,A.(2016).“帕金森氏病和阿尔茨海默氏病患者外周血中NR4A亚家族基因表达水平的改变(Altered NR4ASubfamily Gene Expression Level in Peripheral Blood of Parkinson's and Alzheimer's Disease Patients)”《神经毒性研究(Neurotox Res)》30,338-344。26.Moon,M.、Jung,E.S.、Jeon,S.G.、Cha,M.Y.、Jang,Y.、Kim,W.、Lopes,C.、Mook-Jung,I.和Kim,K.S.(2018).“Nurr1(NR4A2)在5XFAD小鼠模型中调节阿尔茨海默氏病相关的发病机制和认知功能(Nurr1(NR4A2) regulates Alzheimer's disease-related pathogenesis and cognitive function in the 5XFAD mouse model)”《老化细胞(Aging Cell)》,e12866。27.Moran,L.B.、Croisier,E.、Duke,D.C.、Kalaitzakis,M.E.、Roncaroli,F.、Deprez,M.、Dexter,D.T.、Pearce,R.K.和Graeber,M.B.(2007).“分析神经病理学证实的黑质帕金森氏病中的 α -突触核蛋白、多巴胺和帕金通路(Analysis of alpha-synuclein,dopamine and parkin pathways in neuropathologically confirmed parkinsonian nigra)”《神经病理学学报(Acta Neuropathol)》113,253-263。28.Sacchetti,P.、Mitchell,T.R.、Granneman,J.G.和Bannon,M.J.(2001).“Nurr1通过新型机制增强人多巴胺转运蛋白基因的转录(Nurr1 enhances transcription of the human dopamine transporter gene through a novel mechanism)”《神经化学杂志》76,1565-1572。29.Saijo,K.、Winner,B.、Carson,C.T.、Collier,J.G.、Boyer,L.、Rosenfeld,M.G.、Gage,F.H.和Glass,C.K.(2009).“小胶质细胞和星形胶质细胞中的Nurr1/CoREST通路保护多巴胺能神经元免受炎症诱导的死亡(ANurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death)”《细胞(Cell)》137,47-59。30.Sakurada,K.、Ohshima-Sakurada,M.、Palmer,T.D.和Gage,F.H.(1999).“Nurr1,孤儿核受体,是来自成人

脑的神经祖细胞中内源性酪氨酸羟化酶的转录活化剂 (Nurr1, an orphan nuclear receptor, is a transcriptional activator of endogenous tyrosine hydroxylase in neural progenitor cells derived from the adult brain)”《发育 (Development)》126, 4017-4026. 31. Samii, A.、Nutt, J.G. 和 Ransom, B.R. (2004). “帕金森氏病 (Parkinson’s disease)”《柳叶刀 (Lancet)》363, 1783-1793. 32. Volpicelli, F.、Caiazzo, M.、Greco, D.、Consales, C.、Leone, L.、Perrone-Capano, C.、Colucci D’Amato, L. 和 di Porzio, U. (2007). “Bdnf 基因是体外大鼠中脑神经元的 Nurr1 转录因子的下游靶标 (Bdnf gene is a downstream target of Nurr1 transcription factor in rat midbrain neurons in vitro)”《神经化学杂志》102, 441-453. 33. Wang, Z.、Benoit, G.、Liu, J.、Prasad, S.、Aarnisalo, P.、Liu, X.、Xu, H.、Walker, N.P. 和 Perlmann, T. (2003). “Nurr1 的结构和功能鉴定了一类配体非依赖性核受体 (Structure and function of Nurr1 identifies a class of ligand-independent nuclear receptors)”《自然 (Nature)》423, 555-560. 34. Wirdefeldt, K.、Adami, H.O.、Cole, P.、Trichopoulos, D. 和 Mandel, J. (2011). “帕金森氏病的流行病学和病因学: 证据综述 (Epidemiology and etiology of Parkinson’s disease: a review of the evidence)”《欧洲流行病学杂志 (Eur J Epidemiol)》26 增刊1, S1-58. 35. Zetterstrom, R.H.、Solomin, L.、Jansson, L.、Hoffer, B.J.、Olson, L. 和 Perlmann, T. (1997). “Nurr1 缺陷小鼠的多巴胺神经元发育不全 (Dopamine neuron agenesis in Nurr1-deficient mice)”《科学 (Science)》276, 248-250. 36. Zhang, L.、Le, W.、Xie, W. 和 Dani, J.A. (2012). “作为帕金森氏病模型的 Nurr1 缺陷小鼠中多巴胺信号传导的年龄相关变化 (Age-related changes in dopamine signaling in Nurr1 deficient mice as a model of Parkinson’s disease)”《神经生物学老化 (Neurobiol Aging)》33, 1001e1007-1016. 37. Gronemeyer, H.、Gustafsson, J.A. 和 Laudet, V. (2004) “核受体超家族调节原理 (Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily)”, 《自然综述: 药物发现 (Nat Rev Drug Discov)》3, 950-964. 38. Dubois, C.、Hengerer, B. 和 Mattes, H. (2006) “孤儿核受体 Nurr1 的强效激动剂的鉴定 (Identification of a potent agonist of the orphan nuclear receptor Nurr1)”, 《化学生物化学 (ChemMedChem)》1, 955-958. 39. Smith, G.A.、Rocha, E.M.、Rooney, T.、Barneoud, P.、McLean, J.R.、Beagan, J.、Osborn, T.、Coimbra, M.、Luo, Y.、Hallett, P.J. 和 Isacson, O. (2015) “Nurr1 激动剂在以 toll 样受体 3dsRNA 炎性刺激剂 poly(I:C) 为基础的帕金森氏病病变模型中引起神经保护 (A Nurr1 agonist causes neuroprotection in a Parkinson’s disease lesion model primed with the toll-like receptor 3dsRNA inflammatory stimulant poly(I:C))”, 《公共科学图书馆综合 (PLoS One)》10, e0121072. 40. Zhang, Z.、Li, X.、Xie, W.J.、Tuo, H.、Hintermann, S.、Jankovic, J. 和 Le, W. (2012) “Nurr1 活化剂在泛素-蛋白酶体系统损伤诱导的帕金森氏病动物模型中的抗帕金森病作用 (Anti-parkinsonian effects of Nurr1 activator in ubiquitin-proteasome system impairment induced animal model of Parkinson’s disease)”, 《CNS 和神经系统病症-药物靶标 (CNS Neurol Disord Drug Targets)》11, 768-773. 41. McFarland, K.、Spalding, T.A.、Hubbard, D.、Ma, J.N.、Olsson, R. 和 Burstein, E.S. (2013) “低剂量蓓萨罗丁治疗在帕金森氏病模型中拯救多巴胺神经元并恢复行为功能 (Low dose bexarotene treatment rescues dopamine neurons and

restores behavioral function in models of Parkinson's disease)”,《ACS化学神经科学(ACS Chem Neurosci)》4,1430-1438。42.Poppe,L.、Harvey,T.S.、Mohr,C.、Zondlo,J.、Tegley,C.M.、Nuanmanee,O.和Cheetham,J. (2007) “通过组合使用不同同位素和自旋标记策略的NMR筛选发现Nurr1的配体(Discovery of ligands for Nurr1 by combined use of NMR screening with different isotopic and spin-labeling strategies)”,《生物分子筛选杂志(J Biomol Screen)》12,301-311。43.Spathis,A.D.、Asvos,X.、Ziavra,D.、Karampelas,T.、Topouzis,S.、Cournia,Z.、Qing,X.、Alexakos,P.、Smits,L.M.、Dalla,C.、Rideout,H.J.、Schwamborn,J.C.、Tamvakopoulos,C.、Fokas,D.和Vassilatis,D.K. (2017) “Nurr1:RXR α 异源二聚体活化作为帕金森氏病的单一疗法(Nurr1:RXR α heterodimer activation as monotherapy for Parkinson's disease)”,《美国国家科学院学报》114,3999-4004。44.Volakakis,N.、Tiklova,K.、Decressac,M.、Papathanou,M.、Mattsson,B.、Gillberg,L.、Nobre,A.、Bjorklund,A.和Perlmann,T. (2015) “Nurr1和类视黄醇X受体配体刺激多巴胺神经元中的Ret信号传导并且可以减轻 α -突触核蛋白中断的基因表达(Nurr1 and Retinoid X Receptor Ligands Stimulate Ret Signaling in Dopamine Neurons and Can Alleviate α -Synuclein Disrupted Gene Expression)”,《神经科学杂志》35,14370-14385。45.Perlmann,T.和Jansson,L. (1995) “通过RXR异二聚化与NGFI-B和NURR1介导的维生素A信号传导的新通路(A novel pathway for vitamin A signaling mediated by RXR heterodimerization with NGFI-B and NURR1)”,《基因与发育(Genes Dev)》9,769-782。46.Zhan,Y.Y.、Chen,Y.、Zhang,Q.、Zhuang,J.J.、Tian,M.、Chen,H.Z.、Zhang,L.R.、Zhang,H.K.、He,J.P.、Wang,W.J.、Wu,R.、Wang,Y.、Shi,C.、Yang,K.、Li,A.Z.、Xin,Y.Z.、Li,T.Y.、Yang,J.Y.、Zheng,Z.H.、Yu,C.D.、Lin,S.C.、Chang,C.、Huang,P.Q.、Lin,T.和Wu,Q. (2012) “孤儿核受体Nur77调节LKB1定位并活化AMPK(The orphan nuclear receptor Nur77 regulates LKB1 localization and activates AMPK)”,《自然化学生物学(Nat Chem Biol)》8,897-904。47.Li,L.、Liu,Y.、Chen,H.Z.、Li,F.W.、Wu,J.F.、Zhang,H.K.、He,J.P.、Xing,Y.Z.、Chen,Y.、Wang,W.J.、Tian,X.Y.、Li,A.Z.、Zhang,Q.、Huang,P.Q.、Han,J.、Lin,T.和Wu,Q. (2015) “阻碍Nur77与p38之间的相互作用减少LPS诱导的炎症(Impeding the interaction between Nur77 and p38 reduces LPS--induced inflammation)”,《自然化学生物学》11,339-346。48.Bogan,A.A.和Thorn,K.S. (1998) “蛋白质界面热点的解剖(Anatomy of hot spots in protein interfaces)”,《分子生物学杂志(J Mol Biol)》280,1-9。49.Krissinel,E.和Henrick,K. (2007) “从结晶状态推断大分子组装体(Inference of macromolecular assemblies from crystalline state)”,《分子生物学杂志》372,774-797。50.Khorasanizadeh,S.和Rastinejad,F. (2016) “可视化核受体的架构和相互作用(Visualizing the Architectures and Interactions of Nuclear Receptors)”,《内分泌学(Endocrinology)》157,4212-4221。51.Chandra,V.、Huang,P.、Hamuro,Y.、Raghuram,S.、Wang,Y.、Burris,T.P.和Rastinejad,F. (2008) “DNA上完整PPAR- γ -RXR-核受体复合物的结构(Structure of the intact PPAR-- γ -RXR--nuclear receptor complex on DNA)”,《自然》456,350-356。52.Lou,X.、Toresson,G.、Benod,C.、Suh,J.H.、Philips,K.J.、Webb,P.和Gustafsson,J.A. (2014) “DNA上类视黄醇X受体 α -肝X受体 β (RXR α -LXR β)异源二聚体的结构(Structure of the retinoid X receptor α -

liver X receptor beta (RXRalpha-LXRbeta) heterodimer on DNA”,《自然-结构与分子生物学(Nat Struct Mol Biol)》21,277-281.53.Meiser,J.、Weindl,D.和Hiller,K. (2013) “多巴胺代谢的复杂性(Complexity of dopamine metabolism)”,《细胞通讯和信号传导(Cell Commun Signal)》11,34.54.d’Ischia,M.、Napolitano,A.、Pezzella,A.、Land,E.J.、Ramsden,C.A.和Riley,P.A. (2005) “5,6-二羟基吲哚和吲哚-5,6-二酮(5,6-Dihydroxyindoles and Indole-5,6-diones)”,《杂环化学进展(Advances in Heterocyclic Chemistry)》89,1-55.55.Pezzella,A.、Iadonisi,A.、Valerio,S.、Panzella,L.、Napolitano,A.、Adinolfi,M.和d’Ischia,M. (2009) “解开真黑色素“黑色生色团”:可见吸收变化作为模型水溶性5,6-二羟基吲哚聚合物中氧化态和聚集依赖性动态相互作用的特征(Disentangling eumelanin“black chromophore”:visible absorption changes as signatures of oxidation state-and aggregation-dependent dynamic interactions in a model water-soluble 5,6--dihydroxyindole polymer)”,《美国化学会志(J Am Chem Soc)》131,15270-15275.56.Sacchetti,P.、Dwornik,H.、Formstecher,P.、Rachez,C.和Lefebvre,P. (2002) “孤儿核受体Nurr1与和类视黄醇X受体之间异二聚化的要求(Requirements for heterodimerization between the orphan nuclear receptor Nurr1 and retinoid X receptors)”,《生物化学杂志(J Biol Chem)》277,35088-35096.57.Wallen-Mackenzie,A.、Mata de Urquiza,A.、Petersson,S.、Rodriguez,F.J.、Friling,S.、Wagner,J.、Ordentlich,P.、Lengqvist,J.、Heyman,R.A.、Arenas,E.和Perlmann,T. (2003) “Nurr1-RXR异源二聚体在神经元细胞中介导RXR配体诱导的信号传导(Nurr1-RXR heterodimers mediate RXR ligand-induced signaling in neuronal cells)”,《基因与发育》17,3036-3047.58.Lammi,J.、Huppunen,J.和Aarnisalo,P. (2004) “成骨细胞中孤儿核受体NURR1对骨桥蛋白基因的调节(Regulation of the osteopontin gene by the orphan nuclear receptor NURR1 in osteoblasts)”,《分子内分泌学(Mol Endocrinol)》18,1546-1557.59.Castro,D.S.、Hermanson,E.、Joseph,B.、Wallen,A.、Aarnisalo,P.、Heller,A.和Perlmann,T. (2001) “Nurr1和类视黄醇在多巴胺MN9D细胞中诱导细胞周期停滞和形态分化(Induction of cell cycle arrest and morphological differentiation by Nurr1 and retinoids in dopamine MN9D cells)”,《生物化学杂志》276,43277-43284.60.Maira,M.、Martens,C.、Batsche,E.、Gauthier,Y.和Drouin,J. (2003) “通过蛋白激酶A通路和AF-1依赖性辅活化子募集对NGFI-B(Nur77)转录活性的二聚体特异性增强(Dimer-specific potentiation of NGFI-B(Nur77) transcriptional activity by the protein kinase A pathway and AF-1-dependent coactivator recruitment)”,《分子与细胞生物学(Mol Cell Biol)》23,763-776.61.Maira,M.、Martens,C.、Philips,A.和Drouin,J. (1999) “孤儿核受体Nur亚家族成员之间的异二聚化作为基因活化的新型机制(Heterodimerization between members of the Nur subfamily of orphan nuclear receptors as a novel mechanism for gene activation)”,《分子与细胞生物学》19,7549-7557.62.Komiya,T.、Yamamoto,S.、Roy,A.、McDonald,P.、Perez,R.P. (2017) “靶向核孤儿受体NR4A2用于癌症治疗的药物筛选(Drug screening to target nuclear orphan receptor NR4A2 for cancer therapeutics)”,《转化肺癌研究(Transl Lung Cancer Res.)》6(5):600-610.63.Llopis等人《BMC癌症(BMC

Cancer)》2013,13:139-64.Li,X.、Lee,S.O.、Safe,S. (2012)“胰腺癌细胞中1,1-双(3'-吡啶基)-1-(芳香族)甲烷类似物对NR4A2(Nurr1)的结构依赖性活化(Structure-dependent activation of NR4A2(Nurr1) by 1,1-bis(3'-indolyl)-1-(aromatic)methane analogs in pancreatic cancer cells)”《生物化学药理学(Biochem Pharmacol.)》83(10):1445-55.65.Inamoto,T.、Czerniak,B.A.、Dinney,C.P.、Kamat,A.M. (2010)“孤儿核受体Nurr1的细胞质错误定位是膀胱癌的预后因素(Cytoplasmic mislocalization of the orphan nuclear receptor Nurr1 is a prognostic factor in bladder cancer)”《癌症(Cancer)》116:340-6.66.Inamoto,T.、Papineni,S.、Chintharlapalli,S.等人(2008)“1,1-双(3'-吡啶基)-1-(对氯苯基)甲烷活化孤儿核受体Nurr1并且抑制膀胱癌生长(1,1-Bis(3'-indolyl)-1-(p-chlorophenyl)methane activates the orphan nuclear receptor Nurr1 and inhibits bladder cancer growth)”《分子癌症治疗学(Mol Cancer Ther)》7:3825-33.67.Guo,J.、Zu,G.、Zhou,T.等人(2015)“孤儿核受体Nurr1表达在胃癌中的临床病理意义(Clinicopathological significance of orphan nuclear receptor Nurr1 expression in gastric cancer)”《临床和转化肿瘤学(Clin Transl Oncol)》17:788-94.68.Wang,J.、Yang,J.、Zou,Y.等人(2013)“孤儿核受体nurr1作为人前列腺癌进展的潜在新型标志物(Orphan nuclear receptor nurr1 as a potential novel marker for progression in human prostate cancer)”《亚太癌症防治杂志(Asian Pac J Cancer Prev)》14:2023-8.69.Han,Y.、Cai,H.、Ma,L.等人(2013)“孤儿核受体NR4A2赋予化疗耐药性并且预测接受术后化疗的结直肠癌患者的不良预后(Nuclear orphan receptor NR4A2 confers chemoresistance and predicts unfavorable prognosis of colorectal carcinoma patients who received postoperative chemotherapy)”《欧洲癌症杂志(Eur J Cancer)》49:3420-30.70.Holla,V.R.、Mann,J.R.、Shi,Q.和DuBois,R.N. (2005)《生物化学杂志》281,2676-2682.71.Bai,R.、Weng,C.、Dong,H.、Li,S.、Chen,G.、Xu,Z. (2015)“MicroRNA-409-3p部分地通过靶向GAB1表达抑制结直肠癌侵袭和转移(MicroRNA-409-3p suppresses colorectal cancer invasion and metastasis partly by targeting GAB1 expression)”《国际癌症杂志(Int J Cancer)》。137(10):2310-22.72.Li,X.、Wang,B.、Tang,L.、Zhang,Y.、Chen,L.、Gu,L.、Zhang,F.、Ouyang,J.、Zhang,X. (2018)“GSTA1表达与KCNJ5突变的肾上腺醛固酮腺瘤中的醛固酮水平相关(GSTA1 Expression Is Correlated With Aldosterone Level in KCNJ5-Mutated Adrenal Aldosterone-Producing Adenoma)”《临床内分泌代谢杂志(J Clin Endocrinol Metab.)》103(3):813-823.73.Li,Q.-X.、Ke,N.、Sundaram,R.、Wong-Staal,F. (2006)“NR4A1,2,3——孤儿核激素受体家族涉及细胞凋亡和致癌作用(NR4A1,2,3--an orphan nuclear hormone receptor family involved in cell apoptosis and carcinogenesis)”《组织学和病理组织学(Histol Histopathol.)》21(5):533-40.74.Bruning,J.M.、Wang,Y.、Olttrabella,F.、Tian,B.、Kholodar,S.A.、Liu,H.、Bhattacharya,P.、Guo,S.、Holton,J.M.、Fletterick,R.J.、Jacobson,M.P.、England,P.A. (2019)“多巴胺代谢物对核受体Nurr1的共价修饰和调节(Covalent modification and regulation of the nuclear receptor Nurr1 by a dopamine metabolite)”《细胞化学生物学(Cell Chem.Biol.)》26(5):674-685。

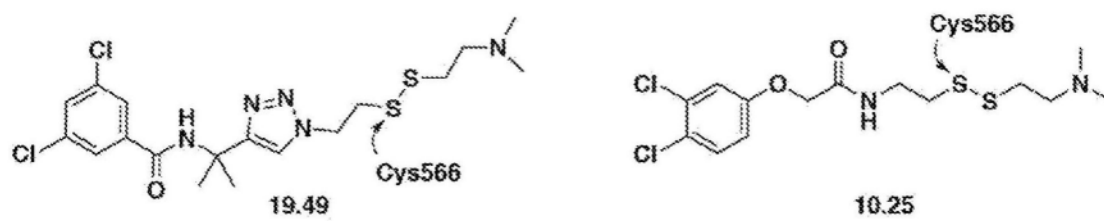


图1A

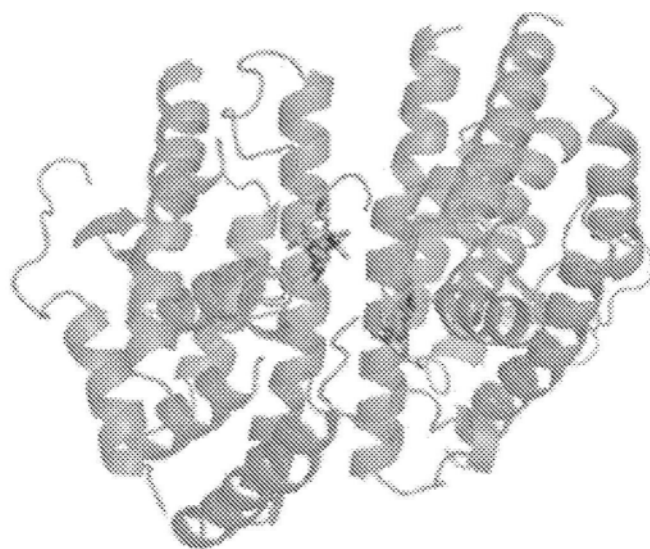


图1B

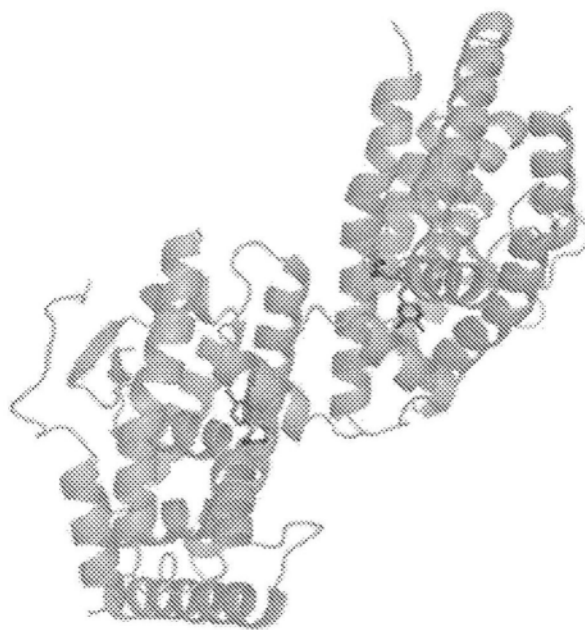


图1C

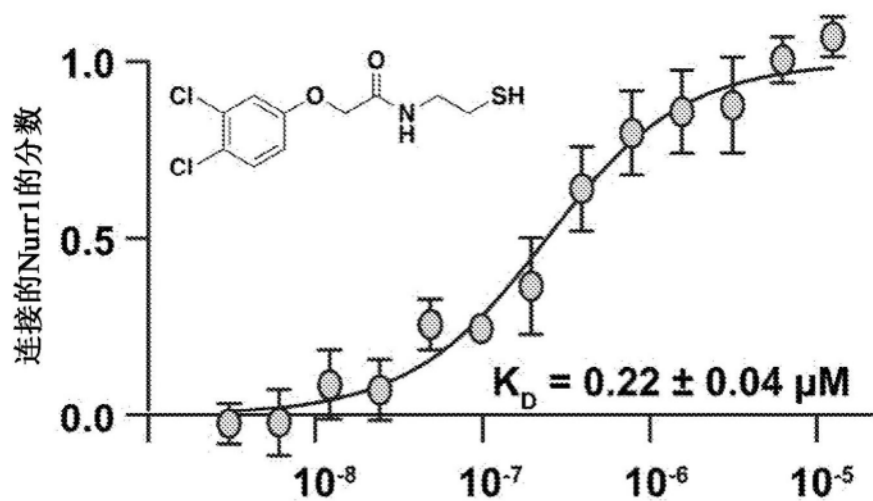


图2A

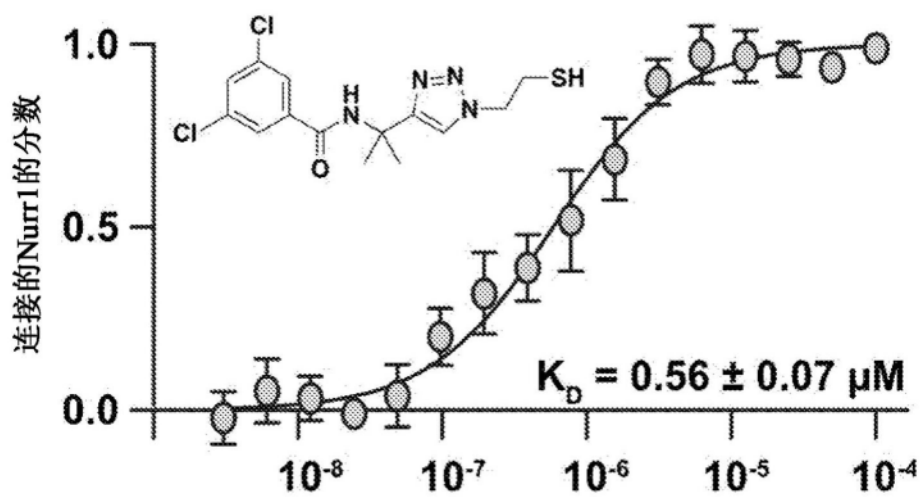


图2B

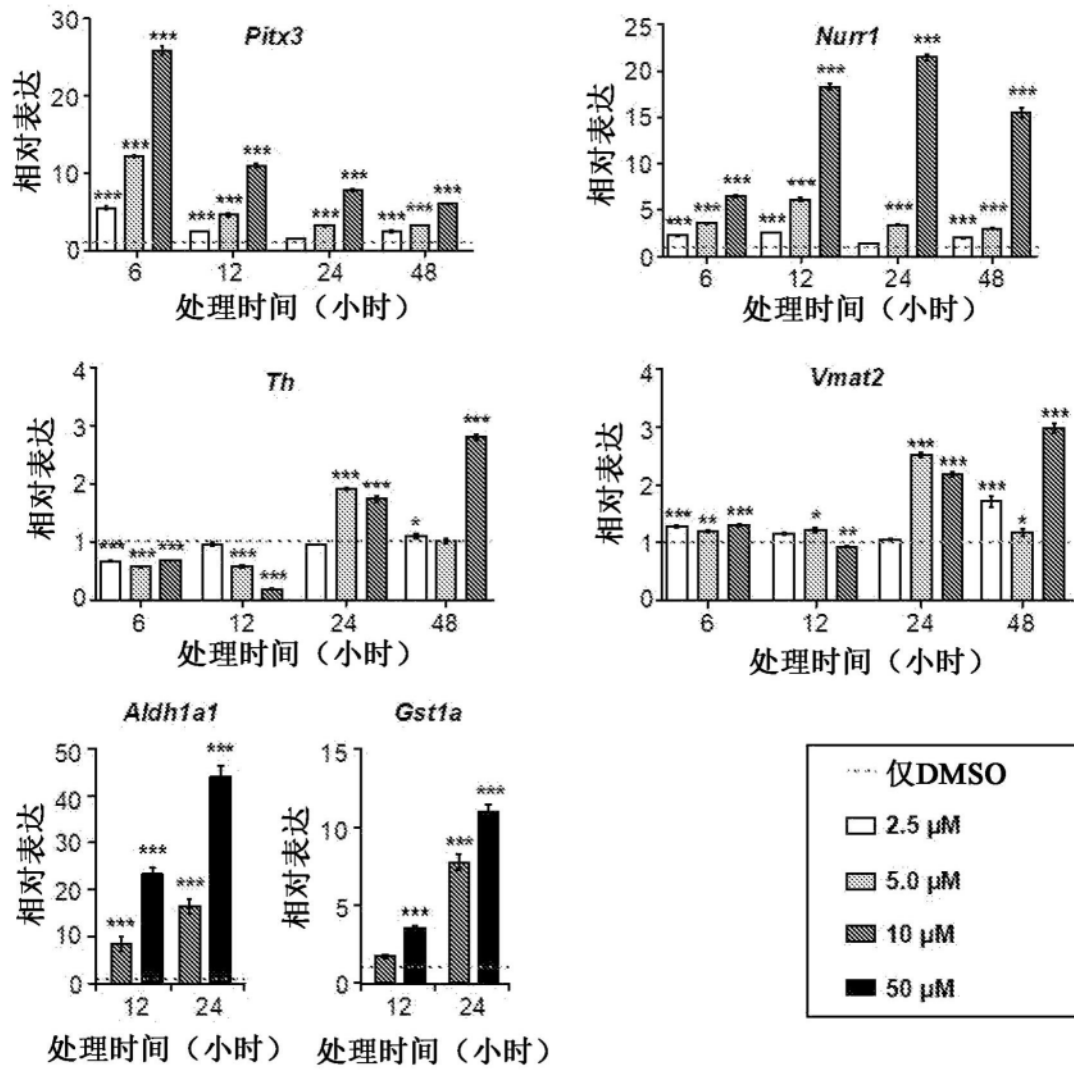


图3A

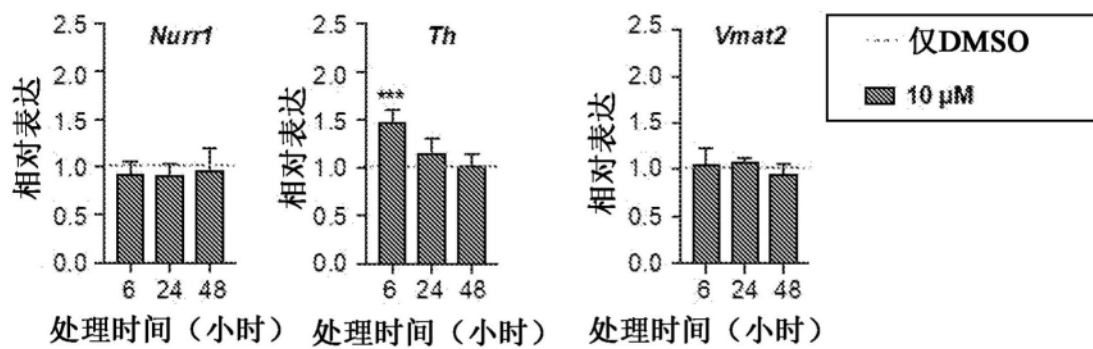


图3B

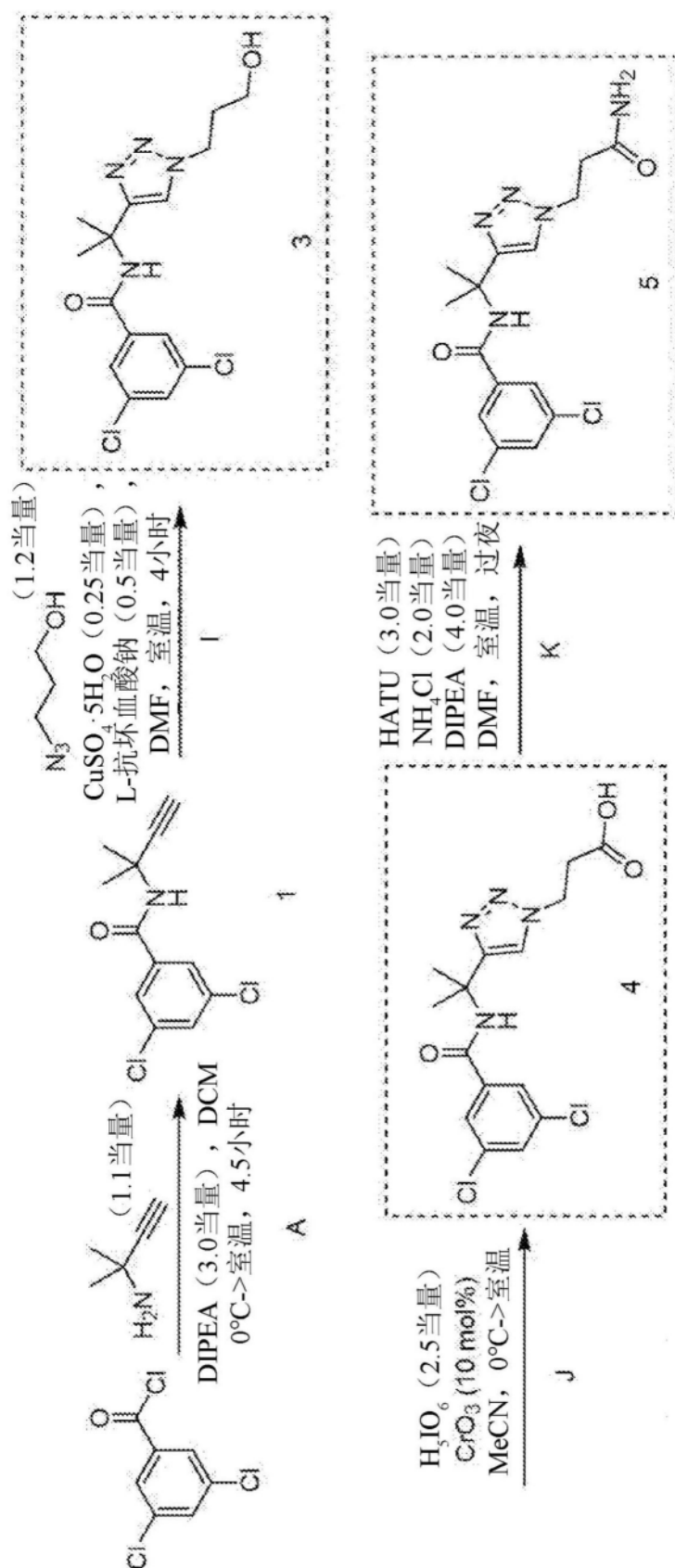


图4A

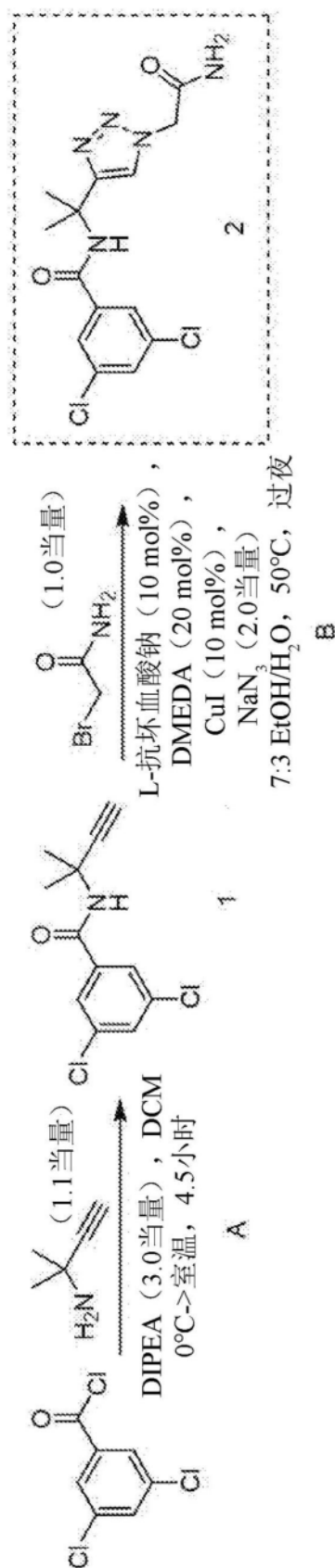


图4B

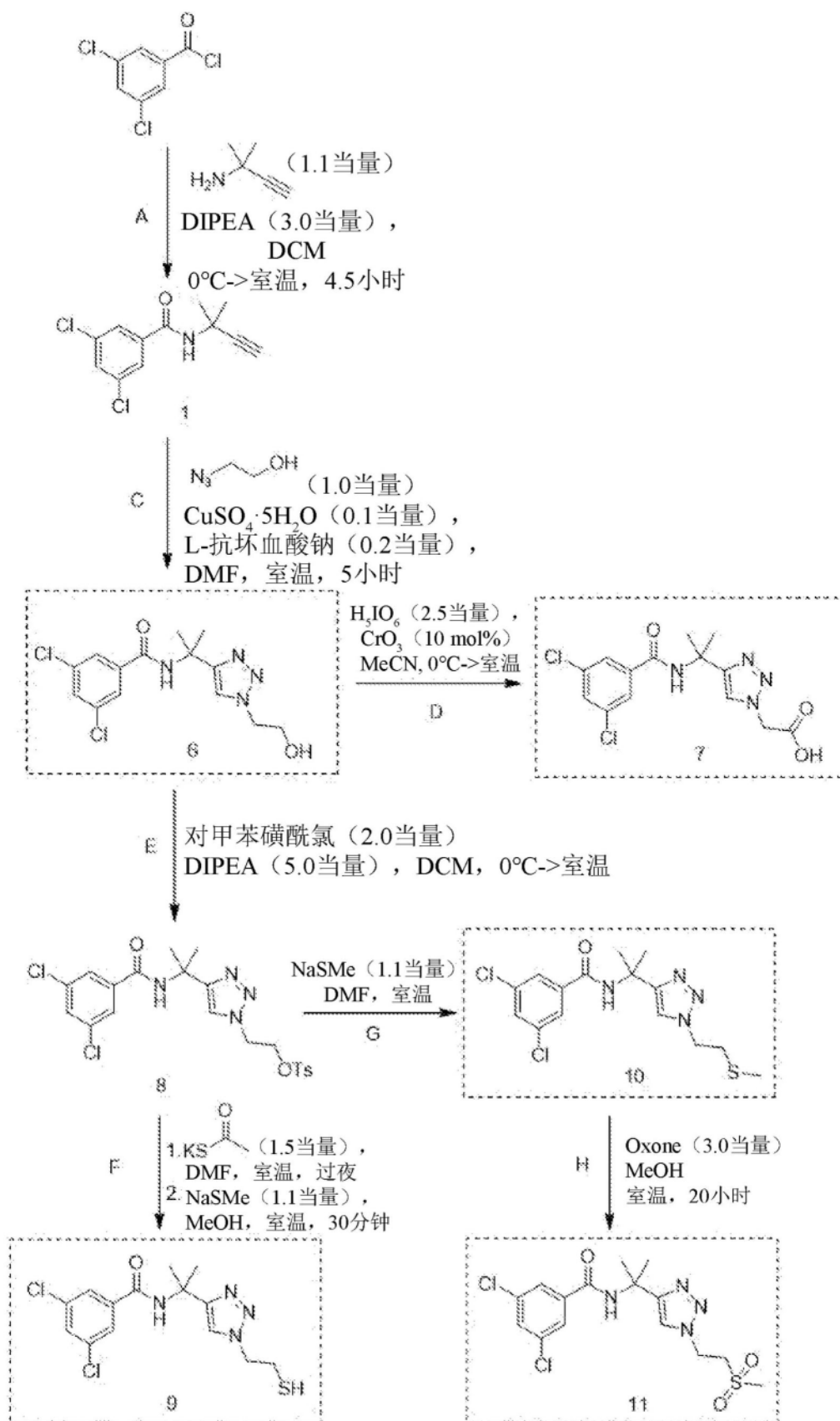


图4C

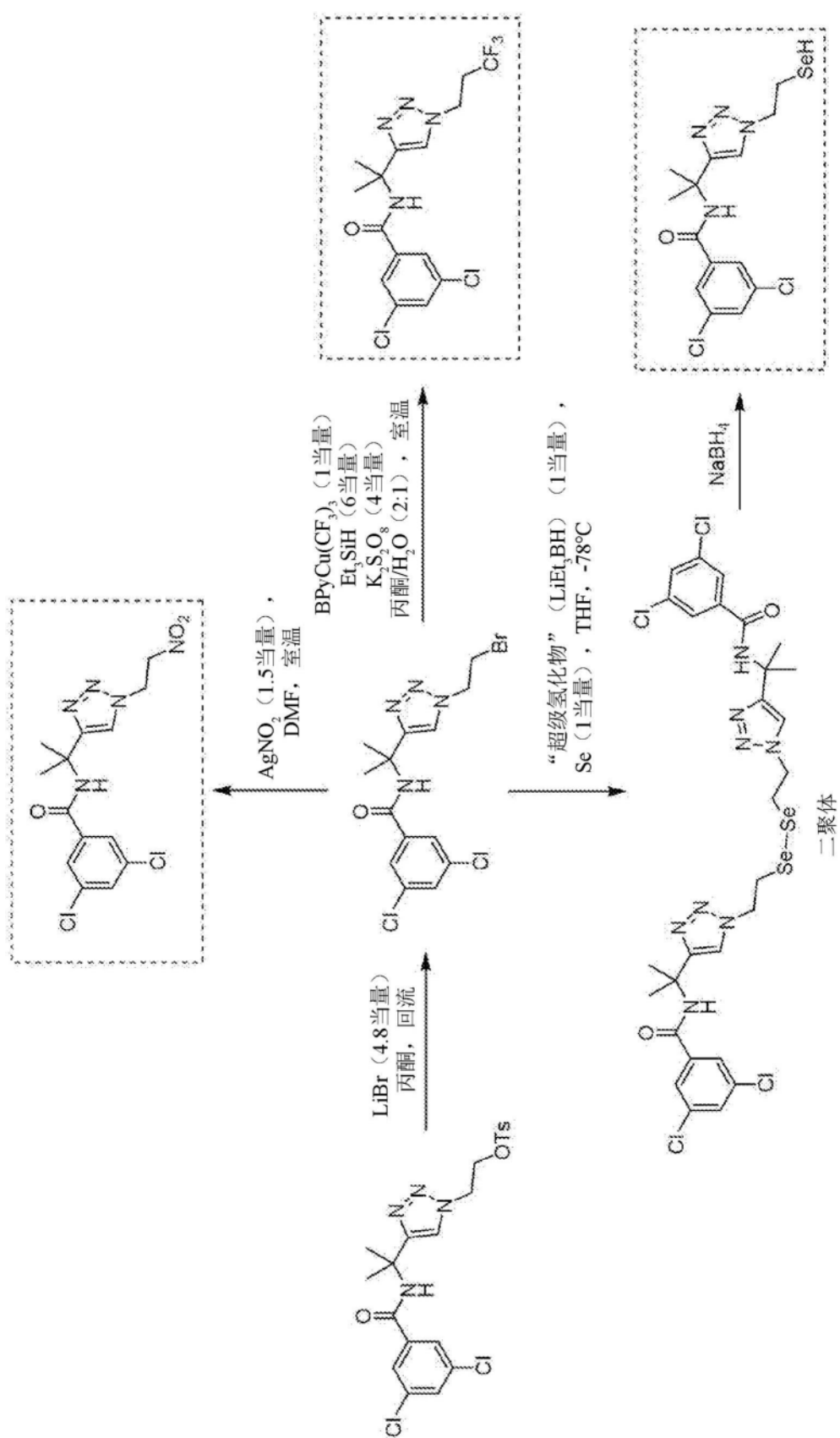


图4D