



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110248937 B

(45) 授权公告日 2022.03.29

(21) 申请号 201780067556.4

(22) 申请日 2017.10.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110248937 A

(43) 申请公布日 2019.09.17

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2016/103642 2016.10.27 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/077301 2017.10.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/077944 EN 2018.05.03

(73) 专利权人 拜耳股份有限公司
地址 德国莱沃库森
专利权人 拜耳医药股份公司
布罗德研究所股份有限公司
哈佛大学的校长及成员们
通用医疗公司

(72) 发明人 S.N.格拉德尔 D.阮 K.艾斯
J.巩特尔 T.斯特菲尔德 A.詹泽
S.克里斯蒂安 T.米勒
S.埃尔谢赫 H.J.周 C.赵
D.B.赛克斯 S.J.费拉拉 K.刘

S.A.赫伯特 C.默兹 M.尼胡斯
C.F.尼辛格 M.谢弗 K.齐默尔曼
J.克纳布莱恩 K.泰德 T.福佩尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 刘香宜

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C12N 15/70 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

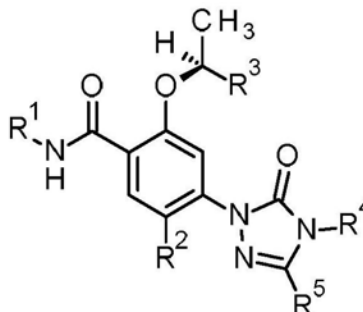
(56) 对比文件
WO 2013186692 A1, 2013.12.19
WO 2013087579 A1, 2013.06.20
Margaret A. Phillips等
.Triazolopyrimidine-Based Dihydroorotate
Dehydrogenase Inhibitors with Potent and
Selective Activity against the Malaria
Parasite Plasmodium falciparum.《J. Med.
Chem.》.2008,第51卷(第12期),

审查员 王瑞

权利要求书24页 说明书387页
序列表6页

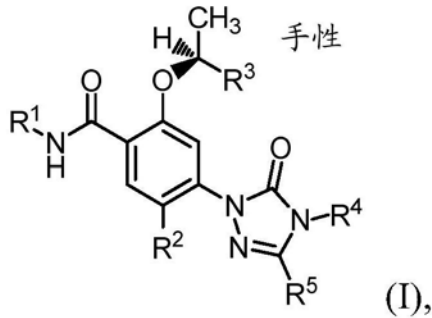
(54) 发明名称
4,5-环状1,2,4-三唑酮

(57) 摘要
本发明提供了通式(I)的三唑酮化合物:其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如本文定义,提供了制备所述化合物的方法,用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物和组合,以及所述化合物在制备用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性疾病的药物组合物中的用途,其作为唯一药剂或与其他活性成分组合使用。



(I)

1. 通式 (I) 的化合物



其中

R^1 表示选自以下的基团：

C_3 - C_6 -环烷基基团，其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-N(R^7)$ (R^8) 基团，

其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子，

C_2 - C_4 -羟基烷基基团，

$-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)$ (R^8) 基团，

4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1 - C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 基团和氧代(=O)基团，

苯基基团，其任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -羟基烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、氰基基团、羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团、 $-C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团、 $-N(R^7)$ (R^8) 基团、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)$ (R^8) 基团、 $-S(=O)_2N(R^7)$ (R^8) 基团和 SF_5 基团，

或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团： $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ，

茚满基基团，其任选取代有羟基基团

和

单环或二环杂芳基基团，

其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、羟基基团和 $-N(R^7)$ (R^8) 基团，

R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子，

R^3 表示选自以下的基团：

C_1 - C_3 -烷基基团、 C_3 - C_6 -环烷基基团、 C_1 - C_6 -卤代烷基基团，

C_1 - C_3 -羟基烷基基团、 C_2 - C_3 -烯基基团、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)R^8$ 基团，

$-(C_1-C_6-烷基)-N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团及苯基基团，

R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

* $-CH_2-X^1-X^2-#$ ，

* $-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ ，

* $-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ ，

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,

和

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#,

其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示R⁵与分子的其余部分的连接点,

以及其中基团

X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:

C(R¹²)₂和CH(R¹³),

及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团,

或

X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:

-N(R⁷)-、-O-、-S-和-S(=O)(=NR¹⁴)-,

X¹、X²、X³以及X⁴表示C(R¹²)₂基团,

及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团,

R⁶表示氢原子或选自以下的基团:

C₁-C₄-烷基基团和苄基基团,

R⁷和R⁸每次出现时独立表示氢原子或

C₁-C₃-烷基基团,

或

R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示

含氮的4-6-元杂环烷基基团,

R¹¹表示氢原子,

R¹²相同或不同,表示氢原子、卤素原子或C₁-C₃-烷基基团,

R¹³表示选自以下的基团:

羟基基团和-C(=O)OR⁶基团,

R¹⁵表示C₁-C₄-烷基基团,

或其盐。

2. 权利要求1的化合物,其中

R¹表示选自以下的基团:

C₃-C₆-环烷基基团,其选自环丙基和环己基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和-N(R⁷)(R⁸)基团,

其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

C₂-C₄-羟基烷基基团,

-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自C₁-C₃-烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)基团,

-C(=O) (C₁-C₃-烷基) 基团、-C(=O) (C₃-C₆-环烷基) 基团、-S(=O)₂ (C₁-C₃-烷基) 基团和氧代(=O) 基团，

苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、C₁-C₃-烷基基团、C₁-C₃-卤代烷基基团、C₁-C₃-羟基烷基基团、C₁-C₃-烷氧基基团、羟基基团、氰基基团、-C(=O)OR⁶基团、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团、-N(R⁷)(R⁸)基团、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)基团和SF₅基团，

或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：-CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-

茚满基基团，其任选取代有羟基基团

及

单环或二环杂芳基基团，

其选自咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吲唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基，以及

其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸)，

R²表示氢原子或氯原子或氟原子，

R³表示选自以下的基团：

C₁-C₃-烷基基团、C₃-C₆-环烷基基团、C₁-C₆-卤代烷基基团、C₁-C₃-羟基烷基基团、C₂-C₃-烯基基团、(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、-(C₁-C₆-烷基)-N(H)C(=O)OR¹⁵和苯基基团，

R⁴和R⁵以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

*-CH₂-X¹-X²-#，

*-CH₂-X¹-X²-X³-#，

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#，

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

和

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#，

其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示R⁵与分子的其余部分的连接点，

以及其中基团

X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团：

C(R¹²)₂和CH(R¹³)，

及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团，

或

X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团：

-N(R⁷)-、-O-、-S-和-S(=O)(=NH)-，

及X¹、X²、X³和X⁴之一表示C(R¹²)₂基团，

及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团，

R⁶表示氢原子或选自以下的基团：

C_1-C_4 -烷基基团和苄基基团，

R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或

C_1-C_3 -烷基基团，

或

R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团，

R^{11} 表示氢原子，

R^{12} 相同或不同，表示氢原子、卤素原子或

C_1-C_3 -烷基基团，

R^{13} 表示选自以下的基团：

羟基基团和 $-C(=O)OR^6$ 基团，

R^{15} 表示 C_1-C_4 -烷基基团，

或其盐。

3. 权利要求1的化合物，其中

R^1 表示选自以下的基团：

C_3-C_6 -环烷基基团，其选自环丙基基团和环己基基团，

其中 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氟原子、苯基基团和二甲基氨基基团，

其中所述苯基取代基任选取代有氟原子，

2-羟基-2-甲基丙基基团，

2-(二甲基氨基)乙基基团，

4-6-元杂环烷基基团，其选自氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基，以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：甲基基团、乙基基团、吡嗪基基团、叔丁氧羰基基团、乙酰基基团、1-环丙烷羰基基团、甲基磺酰基基团和氧代(=O)基团，苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、羟基甲基基团、甲氧基基团、羟基基团、氰基基团、 $-C(=O)OH$ 基团、 $-C(=O)OCH_3$ 基团、 $-C(=O)OC(CH_3)$ 基团、 $-C(=O)NH_2$ 基团、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 基团、氨基基团、甲基氨基基团、氨基甲基基团、 $-S(=O)_2NH_2$ 基团和 SF_5 基团，

或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团： $-CH-CH_2-NH-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ，

2-羟基茛满-1-基基团和

单环或二环杂芳基基团，

其选自

咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基，以及

其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、甲氧基基团、羟基基团和吗啉-4-基基团，

R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子，

R^3 表示选自以下的基团：

丙基、环己基、三氟甲基、1-羟基乙基、烯丙基、氨基甲基、(二甲基氨基)甲基、(叔丁氧羰基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、吡咯烷-1-基-甲基和苯基，

R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

*-(CH_2)₂-S-#，

*-(CH_2)₄-#，

*- CH_2 -C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)₂-#，

*- CH_2 -CF₂-(CH_2)₂-#，

*-(CH_2)₃-C(H)(C(=O)OH)-#，

*-CH(OH)-(CH_2)₃-#，

*- CH_2 -CH(OH)-(CH_2)₂-#，

*-(CH_2)₂-CH(OH)- CH_2 -#，

*-(CH_2)₃-C(H)(OH)-#，

*-CH=CH-CH(OH)- CH_2 -#，

*- CH_2 -C(CH_3)₂- CH_2 -O-#，

*-(CH_2)₂-O- CH_2 -#，

*-(CH_2)₃-O-#，

*-(CH_2)₃-N(CH_3)-#，

*-(CH_2)₃-S-#，

*-(CH_2)₃-S(=O)(=NH)-#，

*-(CH_2)₅-#，

*-(CH_2)₃-O- CH_2 -#，

*-(CH_2)₂-N(H)-(CH_2)₂-#

*-CH=CH-CH=CH-#，

*-N=CH-CH=CH-#，

和

*-CH=CH-N=CH-#，

其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点，

或其盐。

4. 权利要求1的化合物，其选自：

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺，

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺，

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(3-氯吡啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(5-甲基咪啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(5-氯咪啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(3-氯吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[1-(吡嗪-2-基)哌啶-4-基]苯甲酰胺,

N-[1-(环丙基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-(4R,S)-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,非对映异构体的混合物,

5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氨基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氨基-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-[2-氯-4-(五氟-λ6-硫基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺,

N-(2-氯-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2

(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-环丙基-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氰基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氰基-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
3- {[5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺基]氨基} 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,
N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-[4-(二甲基氨基)环己基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-乙基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]-吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]-N-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺,

N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]-吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-苯基-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氰基-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-甲基吡啉-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-(3-甲基吡啉-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基吡啉-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-[3-(羟基甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-8-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-6-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

3- {[5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺]氨基}-4-甲基苯甲酸,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-5-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-7-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基喹啉-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(1H-吡唑-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-3-羟基-1H-吡唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(3-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[3-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,

- 7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[6-(吗啉-4-基)吡嗪-3-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基嘧啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二甲基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[3-(吗啉-4-基)吡嗪-2-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
N-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-({2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸甲酯,

2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-(5-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸,

4-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸叔丁酯,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四

氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺,

N-(2-氰基-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-(2-氯-5-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-(2-氯-3-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-3,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-

c] [1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氰基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺
N-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基] 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-

- c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-甲基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢[1,3]噁唑并[2,3-c][1,2,4]三唑-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-4-(6,6-二甲基-3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
4-(6,6-二氟-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
2-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物,
2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体

的混合物，

2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物，

N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺，

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺，

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2R,3R)-3-羟基丁-2-基]氧基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2R)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基)苯甲酰胺，

N-[2-(二氟甲基)苯基]-2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺，

2-[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟-N-(4-甲基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-

5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

外消旋-2- {[4-(二甲基氨基)丁-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酰胺,

外消旋-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[(8R,S)-8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,非对映异构体的混合物,

5-氯-N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-(2-氯-6-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-(4-甲基哒嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氯-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺

5-氯-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟-3-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-亚氨基-3,8-二氧代-5,6,7,8-四氢-8 λ^6 -[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(7-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

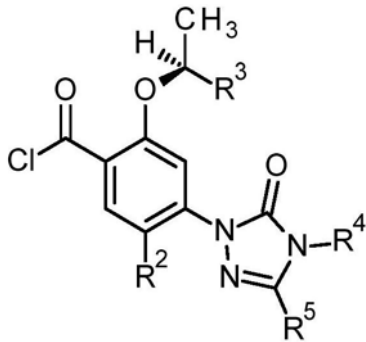
N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

外消旋-2-{2-[2-(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-4-氟-5-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯氧基}丙基}氨基甲酸叔丁酯,和

外消旋-2-{[1-氨基丙-2-基]氧基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,与盐酸形成的盐,或其盐。

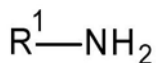
5. 制备权利要求1-4任一项的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

使通式(IX)的中间体化合物:



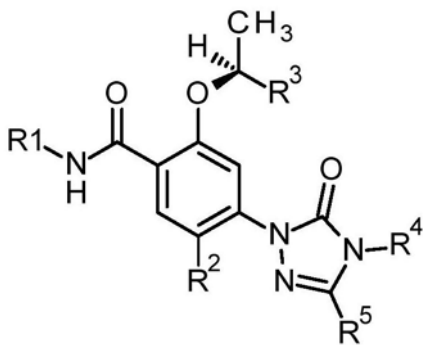
(IX),

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如就权利要求1-4任一项的通式(I)的化合物所定义,与通式(X)的化合物反应:



(X),

其中 R^1 如就权利要求1-4任一项的通式(I)的化合物所定义,由此得到通式(I)的化合物:



(I),

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如就权利要求1-4任一项的通式(I)的化合物所定义,

然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

6. 权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防疾病。

7. 药物组合物,其包含权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

8. 药物组合,其包含:

- 一种或多种第一活性成分,具体是权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物,和
- 一种或多种另外的活性成分,具体是抗癌剂。

9. 权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

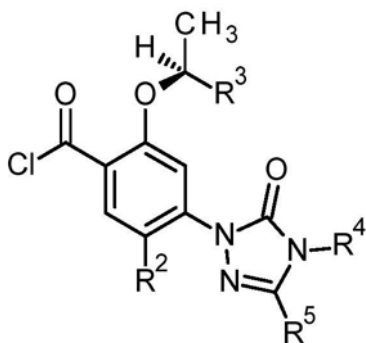
10. 根据权利要求9的用途,其中所述疾病为过度增殖性或炎性障碍。

11. 根据权利要求10的用途,其中所述疾病为癌症。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述癌症疾病选自实体瘤、白血病和淋巴瘤。

13. 根据权利要求12的用途,其中所述癌症疾病选自肺癌、成胶质细胞瘤、前列腺癌、急性髓性白血病和淋巴瘤。

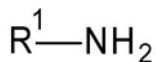
14. 通式 (IX) 的化合物用于制备权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物的用途:



(IX),

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如就权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物所定义。

15. 通式 (X) 的化合物用于制备权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物的用途:



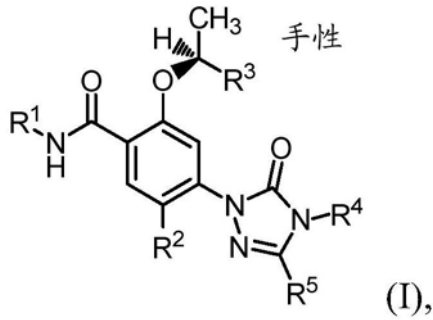
(X),

其中 R^1 如就权利要求1-4任一项的通式 (I) 的化合物所定义。

16. 根据权利要求13的用途,其中所述癌症疾病为淋巴瘤。

17. 权利要求1-4任一项的化合物在制备用于降低细胞增殖的药物中的用途,所述用途包括使所述细胞接触有效量的权利要求1-4任一项的化合物。

18. 制备通式 (I) 的化合物的方法,

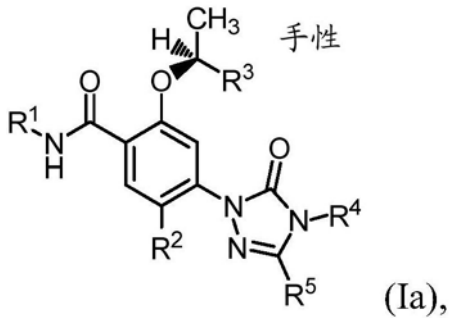


其中

R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-3中任一项所定义,和

R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们与它们所连接的氮原子和碳原子一起形成5-7元饱和的或部分不饱和的杂环,所述杂环被羟基基团取代一次,

所述方法通过使通式(Ia)的化合物在需氧的条件下以及在合适的培养基中与修饰的大肠杆菌干细胞反应,所述修饰的大肠杆菌干细胞携带基因组序列Seq. ID No.1或Seq. ID No.2,所述培养基包含缓冲溶液,营养液和任选的络合剂,形成那些如上定义的通式(I)的化合物,



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-3中任一项所定义,和

R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

*-CH₂-X¹-X²-#,

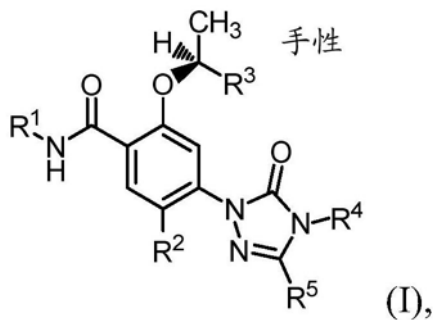
*-CH₂-X¹-X²-X³-#,

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#,

以及X¹、X²、X³以及X⁴为-CH₂-

其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

19. 根据权利要求18的制备通式(I)的化合物的方法,



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-3中任一项所定义,和

R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

*-CH(OH)- X^1 - X^2 -#,

*-CH₂-CH(OH)- X^2 -#,

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 -#,

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 -#,

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 -#,

*-CH=CH-CH(OH)- X^3 -#,

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#,

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 - X^4 -#,

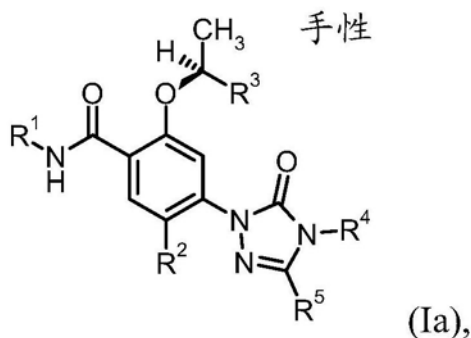
*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 - X^4 -#,

*-CH₂- X^1 - X^2 -CH(OH)- X^4 -#,

以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为-CH₂-

其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点,

所述方法通过使通式(Ia)的化合物在需氧的条件下以及在合适的培养基中与修饰的大肠杆菌干细胞反应,所述修饰的大肠杆菌干细胞携带基因组序列Seq. ID No.1或Seq. ID No.2,所述培养基包含缓冲溶液,营养液和任选的络合剂,形成那些如上定义的通式(I)的化合物,



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-3中任一项所定义,和

R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

*-CH₂- X^1 - X^2 -#,

*-CH₂- X^1 - X^2 - X^3 -#,

*-CH₂- X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#,

以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为-CH₂-

其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

20. 根据权利要求1的式(I)化合物,其通过权利要求18或19的方法获得。

4,5-环状1,2,4-三唑酮

技术领域

[0001] 本发明提供了如本文定义的通式(I)的4,5-*a*-环状1,2,4-三唑酮化合物,制备所述化合物的方法,用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物和组合,以及所述化合物在制备用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性疾病和/或炎症疾病的药物组合物中的用途,其作为唯一药剂或与其他活性成分组合使用。

背景技术

[0002] 本发明提供了通式(I)的4,5-环状1,2,4-三唑酮化合物,其抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)。

[0003] 急性髓性白血病(AML)是人类中最常见的急性白血病,其5年存活率仅为约30%。AML是骨髓系血细胞的恶性肿瘤。发病率和治愈机会高度依赖年龄。在过去的几十年中,AML护理的化疗标准没有发生显著变化,突出了对新疗法的需求。AML的主要标志是在细胞分化的早期阶段白血病细胞的分化停滞。随着ATRA或三氧化二砷在急性早幼粒细胞白血病(APL)中诱导分化的成功,可以看出白血病分化治疗的潜力。大约10%的AML属于APL亚型,其中白血病细胞携带染色体易位,导致涉及视黄酸受体的癌蛋白融合。虽然用ATRA或三氧化二砷治疗导致患者存活率显著增加,总体存活率超过70%,但不幸的是,对非APL AML缺乏相当的分化治疗(Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, Sanz M.A.等人, Blood 2009, 113(9), 1875-1891)。因此,诱导AML细胞分化的新疗法具有很高的关注和医学需求。

[0004] 二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)

[0005] DHODH位于线粒体中,该酶负责嘧啶从头合成的第二步和限速步骤,其将二氢乳清酸转化为乳清酸(Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides, Löffler M.等人, Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129)。

[0006] 由于嘧啶产生对DNA和RNA合成至关重要, DHODH对细胞增殖是非常重要的。该酶被认为是癌症、免疫疾病、寄生虫和病毒性疾病的有吸引力的药物靶标,并且DHODH小分子抑制剂如来氟米特/特立氟胺和布喹那已被批准用于类风湿性关节炎和多发性硬化症的临床应用。此外,临床前研究表明, DHODH抑制剂可用于治疗血液学癌症适应症,用于治疗实体瘤(如神经母细胞瘤,黑色素瘤,结肠癌,乳腺癌和肺癌),用于治疗寄生虫病(如疟疾),用于病毒性疾病治疗。

[0007] US 6444613 B1涉及脱叶剂领域,具体是含有噻苯隆的混合物,以及它们在棉花作物中的用途。这些混合物包括2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物作为除草剂,其还抑制原卟啉原-(IX)氧化酶(PPO抑制剂)。

[0008] W0199802422描述了取代的芳族羰基化合物,其中2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物作为除草剂。

[0009] 从CN106543139中获知,一些三唑酮化合物作为农用化学品。

[0010] US2016/0251341A1描述了三唑化合物作为丝氨酸蛋白酶抑制剂,其可用于抑制凝血酶和/或激肽释放酶。

[0011] W02013/186692A1描述了作为mPGES-1抑制剂的三唑酮化合物,其可用于治疗各种来自各种疾病或病症的疼痛和/或炎症,例如哮喘,骨关节炎,类风湿性关节炎,急性或慢性疼痛和神经变性疾病。

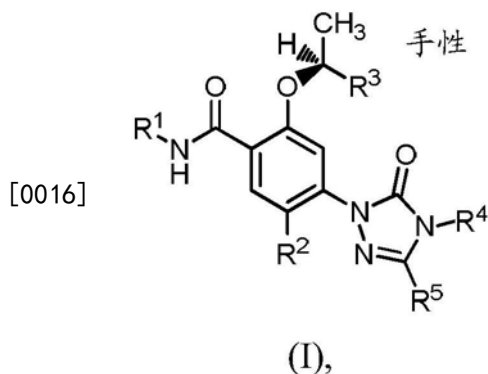
[0012] W02010/077686A1描述了沉默调节蛋白(sirtuin)的调节性化合物,例如,异吡啶啉酮和相关化合物,及其使用方法。沉默调节蛋白的调节性化合物可用于增加细胞的寿命,以及治疗和/或预防多种疾病和病症,包括例如与衰老或应激有关的疾病或病症、糖尿病、肥胖症、神经变性疾病、心血管疾病、血液凝固障碍、炎症、癌症和/或潮红以及将受益于线粒体活性增加的疾病或病症。

发明内容

[0013] 现在已经发现(这部分地构成了本发明的基础),本发明的化合物(例如,通式(I)的4,5-环状1,2,4-三唑酮化合物)具有令人惊讶和有利的特性。

[0014] 具体是,令人惊讶地发现本发明化合物可有效抑制DHODH,因此可用于治疗或预防疾病,包括过度增殖性和/或炎症障碍,例如癌症。

[0015] 根据一个方面,本发明提供了通式(I)的化合物:



[0017] 其中

[0018] R^1 表示选自以下的基团:

[0019] C_1-C_8 -烷基基团,其任选取代有选自以下的基团:

[0020] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基,

[0021] 其中所述苯基取代基被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代一次、两次或三次:卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[0022] C_2-C_8 -卤代烷基基团,

[0023] C_3-C_8 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和-N(R^7)(R^8)基团,

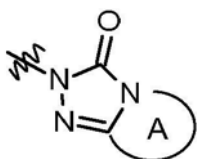
[0024] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[0025] C_2-C_6 -氰基烷基基团,

[0026] C_2-C_6 -羟基烷基基团,

- [0027] $(C_2-C_6\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ 基团,
- [0028] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0029] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0030] 4-7元任选不饱和的杂环基团,其通过碳原子与分子的其余部分相连,并且其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 基团和氧代(=O)基团,
- [0031] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0032] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [0033] 苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0034] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-O-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,
- [0035] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选含有 $C(=O)$ 基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0036] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0037] 以及
- [0038] 单环或二环杂芳基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0039] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$,和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0040] R^2 表示氢原子或卤素原子,
- [0041] R^3 表示选自以下的基团:
- [0042] C_1-C_6 -烷基基团,
- [0043] C_3-C_8 -环烷基基团,
- [0044] C_1-C_6 -卤代烷基基团,

- [0045] C_1 - C_6 -羟基烷基基团，
 [0046] C_2 - C_6 -烯基基团，
 [0047] C_2 - C_6 -炔基 (alkynyl) 基团，
 [0048] C_4 - C_8 -环烯基基团，
 [0049] (C_1 - C_6 -烷基)-N(R^7) R^8 基团，
 [0050] -(C_1 - C_6 -烷基)-N(H)C(=O) R^6 基团，
 [0051] -(C_1 - C_6 -烷基)-N(H)C(=O)OR¹⁵基团，
 [0052] -(C_1 - C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团，其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，以及其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1 - C_3 -烷基基团，
 [0053] 以及
 [0054] 苯基基团，
 [0055] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
 [0056] C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、-O(C_2 - C_6 -烯基)、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-N(O)₂，和-N(R^7)(R^8)，
 [0057] R^4 和 R^5 一起形成局部式(i)的5-6元任选不饱和的杂环A



[0058]

(i)

- [0059] 由此环A除了两个必须存在的原子，即桥接两个环的氮原子和碳原子之外，还携带额外的选自以下的3-6个成员：-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)(=NR¹⁴)-、-N=、-N(R^7)-、-C(=O)-、-CH=、-CR¹¹=、-C(R^{12})₂-、-C(H)(R^{13})-，
 [0060] R^6 表示氢原子或选自以下的基团：
 [0061] C_1 - C_6 -烷基基团和苄基基团，
 [0062] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
 [0063] C_1 - C_6 -烷基基团、 C_2 - C_6 -烯基基团、 C_2 - C_6 -羟基烷基基团、卤代烷基基团、芳基、(C_1 - C_6 -烷基)-芳基基团，和-(C_2 - C_6 -烷基)-N(R^9)(R^{10})基团，
 [0064] 或
 [0065] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
 [0066] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
 [0067] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：
 [0068] C_1 - C_6 -烷基、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_3 -烷基)、-S(=O)₂(C_2 - C_6 -烯基)，和-C(=O)OR⁶，
 [0069] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
 [0070] 或

- [0071] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0072] 含氮的4-7-元杂环烷基基团,
- [0073] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [0074] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂, 和-N(R⁷)(R⁸),
- [0075] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [0076] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [0077] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂, 和-N(R⁷)(R⁸),
- [0078] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [0079] 氰基基团和-C(=O)(C_1-C_3 -卤代烷基)基团,
- [0080] R^{15} 表示选自以下的基团:
- [0081] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团,
- [0082] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物、其盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0083] 定义
- [0084] 术语“取代的”是指在指定原子或基团上的一个或者多个氢被来自指出的基团的选择所替代,条件是不超出所指定原子在现状下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。
- [0085] 术语“任选取代的”是指取代基的数目可以等于或不同于零。除非另有说明,任选取代的基团可以被多个任选的取代基取代,这可以通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基取代氢原子来安置。通常,当存在时,任选的取代基的数量可以是1、2、3、4或5,具体是1、2或3。
- [0086] 如本文所用,术语“一个或多个”,例如在本发明的通式(I)的化合物的取代基的定义中,表示“1、2、3、4或5,具体是1、2、3或4,更具体是1、2或3,甚至更具体是1或2”。
- [0087] 如本文所用,氧代取代基表示氧原子,其通过双键与碳原子或硫原子键合。
- [0088] 术语“环取代基”是指与芳族或非香族环连接的取代基,其替换环上的可用氢。
- [0089] 若复合取代基由多于一个部分组成,例如(C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-,给定部分的位置可以在所述复合取代基的任何合适位置,即 C_1-C_3 -烷氧基部分可以连接到所述(C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团的 C_1-C_6 -烷基部分的任何碳原子上。在这种复合取代基的开头或末尾的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮,氧或硫原子)的环被取代基取代,则所述取代基可以在所述环的任何合适位置处结合、与合适的碳原子和/或合适的杂原子结合。
- [0090] 当在说明书中使用时,术语“包含”包括“由...组成”。
- [0091] 如果在本文中,任何术语被称为“如本文所述”,则意味着它可以在本文中的任何

地方提及。

[0092] 本文中提到的术语具有以下含义：

[0093] 术语“卤素原子”是指氟，氯，溴或碘原子，具体是氟，氯或溴原子。

[0094] 术语“ C_1-C_8 -烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基，其具有1、2、3、4、5或6个碳原子，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、庚基或辛基基团，或其异构体。具体地，所述基团具有1、2、3、4、5或6个碳原子（“ C_1-C_6 -烷基”），例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基基团。具体地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子（“ C_1-C_4 -烷基”），例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基基团，更具体地，1、2或3个碳原子（“ C_1-C_3 -烷基”），例如甲基、乙基、正丙基或异丙基基团。

[0095] 术语“ C_1-C_6 -羟基烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基，其中所述术语“ C_1-C_6 -烷基”如前面定义，以及其中1或2个氢原子被羟基基团替代，例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基丙-2-基、3-羟基-2-甲基丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基基团。具体地，所述基团具有1、2或3个碳原子（“ C_1-C_3 -羟基烷基”），例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基或1,3-二羟基丙-2-基基团。

[0096] 术语“ C_1-C_6 -烷基硫基”表示式 $(C_1-C_6-烷基)-S-$ 的直链或支链的饱和一价基团，其中所述术语“ C_1-C_6 -烷基”如前面定义，例如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基、异戊基硫基、己基硫基基团。

[0097] 术语“ C_2-C_8 -卤代烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基，其中所述术语“ C_2-C_8 -烷基”如前面定义，以及其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地，所述卤素原子是氟原子。所述 C_2-C_8 -卤代烷基基团为，例如2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。具体地，所述基团具有2、3、4、5或6个碳原子（“ C_2-C_6 -卤代烷基”）。

[0098] 术语“ C_1-C_6 -卤代烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基，其中所述术语“ C_1-C_6 -烷基”如前面定义，以及其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地，所述卤素原子为氟原子。所述 C_1-C_6 -卤代烷基基团为，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。具体地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子（“ C_1-C_4 -卤代烷基”），更具体地1、2或3个碳原子（“ C_1-C_3 -卤代烷基”），例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。

[0099] 术语“ C_1-C_6 -烷氧基”表示式 $(C_1-C_6-烷基)-O-$ 的直链或支链的饱和一价基团，其中

所述术语“ C_1-C_6 -烷基”如前面定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基、异戊基氧基或正己基氧基,或其异构体。具体地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“ C_1-C_3 -烷氧基”),例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基基团。

[0100] 术语“ C_1-C_6 -卤代烷氧基”表示如前面定义的直链或支链的饱和一价 C_1-C_6 -烷氧基基团,其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地,所述卤素原子为氟原子。所述 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团为,例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。具体地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“ C_1-C_3 -卤代烷氧基”),例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基基团。

[0101] 术语“ C_2-C_6 -烯基”表示直链或支链的一价烃基,其含有一个双键,并且具有2、3、4、5或6个碳原子,具体是2或3个碳原子(“ C_2-C_3 -烯基”),应理解,在其中所述烯基基团含有多于一个双键的情况下,则所述双键可以彼此孤立或共轭。所述烯基基团为,例如乙烯基、丙-2-烯-1-基(或“烯丙基”)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或“异丙烯基”)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-异丙基丙-1-烯基、1-异丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基,或1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基基团。具体地,所述基团是烯丙基。

[0102] 术语“ C_2-C_6 -炔基”表示直链或支链的一价烃基,其含有一个叁键,并且具有2、3、4、5或6个碳原子,具体是2或3个碳原子(“ C_2-C_3 -炔基”)。所述 C_2-C_6 -炔基基团为,例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或“炔丙基”)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基基团。

[0103] 术语“ C_3-C_8 -环烷基”表示饱和的一价的单-或双环烃环,其含有3、4、5、6、7或8个碳原子(“ C_3-C_8 -环烷基”)。所述 C_3-C_8 -环烷基基团例如,单环烃环,例如环丙基,环丁基,环戊

基,环己基,环庚基或环辛基,或双环烃环,例如双环[4.2.0]辛基或八氢戊烯基。具体地,所述基团含有3、4、5或6个碳原子(“C₃-C₆-环烷基”),例如环丙基,环丁基,环戊基或环己基基团。具体地,所述基团含有4、5、6、7或8个碳原子(“C₄-C₈-环烷基”)。例如环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基基团。

[0104] 术语“C₄-C₈-环烯基”表示一价单-或双环烃环”,其含有3、4、5、6、7或8个碳原子和一个双键。具体地,所述环含有4、5或6个碳原子(“C₄-C₆-环烯基”)。所述C₄-C₈-环烯基基团是例如单环烃环,例如环丁烯基,环戊烯基,环己烯基,环庚烯基或环辛烯基,或双环烃环,例如双环[2.2.1]庚-2-烯基或双环[2.2.2]辛-2-烯基。

[0105] 术语“C₃-C₈-环烷氧基”表示式(C₃-C₈-环烷基)-O-的饱和一价单-或双环基团,其含有3、4、5、6、7或8个碳原,其中所述术语“C₃-C₈-环烷基”如前面定义,例如环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基,环己基氧基,环庚基氧基或环辛基氧基。具体地,所述基团具有3、4、5或6个碳原子(“C₃-C₆-环烷氧基”),例如环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基或环己基氧基基团。

[0106] 术语“4-7-元杂环烷基”和“4-6-元杂环烷基”是指单环饱和的杂环,分别具有总共4、5、6或7个或4、5或6个环原子,其含有一个或两个相同或不同的选自N,O和S系列的环杂原子。

[0107] 所述杂环烷基基团可以是(但不限于此)4-元环,例如氮杂环丁烷基,氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基;或5-元环,如四氢呋喃基,1,3-二氧戊环基,硫杂环戊烷基(thiolanyl),吡咯烷基,咪唑烷基,吡唑烷基,1,1-二氧化硫杂环戊烷基,二氧化四氢噻喃基,1,2-噁唑烷基,1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6-元环,例如四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,二噻烷基,硫吗啉基,哌嗪基,1,3-二噁烷基,1,4-二噁烷基或1,2-噁嗪基;或7-元环例如,氮杂环庚烷基,1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧杂环庚烷基。

[0108] 术语“4-7-元含氮杂环烷基”和“4-6-元含氮杂环烷基”是指单环饱和杂环,分别具有总共4、5、6或7个或4、5或6个环原子,含有一个环氮原子和任选的另一个选自N,O和S原子系列的环杂原子。

[0109] 所述含氮杂环烷基基团可以是(但不限于此)4-元环,例如氮杂环丁烷基;或5-元环,例如吡咯烷基,咪唑烷基,吡唑烷基,1,2-噁唑烷基,1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6-元环,如哌啶基,吗啉基,硫吗啉基,哌嗪基或1,2-噁嗪基,或7-元环,如氮杂环庚烷基,1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0110] 术语“5-7-元杂环烯基”是指单环不饱和非芳族杂环,总共含有5、6或7个环原子,其含有一个或两个双键和一个或两个相同或不同的选自N,O和S系列的环杂原子。

[0111] 所述杂环烯基为例如4H-吡喃基,2H-吡喃基,2,5-二氢-1H-吡咯基,[1,3]二氧杂环戊烯基,4H-[1,3,4]噻二嗪基,2,5-二氢呋喃基,2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢噻吩基,2,3-二氢噻吩基,4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

[0112] 术语“4-7元任选不饱和的杂环基团”包括术语“4-7-元杂环烷基”和“5-7-元杂环烯基”。

[0113] 术语“芳基”包括芳族环系统,其为单环或双环,尤其是苯基和萘基。

[0114] 术语“苯基基团,其中两个相邻取代基可以一起形成5或6元任选地芳族或非芳族环,且任选含有C(=O)基团”,并且尤其包括萘基,茚满基和四氢萘基。

[0115] 术语“杂芳基”表示一价单环或二环芳族环,其具有5、6、8、9或10个环原子(“5-10-元杂芳基”基团),具体是5、6、9或10个环原子,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个自N, O和/或S系列的其他环杂原子,并且通过环碳原子或任选地通过环氮原子键合(如果由化合价允许)。

[0116] 所述杂芳基基团可以是5-元杂芳基基团,例如,噻吩基,呋喃基,吡咯基,噁唑基,噻唑基,咪唑基,吡唑基,异噁唑基,异噻唑基,噁二唑基,三唑基,噻二唑基或四唑基;或6-元杂芳基基团,例如吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基或三嗪基;或9-元杂芳基基团,例如苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噁唑基,苯并异噁唑基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并三唑基,吲唑基,吲哚基,异吲哚基,吲嗪基或嘌呤基;或者10-元杂芳基基团,例如喹啉基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹喔啉基或蝶啶基。

[0117] 通常并且除非另作说明,否则杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如互变异构体和相对于与分子的其余部分的连接点的位置异构体。由此,对于一些说明性的非限制性实例,所述术语吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或所述术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0118] 在本文上下文使用的术语“C₁-C₆”,例如在“C₁-C₆-烷基”、“C₁-C₆-卤代烷基”、“C₁-C₆-羟基烷基”、“C₁-C₆-烷氧基”、或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的定义的背景下,是指具有1至6个有限数量的碳原子的烷基,即具有1、2、3、4、5、或6个碳原子。

[0119] 此外,如本文所用,在本文上下文使用的术语“C₃-C₈”,例如在“C₃-C₈-环烷基”的定义的背景下,是指具有3至8个有限数量的碳原子的环烷基基团,即具有3、4、5、6、7或8个碳原子。

[0120] 当给出值的范围时,所述范围包括所述范围内的每个值和子范围。

[0121] 例如,

[0122] “C₁-C₈”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0123] “C₁-C₆”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0124] “C₁-C₄”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₄、C₂-C₃和C₃-C₄;

[0125] “C₁-C₃”包括C₁、C₂、C₃、C₁-C₃、C₁-C₂和C₂-C₃;

[0126] “C₂-C₆”包括C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0127] “C₃-C₈”包括C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0128] “C₃-C₆”包括C₃、C₄、C₅、C₆、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0129] “C₄-C₈”包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0130] “C₄-C₇”包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₇、C₅-C₆和C₆-C₇;

[0131] “C₄-C₆”包括C₄、C₅、C₆、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0132] “C₅-C₁₀”包括C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-

C_8 、 C_6 - C_7 、 C_7 - C_{10} 、 C_7 - C_9 、 C_7 - C_8 、 C_8 - C_{10} 、 C_8 - C_9 和 C_9 - C_{10} ;

[0133] “ C_6 - C_{10} ”包括 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_6 - C_{10} 、 C_6 - C_9 、 C_6 - C_8 、 C_6 - C_7 、 C_7 - C_{10} 、 C_7 - C_9 、 C_7 - C_8 、 C_8 - C_{10} 、 C_8 - C_9 和 C_9 - C_{10} 。

[0134] 如本文所用,术语“离去基团”是指在化学反应中被替换的原子或原子团,作为与其结合的电子的稳定物质。具体地,这种离去基团选自:卤化物,具体是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物、(甲基磺酰基)氧基、[(三氟甲基)磺酰基]氧基、[(九氟丁基)磺酰基]氧基、(苯基磺酰基)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-溴苯基)磺酰基]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0135] 术语“取代基”是指在该基团的任何原子上替换其中的一个或多个氢原子的“取代的”基团,例如在烷基,卤代烷基,环烷基,杂环基,杂环烯基,环烯基,芳基或杂芳基基团上。在一个方面,基团上的取代基独立地是任何一个单一的原子或原子团,或者为该取代基描绘的两个或更多个允许的原子或原子团的任何组合。在另一方面,取代基本身可以被任何一个上述取代基取代。此外,如本文所用,短语“任选取代的”是指未取代的(例如,被H取代)或取代的。

[0136] 应理解,本文化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,当基团可以被许多取代基中的一个或多个取代时,选择这样的取代以符合关于化合价等的化学键合的原理,并得到并非固有或不稳定的化合物。例如,任何碳原子将与两个,三个或四个其他原子键合,与碳的四个价电子一致。

[0137] “受试者”是指哺乳动物,包括但不限于人类或非人类哺乳动物,例如牛,马,犬,绵羊,啮齿动物或猫科动物。

[0138] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。因此,本发明包括通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体,具体是含氘的通式(I)的化合物。

[0139] 术语化合物或试剂的“同位素变体”定义为表现出构成这种化合物的一个或多个同位素的非天然比例的化合物。

[0140] 与同位素相关的表述“非天然比例”是指这种同位素的比例高于其天然丰度。在该背景下应用的同位素的天然丰度描述于and which Isotopic Compositions of the Elements 1997”,Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998。

[0141] 这种同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟,氯,溴和碘的稳定和放射性同位素,例如分别是 ^2H (氘), ^3H (氚), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I 和 ^{131}I 。

[0142] 关于本文所述病症的治疗和/或预防,通式(I)的化合物的同位素变体优选含有氘(“含氘的通式(I)的化合物”)。其中掺入了一种或多种放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的通式(I)的化合物的同位素变体是有用的,例如在药物和/或底物组织分布研究中。这些同位素特别优选,因为它们易于掺入和检测。正电子发射同位素如 ^{18}F 或 ^{11}C 可以掺入通式(I)的化合物中。通式(I)的化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。含氘和含 ^{13}C 的通式(I)的化合物可用于临床前或临床研究背景中的质谱分析。

[0143] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的方法制备,

例如本文的方案和/或实施例中描述的那些,通过将一种试剂取代为所述试剂的同位素变体,优选用于含氘试剂。取决于所需的氘化位点,在某些情况下,来自D₂O的氘可以直接掺入化合物中或掺入可用于合成这些化合物的试剂中。氘气也是将氘掺入分子中的有用试剂。烯烃键和炔键的催化氘化是氘的掺入的快速途径。在氘气存在下的金属催化剂(即Pd,Pt和Rh)可用于在含有烃的官能团中直接用氢交换氘。各种氘代试剂和合成构建块可从诸如以下的公司商购获得:C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0144] 术语“通式(I)的含氘化合物”定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子取代以及其中在通式(I)化合物的每个氘代位置处的氘的丰度高于氘的天然丰度(约为0.015%)。具体地,在通式(I)的含氘化合物中,在通式(I)化合物每个氘代位置的氘的丰度高于10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%或80%,优选地高于90%,95%,96%或97%,甚至更优选地在所述位置处高于98%或99%。可以理解,每个氘代位置的氘丰度与其他氘代位置的氘丰度无关。

[0145] 将一个或多个氘原子选择性地掺入通式(I)的化合物中可以改变物理化学性质(例如酸性[C.L.Perrin,等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490],碱性[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641],亲脂性[B.Testa等人,Int.J.Pharm.,1984,19(3),271])和/或分子的代谢特征,以及可导致母体化合物与代谢物的比例的变化或形成的代谢物的量的编号。这些变化可能导致某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。已经报道了代谢率和代谢转换率的降低,其中代谢物比例改变(A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。对母体药物和代谢物暴露的这些变化对于通式(I)的含氘化合物的药效学,耐受性和功效可能具有重要的后果。在一些情况下,氘取代减少或消除不期望的或有毒的代谢物的形成并增强期望的代谢物的形成(例如奈韦拉平:A.M.Sharma等人,Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;依非韦伦:A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。在其他情况下,氘化的主要作用是降低全身清除率。因此,化合物的生物半衰期增加。潜在的临床益处包括能够维持类似的全身暴露,峰值水平降低和谷值水平增加。这可能导致较低的副作用和增强的功效,这取决于特定化合物的药代动力学/药效学关系。ML-337(C.J.Wenthur等人,J.Med.Chem.,2013,56,5208)和奥当卡普(K.Kassahun等人,W02012/112363)是这种氘效应的实例。还报道了其他例子,其中降低的代谢率导致药物暴露增加而不改变全身清除率(例如罗非昔布:Schneider等人,Arzneim.Forsch./Drug.Res.,2006,56,295;特拉匹韦:F.Maltais等人,J.Med.Chem.,2009,52,7993)。显示出这种效应的氘代药物可以降低给药要求(例如,降低的给药次数或降低的剂量以达到所需的效果)和/或可以产生降低的代谢物负荷。

[0146] 通式(I)的化合物可具有多个潜在的代谢攻击位点。为了优化上述对物理化学性质和代谢特征的影响,可以选择具有一种或多种氘-氢交换的特定模式的通式(I)的含氘化合物。具体地,通式(I)的含氘化合物的氘原子与碳原子连接和/或位于通式(I)化合物的那些位置上,所述位置是代谢酶例如细胞色素P450的攻击位点。

[0147] 在另一个实施方案中,本发明涉及具有1、2、3或4个氘原子,具体是1、2或3个氘原子的通式(I)的含氘化合物。

[0148] 当在本文使用化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等的复数形式时,这也意欲

表示单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0149] “稳定化合物”或“稳定结构”是指充分稳固的化合物，能够经得住从反应混合物中分离至有效纯度，并且可以配制成为有效的治疗剂。

[0150] 根据所期望的各种取代基的位置和性质，本发明化合物可以包含一个或多个非对称中心。不对称碳原子可以存在 (R) 或 (S) 构型，在单一非对称中心的情况下，形成外消旋混合物，和在多个非对称中心的情况下，形成非对映体的混合物。在一些情况下，由于围绕所给定的键的旋转受限，例如，连接特定化合物的两个取代的芳族环的中心键，也可以存在不对称性。

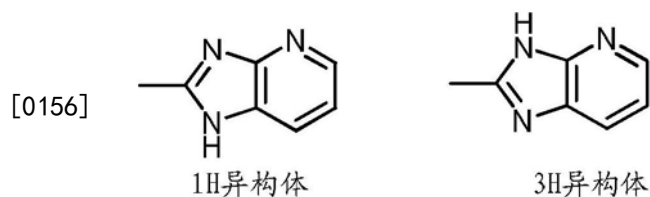
[0151] 优选的异构体是产生更合乎需要的生物活性的那些。本发明化合物的分离的、纯化或部分纯化的异构体或外消旋混合物也包括在本发明范围内。这类物质的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术实现。

[0152] 按照常规方法拆分外消旋混合物，可以获得光学异构体，例如，使用光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，或形成共价非对映异构体。合适的酸的例子是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。利用本领域技术人员熟知的方法，例如，色谱或分级结晶，基于它们的物理和/或化学差异，可以将非对映异构体的混合物分离为它们的单一非对映异构体。然后，从分离的非对映体的盐中释放出光学活性的酸或碱。分离光学异构体的不同方法包括：在进行或不进行常规衍生化的条件下，使用手性色谱（例如，使用手性相的HPLC柱），最好选择使对映异构体的分离最大化的方法。使用手性相的合适的HPLC柱是市售的，例如Daicel生产的那些，例如，Chiracel OD和Chiracel OJ，还有许多其他的手性HPLC柱，都是通常可选择的柱。在进行或不进行衍生化的条件下，也使用酶分离。同样地，使用光学活性的起始原料，通过手性合成，也可以获得本发明的光学活性的化合物。

[0153] 为了限制彼此类型不同的异构体，参考IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

[0154] 利用任何合适的本领域的方法，例如，色谱法，尤其是手性色谱法，可以实现本发明化合物的单一立体异构体（例如单一对映异构体或单一非对映异构体）的分离。

[0155] 此外，本发明化合物可以互变异构体形式存在。例如，任何含有咪唑并吡啶部分作为杂芳基基团的本发明化合物可以作为1H互变异构体，或3H互变异构体，或甚至任何量的两种互变异构体的混合物存在，即：



[0157] 本发明包括所有可能的本发明化合物的互变异构体，作为单一互变异构体，或所述互变异构体的任何比例的任何混合物。

[0158] 此外，本发明化合物可以以N-氧化物形式存在，其定义为：本发明化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有这种可能的N-氧化物。

[0159] 本发明还涉及本文公开的化合物的可用形式，例如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐尤其是药学上可接受的盐，和/或共沉淀物。

[0160] 本发明化合物可以以水合物或溶剂合物形式存在，其中本发明化合物含有极性溶

剂,尤其是例如水、甲醇或乙醇,作为化合物的晶格的结构要素。极性溶剂尤其是水的量,可以以化学计量或非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂合物,例如水合物的情况下,可以分别是半-(hemi-)、(半-) (semi-)、一\倍半-、二-、三-、四-、五-溶剂合物或水合物等等。本发明包括所有这种水合物或溶剂合物。

[0161] 此外,本发明化合物可以游离形式存在,例如作为游离碱,或游离酸,或两性离子,或可以以盐形式存在。所述盐可以是药学通常使用的任何盐,无论是有机还是无机加成盐,具体是任何药学上可接受的有机或无机加成盐,或者是用于,例如分离或纯化本发明化合物的盐。

[0162] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge,等人“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0163] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以是,例如,链或环中携带氮原子的本发明化合物(例如,在其为足够碱性时)的酸加成盐,例如与无机酸或“矿物酸”形成的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐或硝酸盐,或与有机酸形成的酸加成盐,例如甲酸盐、乙酸盐、乙酰乙酸盐、丙酮酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、十一烷酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸盐、樟脑酸盐、肉桂酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、3-羟基-2-萘酸盐、烟酸盐、双羟萘酸盐、果胶质酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、2-羟基乙磺酸盐、衣康酸盐、三氟甲磺酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、萘二磺酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、马来酸盐、富马酸盐、D-葡萄糖酸盐、扁桃酸盐、抗坏血酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、天冬氨酸盐、磺基水杨酸盐或硫氰酸盐。

[0164] 此外,本发明化合物(其为足够酸性的)的其它合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠或钾盐,碱土金属盐例如钙、镁或锶盐,或铵盐或锌盐,或衍生自氨或来自具有1-20个碳原子的有机伯、仲或叔胺的铵盐,例如来自以下的铵盐:乙胺,二乙胺,三乙胺,乙基二异丙基胺,单乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,二环己胺,二甲基氨基乙醇,二乙基氨基乙醇,三(羟基甲基)氨基甲烷,普鲁卡因,二苄胺,N-甲基吗啉,精氨酸,赖氨酸,1,2-乙二胺,N-甲基哌啶,N-甲基-葡萄糖胺,N,N-二甲基-葡萄糖胺,N-乙基-葡萄糖胺,1,6-己二胺,葡萄糖胺,肌氨酸,丝氨酸,2-氨基-1,3-丙二醇,3-氨基-1,2-丙二醇,4-氨基-1,2,3-丁三醇,或与具有1-20个碳原子的季铵离子形成的盐,如来自以下的盐:四甲基铵,四乙基铵,四(正-丙基)铵,四(正丁基)铵,N-苄基-N,N,N-三甲基铵,胆碱或苯甲烃铵(benzalkonium)。

[0165] 本领域技术人员将会进一步认识到,请求保护的化合物的酸加成盐,可以通过许多已知的方法中的任何方法,通过所述化合物与合适的无机或有机酸的反应来制备。或者,通过各种已知的方法,通过本发明的化合物与合适的碱的反应,制备本发明酸性化合物的碱金属或碱土金属盐。

[0166] 本发明包括所有可能的本发明化合物的盐,作为单一盐,或所有盐的任何比例的任何混合物。

[0167] 本发明包括本发明化合物的非对映异构体,外消旋物,互变异构体,N-氧化物,水合物,溶剂合物和盐,以及它们的混合物。

[0168] 在本文中,具体是在实验部分中,对于合成中间体和本发明的实施例,当提及化合

物与相应的碱或酸形成盐形式时(通过各自的制备和/或纯化方法获得),所述盐形式的精确化学计量组成,在大多数情况下是未知的。

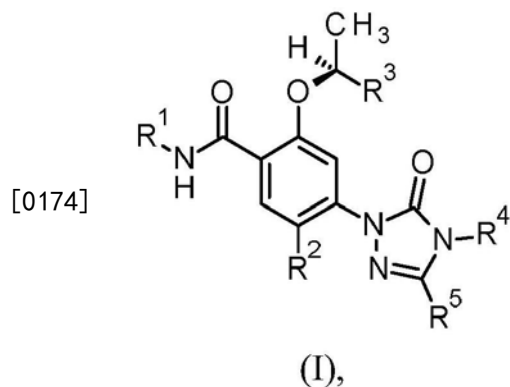
[0169] 除非另有说明,否则化学名称或与盐有关的结构式的后缀,例如“盐酸盐”,“三氟乙酸盐”,“钠盐”或“x HCl”,“x CF₃COOH”,“x Na⁺”,例如,表示盐形式,未指定其盐形式的化学计量。

[0170] 这类似地适用于其中通过所述制备和/或纯化方法获得的合成中间体或其实施例化合物或其盐作为溶剂合物,例如水合物的情况,其具有(如果定义了)未知的化学计量组成。

[0171] 此外,本发明包括本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,可以是单一多晶型物,或者是多于一种多晶型物的任何比例的混合物。

[0172] 此外,本发明还包括根据本发明的化合物的前药。术语“前药”在本文中表示这些化合物本身可以是生物活性的或非活性的,但在它们在体内的停留时间内转化(例如代谢或水解)成本发明的化合物

[0173] 根据一些实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,



[0175] 其中

[0176] R¹表示选自以下的基团:

[0177] C₁-C₈-烷基基团,其任选取代有选自以下的基团:

[0178] C₃-C₈-环烷基、苯基和单环或二环杂芳基,

[0179] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0180] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0181] C₂-C₈-卤代烷基基团,

[0182] C₃-C₈-环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[0183] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0184] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0185] C₂-C₆-氰基烷基基团,

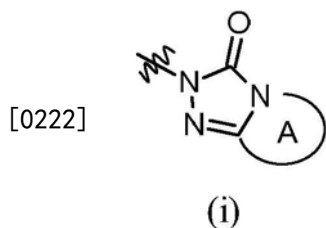
[0186] C₂-C₆-羟基烷基基团,

[0187] (C₂-C₆-羟基烷基)-O-(C₂-C₆-烷基)基团,

[0188] -(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

- [0189] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0190] 4-7元任选不饱和的杂环基团,其通过碳原子与分子的其余部分相连,
- [0191] 并且其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:
- [0192] $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [0193] $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$
- [0194] 和
- [0195] 氧代(=O),
- [0196] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0197] $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 和羟基,
- [0198] 苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0199] $C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-羟基烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{-烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ 、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷氧基}$ 、羟基、芳基、 $-O\text{-芳基}$ 、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-}N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-}C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-}C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S\text{-}(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2\text{-}O\text{-}(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,
- [0200] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选含有 $C(=O)$ 基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0201] $C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{-烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ 、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-O\text{-芳基}$ 、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S\text{-}(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$,和 $-N(R^7)(R^8)$
- [0202] 和
- [0203] 单环或二环杂芳基基团,
- [0204] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0205] $C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{-烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{-炔基}$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ 、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷氧基}$ 、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S\text{-}(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S\text{-}(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$,和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0206] R^2 表示氢原子或卤素原子,
- [0207] R^3 表示选自以下的基团:
- [0208] $C_1-C_6\text{-烷基}$ 基团,
- [0209] $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 基团,
- [0210] $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 基团,

- [0211] C_1-C_6 -羟基烷基基团，
 [0212] C_2-C_6 -烯基基团，
 [0213] C_2-C_6 -炔基基团，
 [0214] C_4-C_8 -环烯基基团，
 [0215] $(C_1-C_6$ -烷基)-N(R⁷)R⁸基团，
 [0216] $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团，其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接以及其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，
 [0217] 和
 [0218] 苯基基团，
 [0219] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
 [0220] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)、 $-N(O)_2$ ，和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
 [0221] R⁴和R⁵一起形成局部式(i)的5-6元任选不饱和的杂环A



- [0223] 由此环A除了两个必须存在的原子，即桥接两个环的氮原子和碳原子之外，还携带额外的选自以下的3-6个成员： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH=$ 、 $-CR^{11}=$ 、 $-C(R^{12})_2-$ 、 $-CHR^{13}-$ ，
 [0224] R⁶表示氢原子或选自以下的基团：
 [0225] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团，
 [0226] R⁷和R⁸每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
 [0227] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、卤代烷基基团、芳基、 $(C_1-C_6$ -烷基)-芳基基团，和 $-(C_2-C_6$ -烷基)-N(R⁹)(R¹⁰)基团，
 [0228] 或
 [0229] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示
 [0230] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
 [0231] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：
 [0232] C_1-C_6 -烷基、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6$ -烯基)，和 $-C(=O)OR^6-$ ，
 [0233] R⁹和R¹⁰每次出现时独立表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
 [0234] 或
 [0235] R⁹和R¹⁰与它们所连接的氮一起表示
 [0236] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，

[0237] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[0238] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂- (C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)

[0239] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，

[0240] R^{13} 表示选自以下的基团：

[0241] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基

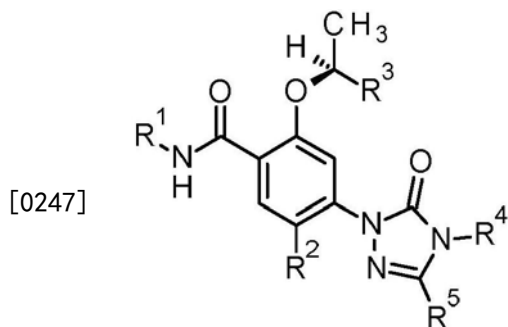
[0242] 基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂- (C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)，

[0243] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：

[0244] 氰基基团和-C(=O) (C_1-C_3 -卤代烷基) 基团，

[0245] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物、其盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[0246] 根据一些实施方案，本发明提供了通式 (I) 的化合物，



(I),

[0248] 其中

[0249] R^1 表示选自以下的基团：

[0250] C_1-C_8 -烷基基团、 C_2-C_8 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_2-C_6 -氰基烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、(C_2-C_6 -羟基烷基)-O- (C_2-C_6 -烷基) 基团、- (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸) 基团、- (C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸) 基团、4-7元任选不饱和的杂环基团、苯基基团、和单环或二环杂芳基基团，

[0251] 其中所述 C_1-C_8 -烷基基团任选取代有选自以下的基团：

[0252] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，

[0253] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0254] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0255] 和

[0256] 其中所述 C_3-C_8 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0257] 羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[0258] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0259] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0260] 和

[0261] 其中所述4-7元任选不饱和的杂环基团,其通过碳原子与分子的其余部分相连,并且其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[0262] C₁-C₃-烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基),

[0263] -C(=O)(C₁-C₆-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)和

[0264] 氧代(=O),

[0265] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0266] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0267] 和

[0268] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0269] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、羟基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-S(=O)₂-O-(C₂-C₆-烯基)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁-C₃-烷基)、-N(O)₂、P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[0270] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子:-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-,且任选含有C(=O)基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0271] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),

[0272] 和

[0273] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0274] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),

[0275] R²表示氢原子或卤素原子,

[0276] R^3 表示选自以下的基团:

[0277] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团,

[0278] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -炔基基团,

[0279] C_4-C_8 -环烯基基团、(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团,

[0280] -(C_1-C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团和

[0281] 苯基基团,

[0282] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团,

[0283] 和

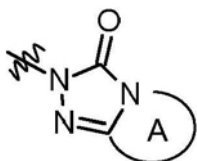
[0284] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接,

[0285] 和

[0286] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0287] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),

[0288] R^4 和 R^5 一起形成局部式(i)的5-6元任选不饱和的杂环A



[0289]

(i)

[0290] 由此环A除了两个必须存在的原子,即桥接两个环的氮原子和碳原子之外,还携带额外的选自以下的3-6个成员:-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N=、-N(R⁷)-、-C(=O)-、-CH=、-CR¹¹=、-C(R¹²)₂-、-CHR¹³-,

[0291] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:

[0292] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团,

[0293] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团:

[0294] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、卤代烷基基团、芳基、(C_1-C_6 -烷基)-芳基基团,和-(C_2-C_6 -烷基)-N(R⁹)(R¹⁰)基团,

[0295] 或

[0296] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

[0297] 含氮的4-7-元杂环烷基基团,

[0298] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团:

[0299] C_1-C_6 -烷基、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)、-S(=O)₂(C_2-C_6 -烯基),和-C(=O)OR⁶-,

[0300] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基基团,

[0301] 或

[0302] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[0303] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，

[0304] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[0305] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)

[0306] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，

[0307] R^{13} 表示选自以下的基团：

[0308] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)，

[0309] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：

[0310] 氰基基团和-C(=O)(C_1-C_3 -卤代烷基)基团，

[0311] 和所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，和所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[0312] 根据一些实施方案，本发明提供了如上的通式(I)的化合物，其中：

[0313] R^1 表示选自以下的基团：

[0314] C_1-C_8 -烷基基团，其任选取代有选自以下的基团：

[0315] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，

[0316] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0317] C_2-C_8 -卤代烷基基团，

[0318] C_3-C_8 -环烷基基团，其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和-N(R⁷)(R⁸)基团，

[0319] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团，

[0320] C_2-C_6 -氰基烷基基团，

[0321] C_2-C_6 -羟基烷基基团，

[0322] (C_2-C_6 -羟基烷基)-O-(C_2-C_6 -烷基)基团，

[0323] -(C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，

[0324] -(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团，

[0325] 4-7-元杂环烷基基团，其通过所述4-7-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)基团、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)基团、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)基团、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)基团和

[0326] 氧代(=O)基团，

[0327] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0328] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0329] 5-7-元杂环烯基基团，其通过所述5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)基团和氧代(=O)基团，

[0330] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0331] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0332] 苯基基团，其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0333] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，

[0334] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[0335] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[0336] 茛满基基团、四氢萘基基团，其中所述茛满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0337] 和

[0338] 单环或二环杂芳基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0339] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子，

[0340] R^3 表示选自以下的基团：

[0341] C_1-C_6 -烷基基团，

[0342] C_3-C_8 -环烷基基团，

[0343] C_1-C_6 -卤代烷基基团，

[0344] C_1-C_6 -羟基烷基基团，

[0345] C_2-C_6 -烯基基团，

[0346] C_2-C_6 -炔基基团，

[0347] C_4-C_8 -环烯基基团，

[0348] $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团，

[0349] $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(H)C(=O)R^6$ 基团，

[0350] $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团，

[0351] $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团，

- [0352] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有C₁-C₃-烷基基团，
- [0353] 和
- [0354] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，
- [0355] 和
- [0356] 苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基，
- [0357] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [0358] *-CH₂-X¹-X²-#，
- [0359] *-CH₂-X¹-X²-X³-#，
- [0360] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#，
- [0361] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#，
- [0362] *-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#，
- [0363] *-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#，
- [0364] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，
- [0365] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，
- [0366] *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，
- [0367] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#，
- [0368] 和
- [0369] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#，
- [0370] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [0371] R⁵与分子的其余部分的连接点，
- [0372] 和
- [0373] X¹、X²、X³、X⁴和X⁵之一表示选自以下的基团：
- [0374] C(R¹²)₂和CH(R¹³)，
- [0375] 以及X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中其他的各自表示CH₂基团，
- [0376] 或
- [0377] X¹、X²、X³、X⁴和X⁵之一表示选自以下的基团：
- [0378] -N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-和-S(=O)₂-，
- [0379] 以及X¹、X²、X³、X⁴和X⁵之一表示选自以下的基团：
- [0380] C(R¹²)₂和CH(R¹³)，
- [0381] 以及X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中其他的各自表示CH₂基团，
- [0382] R⁶表示氢原子或选自以下的基团：
- [0383] C₁-C₆-烷基基团和苄基基团，
- [0384] R⁷和R⁸每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
- [0385] C₁-C₆-烷基基团、C₂-C₆-羟基烷基基团和-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁹)(R¹⁰)基团，
- [0386] 或
- [0387] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示
- [0388] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
- [0389] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：

- [0390] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)，
- [0391] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [0392] 或
- [0393] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0394] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
- [0395] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [0396] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [0397] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [0398] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [0399] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0400] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：
- [0401] 氰基基团和 $-C(=O)(C_1-C_3$ -卤代烷基)基团，
- [0402] R^{15} 表示选自以下的基团：
- [0403] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团，
- [0404] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或其盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0405] 根据一些实施方案，本发明提供了如上的通式(I)的化合物，其中：
- [0406] R^1 表示选自以下的基团：
- [0407] C_1-C_8 -烷基基团、 C_2-C_8 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_2-C_6 -氰基烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $(C_2-C_6$ -羟基烷基)-O- $(C_2-C_6$ -烷基)基团、 $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、4-7-元杂环烷基基团、5-7-元杂环烯基基团、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团，
- [0408] 其中所述 C_1-C_8 -烷基基团任选取代有选自以下的基团：
- [0409] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，
- [0410] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0411] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0412] 和
- [0413] 其中所述 C_3-C_8 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0414] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0415] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0416] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0417] 和
- [0418] 其中所述4-7-元杂环烷基基团和5-7-元杂环烯基基团，其通过所述4-7-元杂环烷基基团和所述5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连，以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：

- [0419] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)，
- [0420] $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)
- [0421] 和
- [0422] 氧代(=O)，
- [0423] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0424] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0425] 和
- [0426] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0427] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，
- [0428] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [0429] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，
- [0430] 和
- [0431] 其中所述茚满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0432] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0433] 和
- [0434] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0435] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0436] R^2 表示氢原子或氟原子，
- [0437] R^3 表示选自以下的基团：
- [0438] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团，
- [0439] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -炔基基团，
- [0440] C_4-C_8 -环烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团，
- [0441] $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团和
- [0442] 苯基基团，
- [0443] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，
- [0444] 和
- [0445] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，
- [0446] 和

[0447] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0448] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0449] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0450] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,

[0451] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,

[0452] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,

[0453] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$,

[0454] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0455] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0456] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0457] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,

[0458] 和

[0459] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$,

[0460] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[0461] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[0462] 以及其中基团

[0463] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[0464] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,

[0465] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[0466] 或

[0467] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[0468] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$,

[0469] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[0470] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,

[0471] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[0472] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:

[0473] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团,

[0474] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团:

[0475] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团和 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团,

[0476] 或

[0477] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

[0478] 含氮的4-7-元杂环烷基基团,

[0479] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团:

[0480] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,

[0481] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基基团,

[0482] 或

[0483] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[0484] 含氮的4-7-元杂环烷基基团,

- [0485] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [0486] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [0487] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [0488] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [0489] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0490] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：
- [0491] 氰基基团和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团，
- [0492] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物、或其盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0493] 根据一些实施方案，本发明提供了如上的通式(I)的化合物，其中：
- [0494] R^1 表示选自以下的基团：
- [0495] C_1-C_6 -烷基基团，其任选取代有选自以下的基团：
- [0496] C_3-C_6 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，
- [0497] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团，
- [0498] C_2-C_6 -卤代烷基基团，
- [0499] C_3-C_6 -环烷基基团，其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0500] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团，
- [0501] C_2-C_6 -氰基烷基基团，
- [0502] C_2-C_6 -羟基烷基基团，
- [0503] $(C_2-C_3\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ 基团，
- [0504] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0505] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0506] 4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团和氧代(=O)基团，
- [0507] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0508] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0509] 5-6-元杂环烯基基团，其通过所述5-6-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连，并且其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团和氧代(=O)基团，和
- [0510] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0511] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0512] 苯基基团，其任选被取代一、二、三、四或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0513] C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3-烷基)_2$ 和 SF_5 ，

[0514] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[0515] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[0516] 茛菪基基团、四氢萘基基团，其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_6 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0517] 和

[0518] 单环或二环杂芳基基团，

[0519] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_6 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0520] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子，

[0521] R^3 表示选自以下的基团：

[0522] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基基团，

[0523] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基基团，

[0524] C_4-C_6 -环烯基基团、 $(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)R^8$ 基团，

[0525] $-(C_1-C_6-烷基)-N(H)C(=O)R^6$ 基团、 $-(C_1-C_6-烷基)-N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团，

[0526] $-(C_1-C_6-烷基)-(4-6-元含氮杂环烷基)$ 基团和

[0527] 苯基基团，

[0528] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，

[0529] 和

[0530] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，

[0531] 和

[0532] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[0533] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0534] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[0535] $*-CH_2-X^1-X^2-#$ ，

[0536] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ ，

[0537] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ ，

[0538] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ ，

- [0539] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [0540] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [0541] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0542] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0543] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0544] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0545] 和
- [0546] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [0547] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [0548] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [0549] 以及其中基团
- [0550] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0551] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [0552] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0553] 或
- [0554] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0555] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [0556] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0557] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [0558] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0559] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:
- [0560] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团,
- [0561] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团:
- [0562] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_2 - C_3 -羟基烷基基团和 $-(\text{C}_2$ - C_3 -烷基)- $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$,
- [0563] 或
- [0564] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [0565] 含氮的4-6-元杂环烷基基团,
- [0566] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团:
- [0567] C_1 - C_3 -烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基),
- [0568] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0569] 或
- [0570] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0571] 含氮的4-6-元杂环烷基基团,
- [0572] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [0573] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [0574] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0575] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [0576] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[0577] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:

[0578] 氰基基团和 $-C(=O)$ (C_1 - C_3 -卤代烷基)基团,

[0579] R^{15} 表示选自以下的基团:

[0580] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团,

[0581] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或其盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[0582] 根据一些实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其中:

[0583] R^1 表示选自以下的基团:

[0584] C_1 - C_6 -烷基基团、 C_2 - C_6 -卤代烷基基团、 C_3 - C_6 -环烷基基团、 C_2 - C_6 -氰基烷基基团、 C_2 - C_6 -羟基烷基基团、(C_2 - C_3 -羟基烷基)-O- (C_2 - C_6 -烷基)基团、-(C_2 - C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团、-(C_1 - C_6 -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)基团、4-6-元杂环烷基基团、5-6-元杂环烯基基团、苯基基团、茛满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团,

[0585] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基基团任选取代有选自以下的基团:

[0586] C_3 - C_6 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基,

[0587] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0588] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0589] 和

[0590] 其中所述 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0591] 羟基、苯基和 $-N(R^7)$ (R^8),

[0592] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0593] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0594] 和

[0595] 其中所述4-6-元杂环烷基基团和所述5-6-元杂环烯基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团和所述杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[0596] C_1 - C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O$ (C_1 - C_4 -烷基),

[0597] $-C(=O)$ (C_1 - C_3 -烷基)、 $-C(=O)$ (C_3 - C_6 -环烷基)、 $-S(=O)_2$ (C_1 - C_3 -烷基)和氧代(=O),

[0598] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0599] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0600] 和

[0601] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0602] C_1 - C_3 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、 C_3 - C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $-N(R^7)$ (R^8)、-(C_1 -

C_3 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0603] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0604] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$,

[0605] 和

[0606] 其中所述茚满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0607] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[0608] 和

[0609] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0610] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[0611] R^2 表示氢原子或氟原子,

[0612] R^3 表示选自以下的基团:

[0613] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基基团,

[0614] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基基团,

[0615] C_4-C_6 -环烯基基团、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,

[0616] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4-6\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团和

[0617] 苯基基团,

[0618] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团,

[0619] 和

[0620] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接,

[0621] 和

[0622] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0623] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0624] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0625] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,

[0626] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,

[0627] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,

[0628] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$,

[0629] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0630] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0631] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[0632] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,

- [0633] 和
- [0634] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [0635] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [0636] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [0637] 以及其中基团
- [0638] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0639] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [0640] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0641] 或
- [0642] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0643] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-0-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [0644] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [0645] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [0646] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0647] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:
- [0648] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团,
- [0649] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团:
- [0650] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_2 - C_3 -羟基烷基基团和 $-(\text{C}_2$ - C_3 -烷基)- $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$,
- [0651] 或
- [0652] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [0653] 含氮的4-6-元杂环烷基基团,
- [0654] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团:
- [0655] C_1 - C_3 -烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基),
- [0656] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0657] 或
- [0658] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团,
- [0659] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [0660] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [0661] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0662] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [0663] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,
- [0664] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [0665] 氰基基团和 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_3 -卤代烷基)基团,
- [0666] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0667] 根据一些实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其中:
- [0668] R^1 表示选自以下的基团:
- [0669] C_3 - C_6 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

- [0670] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,
- [0671] C_2-C_6 -羟基烷基基团,
- [0672] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0673] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团和氧代 $(=O)$ 基团,
- [0674] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -羟基烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、氰基基团、羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基团和 SF_5 基团,
- [0675] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0676] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,
- [0677] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团,
- [0678] 和
- [0679] 单环或二环杂芳基基团,
- [0680] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0681] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子,
- [0682] R^3 表示选自以下的基团:
- [0683] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团,
- [0684] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,
- [0685] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团及苯基基团,
- [0686] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0687] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,
- [0688] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [0689] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,
- [0690] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [0691] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$,
- [0692] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [0693] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [0694] 和
- [0695] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,
- [0696] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [0697] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [0698] 以及其中基团
- [0699] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [0700] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,

- [0701] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [0702] 或
- [0703] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [0704] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$ ，
- [0705] X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团，
- [0706] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [0707] R^6 表示氢原子或选自以下的基团：
- [0708] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团，
- [0709] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [0710] 或
- [0711] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团，
- [0712] R^{11} 表示氢原子，
- [0713] R^{12} 相同或不同，表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [0714] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [0715] 羟基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团，
- [0716] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：
- [0717] 氰基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 基团，
- [0718] R^{15} 表示 C_1 - C_4 -烷基基团，
- [0719] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或其盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0720] 根据一些实施方案，本发明提供了如上的通式(I)的化合物，其中：
- [0721] R^1 表示选自以下的基团：
- [0722] C_3 - C_6 -环烷基基团、 C_2 - C_6 -羟基烷基基团、 $-(\text{C}_2$ - C_6 -烷基)- $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团，
- [0723] 其中所述 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0724] 苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，
- [0725] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子，
- [0726] 和
- [0727] 其中所述4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：
- [0728] C_1 - C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)，
- [0729] $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3$ - C_6 -环烷基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)
- [0730] 和
- [0731] 氧代(=O)，
- [0732] 和
- [0733] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [0734] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}$

(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅,

[0735] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0736] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,

[0737] 和

[0738] 其中所述茚满基基团任选取代有羟基基团,

[0739] 和

[0740] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0741] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸),

[0742] R²表示氢原子或氟原子,

[0743] R³表示选自以下的基团:

[0744] C₁-C₆-烷基基团、C₃-C₆-环烷基基团、C₁-C₆-卤代烷基基团、C₁-C₆-羟基烷基基团、C₂-C₆-烯基基团、(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)R⁸和苯基基团,

[0745] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0746] *-CH₂-X¹-X²-#,

[0747] *-CH₂-X¹-X²-X³-#,

[0748] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#,

[0749] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,

[0750] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,

[0751] 和

[0752] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#,

[0753] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[0754] R⁵与分子的其余部分的连接点,

[0755] 以及其中基团

[0756] X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:

[0757] C(R¹²)₂和CH(R¹³),

[0758] 及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团,

[0759] 或

[0760] X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:

[0761] -N(R⁷)-、-O-和-S-,

[0762] X¹、X²、X³以及X⁴表示C(R¹²)₂基团,

[0763] 及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团,

[0764] R⁶表示氢原子或选自以下的基团:

[0765] C₁-C₄-烷基基团和苄基基团,

[0766] R⁷和R⁸每次出现时独立表示氢原子或C₁-C₃-烷基基团,

[0767] 或

[0768] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团,

[0769] R¹¹表示氢原子,

- [0770] R^{12} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [0771] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [0772] 羟基基团和 $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [0773] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0774] 根据一些实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其中:
- [0775] R^1 表示选自以下的基团:
- [0776] C_3-C_6 -环烷基基团,其选自环丙基和环己基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0777] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,
- [0778] C_2-C_6 -羟基烷基基团,
- [0779] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0780] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团和氧代(=O)基团,
- [0781] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -羟基烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、羟基基团、氰基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基团和 SF_5 基团,
- [0782] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0783] $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-C(=O)-\text{NH}-$,
- [0784] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团
- [0785] 及
- [0786] 单环或二环杂芳基基团,
- [0787] 其选自咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吲唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,以及
- [0788] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0789] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0790] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子,
- [0791] R^3 表示选自以下的基团:
- [0792] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团,
- [0793] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,
- [0794] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(H)C(=O)OR^{15}$ 和苯基基团,
- [0795] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0796] $*-\text{CH}_2-X^1-X^2-\#$,
- [0797] $*-\text{CH}_2-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [0798] $*-\text{CH}_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,

- [0799] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [0800] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [0801] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0802] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0803] 和
- [0804] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [0805] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [0806] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [0807] 以及其中基团
- [0808] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [0809] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [0810] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0811] 或
- [0812] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [0813] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$,
- [0814] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团,
- [0815] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [0816] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:
- [0817] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团,
- [0818] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0819] 或
- [0820] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团,
- [0821] R^{11} 表示氢原子,
- [0822] R^{12} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [0823] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [0824] 羟基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团,
- [0825] R^{15} 表示 C_1 - C_4 -烷基基团,
- [0826] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或其盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0827] 根据一些实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其中:
- [0828] R^1 表示选自以下的基团:
- [0829] C_3 - C_6 -环烷基基团、 C_2 - C_6 -羟基烷基基团、 $-(\text{C}_2$ - C_6 -烷基)- $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团及
- [0830] 单环或二环杂芳基基团,
- [0831] 其中所述 C_3 - C_6 -环烷基基团选自环丙基和环己基,
- [0832] 其中 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0833] 苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
- [0834] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[0835] 和

[0836] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,选自

[0837] 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,

[0838] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[0839] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基), $-C(=O)(C_1-C_3$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和氧代(=O),

[0840] 和

[0841] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0842] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[0843] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0844] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[0845] 和

[0846] 其中所述茚满基基团任选取代有羟基基团,

[0847] 和

[0848] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[0849] 咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,

[0850] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0851] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[0852] R^2 表示氢原子或氟原子,

[0853] R^3 表示选自以下的基团:

[0854] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团及

[0855] 苯基基团,

[0856] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0857] $*-CH_2-X^1-X^2-#$,

[0858] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,

[0859] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,

[0860] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,

[0861] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,

[0862] 和

[0863] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$,

[0864] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

- [0865] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [0866] 以及其中基团
- [0867] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [0868] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [0869] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [0870] 或
- [0871] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [0872] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$ ，
- [0873] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $C(R^{12})_2$ 基团，
- [0874] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [0875] R^6 表示氢原子或选自以下的基团：
- [0876] C_1 - C_4 -烷基基团和苄基基团，
- [0877] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [0878] 或
- [0879] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮的4-6-元杂环烷基基团，
- [0880] R^{11} 表示氢原子，
- [0881] R^{12} 相同或不同，表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [0882] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [0883] 羟基基团和 $-C(=O)OR^6$ 基团，
- [0884] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0885] 根据一些实施方案，本发明提供了如上的通式(I)的化合物，其中：
- [0886] R^1 表示选自以下的基团：
- [0887] C_3 - C_6 -环烷基基团，其选自环丙基基团和环己基基团，
- [0888] 其中 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氟原子、苯基基团和二甲基氨基基团，
- [0889] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子
- [0890] 2-羟基-2-甲基丙基基团，
- [0891] 2-(二甲基氨基)乙基基团，
- [0892] 4-6-元杂环烷基基团，其选自氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基，以及
- [0893] 其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：甲基基团、乙基基团、吡嗪基基团、叔丁氧羰基基团、乙酰基基团、1-环丙烷羰基基团、甲基磺酰基基团和氧代(=O)基团，
- [0894] 苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、羟基甲基基团、甲氧基基团、羟基基团、氰基基团、 $-C(=O)OH$ 基团、 $-C(=O)OCH_3$ 基团、 $-C(=O)OC(CH_3)$ 基团、 $-C(=O)NH_2$ 基团、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 基团、氨基基团、甲基氨基基团、氨基甲基基团、 $-S(=O)_2NH_2$ 基团和 SF_5 基团，
- [0895] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

- [0896] $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$,
- [0897] 2-羟基茛满-1-基基团和
- [0898] 单环或二环杂芳基基团,
- [0899] 其选自
- [0900] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噻唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,以及
- [0901] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、甲氧基基团、羟基基团和吗啉-4-基基团,
- [0902] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子,
- [0903] R^3 表示选自以下的基团:
- [0904] 丙基、环己基、三氟甲基、1-羟基乙基、烯丙基、氨基甲基、(二甲基氨基)甲基、(叔丁氧羰基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、吡咯烷-1-基-甲基和苯基,
- [0905] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0906] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\#$,
- [0907] $*-(\text{CH}_2)_4-\#$,
- [0908] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [0909] $*-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [0910] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$,
- [0911] $*-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_3-\#$,
- [0912] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [0913] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,
- [0914] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$,
- [0915] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,
- [0916] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$,
- [0917] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,
- [0918] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$,
- [0919] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$,
- [0920] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$,
- [0921] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-\#$,
- [0922] $*-(\text{CH}_2)_5-\#$,
- [0923] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,
- [0924] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$
- [0925] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,
- [0926] $*-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,
- [0927] 和
- [0928] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$,
- [0929] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

- [0930] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [0931] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或其盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0932] 根据一些实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其中:
- [0933] R^1 表示选自以下的基团:
- [0934] C_3 - C_6 -环烷基基团、2-羟基-2-甲基丙基基团、2-(二甲基氨基)乙基基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、2-羟基茚满-1-基基团及单环或二环杂芳基基团,
- [0935] 其中所述 C_3 - C_6 -环烷基基团选自环丙基和环己基,
- [0936] 其中 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氟原子或选自以下的基团:
- [0937] 苯基和二甲基氨基,
- [0938] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子,
- [0939] 和
- [0940] 其中所述4-6-元杂环烷基基团选自
- [0941] 氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基、
- [0942] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:
- [0943] 甲基、乙基、吡嗪基、叔丁氧羰基、乙酰基、1-环丙烷羰基、甲基磺酰基和氧代(=O),
- [0944] 和
- [0945] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:
- [0946] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基、氰基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S(=O)_2NH_2$ 和 SF_5 ,
- [0947] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [0948] $-CH-CH_2-NH-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,
- [0949] 和
- [0950] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自
- [0951] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,
- [0952] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:
- [0953] 甲基、甲氧基、羟基以及吗啉-4-基,
- [0954] R^2 表示氢原子或氟原子,

[0955] R^3 表示选自以下的基团:

[0956] 丙基、环己基、三氟甲基、1-羟基乙基、烯丙基、(二甲基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、吡咯烷-1-基-甲基和苯基,

[0957] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[0958] $*(CH_2)_2-S-\#$,

[0959] $*(CH_2)_4-\#$,

[0960] $*-CH_2-C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)_2-\#$,

[0961] $*-CH_2-CF_2-(CH_2)_2-\#$,

[0962] $*(CH_2)_3-C(H)(C(=O)OH)-\#$,

[0963] $*(CH_2)_3-C(H)(OH)-\#$,

[0964] $*-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-\#$,

[0965] $*(CH_2)_2-O-CH_2-\#$,

[0966] $*(CH_2)_3-O-\#$,

[0967] $*(CH_2)_3-N(CH_3)-\#$,

[0968] $*(CH_2)_3-S-\#$

[0969] $*(CH_2)_5-\#$,

[0970] $*(CH_2)_3-O-CH_2-\#$,

[0971] $*(CH_2)_2-N(H)-(CH_2)_2-\#$

[0972] $*-CH=CH-CH=CH-\#$,

[0973] $*-N=CH-CH=CH-\#$,

[0974] 和

[0975] $*-CH=CH-N=CH-\#$,

[0976] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[0977] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[0978] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[0979] 根据其他实施方案,本发明提供了如上的通式(I)的化合物,其在实施例部分中示出。

[0980] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[0981] R^1 表示选自以下的基团:

[0982] C_1-C_8 -烷基基团,其任选取代有选自以下的基团:

[0983] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基,

[0984] 其中所述苯基取代基被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代一次、两次或三次:卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[0985] C_2-C_8 -卤代烷基基团,

[0986] C_3-C_8 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0987] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[0988] C_2-C_6 -氰基烷基基团,

[0989] C_2-C_6 -羟基烷基基团,

[0990] $(C_2-C_6$ -羟基烷基)-O- $(C_2-C_6$ -烷基)基团,

[0991] $-(C_2-C_6$ -烷基)-N(R^7)(R^8)基团,

[0992] $-(C_1-C_6$ -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)基团,

[0993] 4-7元任选不饱和的杂环基团,其通过碳原子与分子的其余部分相连,并且其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)基团、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)基团、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)基团、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)基团和氧代(=O)基团,

[0994] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0995] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0996] 苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0997] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、-芳基- $(C_1-C_6$ -烷基)、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-N(R^7)(R^8)、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-C(=O)OR⁶、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-SH、-S- $(C_1-C_6$ -烷基)、-S- $(C_2-C_6$ -烯基)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-O- $(C_2-C_6$ -烯基)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C_1-C_3 -烷基)、-N(O)₂、P(=O)(C_1-C_3 -烷基)₂和SF₅,

[0998] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子:-N=、-NH-、-N(R^7)-、-O-、-S-,且任选含有C(=O)基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[0999] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、-芳基- $(C_1-C_6$ -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S- $(C_1-C_6$ -烷基)、-S- $(C_2-C_6$ -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂,和-N(R^7)(R^8)

[1000] 和

[1001] 单环或二环杂芳基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1002] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、-芳基- $(C_1-C_6$ -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- $(C_1-C_6$ -烷基)、-S- $(C_2-C_6$ -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂,和-N(R^7)(R^8),

[1003] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1004] R¹表示选自以下的基团:

[1005] C_1-C_8 -烷基基团,其任选取代有选自以下的基团: C_3-C_8 -环烷基基团,苯基基团和单环-或二环杂芳基基团,

[1006] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1007] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1008] C_2-C_8 -卤代烷基基团,

[1009] C_3-C_8 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:羟基基团、苯基基团和 $-N(R^7)$ (R^8)基团,

[1010] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1011] C_2-C_6 -氰基烷基基团,

[1012] C_2-C_6 -羟基烷基基团,

[1013] (C_2-C_6 -羟基烷基)- O -(C_2-C_6 -烷基)基团,

[1014] -(C_2-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团,

[1015] -(C_1-C_6 -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)基团,

[1016] 4-7元任选不饱和的杂环基团,其通过碳原子与分子的其余部分相连,并且其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-C(=O)$ (C_1-C_6 -烷基)、 $-C(=O)$ (C_3-C_6 -环烷基)、 $-S(=O)_2$ (C_1-C_6 -烷基)和氧代($=O$),

[1017] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1018] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1019] 苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_1-C_6 -烷氧基、- O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、- O -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $-N(R^7)$ (R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、-(C_1-C_6 -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $-SH$ 、 $-S$ -(C_1-C_6 -烷基)、 $-S$ -(C_2-C_6 -烯基)、 $-S(=O)_2N(R^7)$ (R^8)、 $-S(=O)_2$ (C_1-C_6 -烷基)、 $-S(=O)_2-O$ (C_2-C_6 -烯基)、 $-S(=O)(=NR^{14})$ (C_1-C_3 -烷基)、 $-N(O)_2$ 、 $P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ,

[1020] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选含有 $C(=O)$ 基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1021] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、- O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、- O -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S$ -(C_1-C_6 -烷基)、 $-S$ -(C_2-C_6 -烯基)、 $-S(=O)_2$ (C_1-C_6 -烷基)、 $-N(O)_2$,和 $-N(R^7)$ (R^8)

[1022] 和

[1023] 单环或二环杂芳基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1024] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸)，

[1025] 和所述化合物的互变异构体、N-氧化物和盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1026] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[1027] R¹表示选自以下的基团：

[1028] C_1-C_8 -烷基基团、 C_2-C_8 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_2-C_6 -氰基烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、(C_2-C_6 -羟基烷基)-O- (C_2-C_6 -烷基)基团、- (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、- (C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团、4-7元任选不饱和的杂环基团、苯基基团、和单环或二环杂芳基基团，

[1029] 其中所述 C_1-C_8 -烷基基团任选取代有选自以下的基团：

[1030] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，

[1031] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1032] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1033] 和

[1034] 其中所述 C_3-C_8 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1035] 羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸)，

[1036] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1037] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1038] 和

[1039] 其中所述4-7元任选不饱和的杂环基团，其通过碳原子与分子的其余部分相连，并且其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：

[1040] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代(=O)，

[1041] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1042] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1043] 和

[1044] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1045] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、- (C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)、- (C_1-C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、- (C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N

(R⁷) (R⁸)、-SH、-S- (C₁-C₆-烷基)、-S- (C₂-C₆-烯基)、-S(=O)₂N(R⁷) (R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-S(=O)₂-O- (C₂-C₆-烯基)、-S(=O)(=NR¹⁴) (C₁-C₃-烷基)、-N(O)₂、P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[1046] 或其中所述苯基基团的两个相邻取代基可一起形成5或6元任选地杂环、芳族或非芳族环,任选具有独立选自以下的1-3个杂原子:-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-,且任选含有C(=O)基团,以及其中如此形成的环任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1047] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S- (C₁-C₆-烷基)、-S- (C₂-C₆-烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷) (R⁸)

[1048] 和

[1049] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1050] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C₁-C₆-烷基)、-S- (C₂-C₆-烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷) (R⁸),

[1051] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1052] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,其中

[1053] R¹表示苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷) (R⁸)、-N(R⁷) (R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷) (R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷) (R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷) (R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹) (C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[1054] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1055] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,

[1056] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,其中

[1057] R¹表示苯基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氟原子、氯原子和甲基基团。

[1058] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,其中

[1059] R¹表示C₄-C₈-环烷基基团或-(C₃-C₈-环烷基)-N(R⁷) (R⁸)基团,其任选被取代,一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷) (R⁸),

[1060] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基。

[1061] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1062] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,其中

[1063] R^1 表示4-7-元杂环烷基基团或5-7-元杂环烯基基团,其中所述4-7-元杂环烷基基团和5-7-元杂环烯基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)和氧代($=O$),

[1064] 以及其中所述4-7-元杂环烷基基团和5-7-元杂环烯基基团通过所述杂环烷基-或杂环基烯基基团的碳原子与分子的其余部分连接,

[1065] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1066] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,其中 R^1 表示茚满基基团、四氢萘基基团和单环-或二环杂芳基基团

[1067] 其中所述茚满基或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1068] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[1069] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1070] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ 。

[1071] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1072] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1073] R^1 表示选自以下的基团:

[1074] C_1-C_8 -烷基基团,其任选取代有选自以下的基团:

[1075] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基,

[1076] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1077] C_2-C_8 -卤代烷基基团,

[1078] C_3-C_8 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1079] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[1080] C_2-C_6 -氰基烷基基团,

[1081] C_2-C_6 -羟基烷基基团,

[1082] $(C_2-C_6$ -羟基烷基)- $O-(C_2-C_6$ -烷基)基团,

[1083] $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1084] $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1085] 4-7-元杂环烷基基团,其通过所述4-7-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)基团和氧代($=O$)基团,

[1086] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自

卤素原子或选自以下的基团：

[1087] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1088] 5-7-元杂环烯基基团，其通过所述5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连以及其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)基团和氧代(=O)基团，

[1089] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1090] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1091] 苯基基团，其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1092] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，

[1093] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[1094] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[1095] 茛满基基团、四氢萘基基团，其中所述茛满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1096] 和

[1097] 单环或二环杂芳基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1098] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1099] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[1100] R^1 表示选自以下的基团：

[1101] C_1-C_8 -烷基基团、 C_2-C_8 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_2-C_6 -氰基烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $(C_2-C_6$ -羟基烷基)- $O-(C_2-C_6$ -烷基)基团、 $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、4-7-元杂环烷基基团、5-7-元杂环烯基基团、苯基基团、茛满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团，

[1102] 其中所述 C_1-C_8 -烷基基团任选取代有选自以下的基团：

[1103] C_3-C_8 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，

[1104] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

- [1105] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1106] 和
- [1107] 其中所述 C_3-C_8 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1108] 羟基、苯基和-N(R^7) (R^8)，
- [1109] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1110] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1111] 和
- [1112] 其中所述4-7-元杂环烷基基团和所述5-7-元杂环烯基基团，其通过所述4-7-元杂环烷基基团和所述5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：
- [1113] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)，
- [1114] -C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代(=O)，
- [1115] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1116] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1117] 和
- [1118] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1119] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7) (R^8)、-N(R^7) (R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-N(R^7) (R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7) (R^8)、-S(=O)₂N(R^7) (R^8)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C_1-C_3 -烷基)、-P(=O)(C_1-C_3 -烷基)₂和SF₅，
- [1120] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [1121] -CH₂-N(R^7)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-，
- [1122] 和
- [1123] 其中所述茛满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1124] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及-N(R^7) (R^8)，
- [1125] 和
- [1126] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1127] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及-N(R^7) (R^8)，

[1128] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1129] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1130] R^1 表示选自以下的基团:

[1131] C_3-C_8 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、羟基基团、苯基基团和-N(R^7)(R^8)基团,

[1132] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_4 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团和羟基基团,

[1133] 4-7-元杂环烷基基团,其通过所述4-7-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)基团、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)基团、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)基团、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)基团和氧代(=O)基团,

[1134] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1135] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1136] 5-7-元杂环烯基基团,其通过所述5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)基团、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)基团、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)基团、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)基团和氧代(=O)基团,

[1137] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1138] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1139] 苯基基团,其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1140] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C_1-C_3 -烷基)、-P(=O)(C_1-C_3 -烷基)₂和SF₅,

[1141] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1142] -CH₂-N(R^7)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,

[1143] 茛满基基团、四氢萘基基团,其中所述茛满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和-N(R^7)(R^8)基团,

[1144] 和

[1145] 单环或二环杂芳基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_6 -烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -卤代烷氧基基团、 C_3-C_8 -环烷氧基基团、氰基基团、羟基基团和-N(R^7)(R^8)基团,

[1146] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1147] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1148] R^1 表示选自以下的基团:

[1149] C_3 - C_8 -环烷基基团、4-7-元杂环烷基基团、5-7-元杂环烯基基团、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团,

[1150] 其中所述 C_3 - C_8 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1151] 羟基、苯基和-N(R^7)(R^8),

[1152] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1153] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[1154] 和

[1155] 其中所述4-7-元杂环烷基基团和所述5-7-元杂环烯基基团,其通过所述4-7-元杂环烷基基团和5-7-元杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1156] C_1 - C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1 - C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1 - C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3 - C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)和氧代(=O),

[1157] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1158] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[1159] 和

[1160] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1161] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -羟基烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-(C_1 - C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)、-(C_1 - C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1 - C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂(C_1 - C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C_1 - C_3 -烷基)、-P(=O)(C_1 - C_3 -烷基)₂和SF₅,

[1162] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1163] -CH₂-N(R^7)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,

[1164] 和

[1165] 其中所述茚满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1166] C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及-N(R^7)(R^8),

[1167] 和

[1168] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤

素原子或选自以下的基团：

[1169] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1170] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1171] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：

[1172] R^1 表示选自以下的基团：

[1173] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -卤代烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_2-C_6 -氰基烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $(C_2-C_3$ -羟基烷基)- $O-(C_2-C_6$ -烷基)基团、 $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、5-6-元杂环烯基基团、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团，

[1174] 其中所述 C_1-C_6 -烷基基团任选取代有选自以下的基团：

[1175] C_3-C_6 -环烷基、苯基和单环或二环杂芳基，

[1176] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1177] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1178] 和

[1179] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1180] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1181] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1182] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1183] 和

[1184] 其中所述4-6-元杂环烷基基团和所述杂环烯基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团和所述杂环烯基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：

[1185] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、 $-C(=O)(C_1-C_3$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和氧代(=O)，

[1186] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1187] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1188] 和

[1189] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1190] C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，

[1191] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1192] $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$,

[1193] 和

[1194] 其中所述茚满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1195] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1196] 和

[1197] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1198] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基以及 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1199] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1200] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1201] R^1 表示选自以下的基团:

[1202] C_3-C_6 -环烷基基团、4-6-元杂环烷基基团、杂环烯基基团、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基基团和单环或二环杂芳基基团,

[1203] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1204] 羟基、苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1205] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1206] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1207] 和

[1208] 其中所述4-6-元杂环烷基基团和所述杂环烯基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连和所述杂环烯基基团,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1209] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})$ 和氧代(=O),

[1210] 其中所述5-6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1211] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1212] 和

[1213] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三、四或五次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1214] C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$

$_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[1215] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1216] $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^7)\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-NH-}$ 和 $\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-NH-}$,

[1217] 和

[1218] 其中所述茚满基-或四氢萘基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1219] $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷氧基}$ 、氰基、羟基以及 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1220] 和

[1221] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1222] $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷氧基}$ 、氰基、羟基以及 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1223] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1224] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1225] R^1 表示选自以下的基团:

[1226] $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基基团}$,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[1227] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1228] $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-羟基烷基基团}$,

[1229] $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[1230] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基基团}$ 、5-6-元杂芳基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 基团、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 基团、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 基团、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 基团和氧代(=O)基团,

[1231] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基基团}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-卤代烷基基团}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-羟基烷基基团}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基基团}$ 、氰基基团、羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})\text{-N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团和 SF_5 基团,

[1232] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1233] $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^7)\text{-CH}_2\text{-}$ 和 $-\text{O-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-NH-}$,

[1234] 茚满基基团,其任选取代有羟基基团

[1235] 和

[1236] 单环或二环杂芳基基团,

[1237] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基基团}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基基团}$ 、羟基基团和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[1238] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1239] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1240] R^1 表示选自以下的基团:

[1241] C_3-C_6 -环烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团,

[1242] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1243] 苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[1244] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1245] 和

[1246] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1247] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 和氧代(=O),和

[1248] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1249] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[1250] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团: $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[1251] 和

[1252] 其中所述茛满基基团任选取代有羟基基团,

[1253] 和

[1254] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1255] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[1256] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1257] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1258] R^1 表示选自以下的基团:

[1259] C_3-C_6 -环烷基基团,其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1260] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1261] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 基团、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 基团、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 基团和氧代(=O)基团,

[1262] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -羟基烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、氰基基团、羟基基

团、 $-C(=O)OR^6$ 基团、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基团和 SF_5 基团，

[1263] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[1264] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ，

[1265] 茛满基基团，其任选取代有羟基基团

[1266] 和

[1267] 单环或二环杂芳基基团，

[1268] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子、 $C_1-C_3-烷基$ 基团、 $C_1-C_3-烷氧基$ 基团、羟基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1269] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1270] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[1271] R^1 表示选自以下的基团：

[1272] $C_3-C_6-环烷基$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团，

[1273] 其中所述 $C_3-C_6-环烷基$ 基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1274] 苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1275] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子，

[1276] 和

[1277] 其中所述4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：

[1278] $C_1-C_3-烷基$ 、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 和氧代(=O)，

[1279] 和

[1280] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1281] $C_1-C_3-烷基$ 、 $C_1-C_3-卤代烷基$ 、 $C_1-C_3-羟基烷基$ 、 $C_1-C_3-烷氧基$ 、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ，

[1282] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[1283] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ，

[1284] 和

[1285] 其中所述茛满基基团任选取代有羟基基团，

[1286] 和

[1287] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[1288] $C_1-C_3-烷基$ 、 $C_1-C_3-烷氧基$ 、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1289] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1290] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1291] R^1 表示选自以下的基团:

[1292] C_3 - C_6 -环烷基基团,其选自环丙基和环己基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和-N(R^7)(R^8)基团,

[1293] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1294] C_2 - C_6 -羟基烷基基团,

[1295] -(C_2 - C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)基团,

[1296] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1 - C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、-C(=O)O(C_1 - C_4 -烷基)基团、-C(=O)(C_1 - C_3 -烷基)基团、-C(=O)(C_3 - C_6 -环烷基)基团、-S(=O)₂(C_1 - C_3 -烷基)基团和氧代(=O)基团,

[1297] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -羟基烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、羟基基团、氰基基团、-C(=O)OR⁶基团、-C(=O)N(R^7)(R^8)基团、-N(R^7)(R^8)基团、-(C_1 - C_3 -烷基)-N(R^7)(R^8)基团、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)基团和SF₅基团,

[1298] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1299] -CH₂-N(R^7)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,

[1300] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团

[1301] 及

[1302] 单环或二环杂芳基基团,

[1303] 其选自咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吲唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,以及

[1304] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1305] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基以及-N(R^7)(R^8),

[1306] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1307] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1308] R^1 表示选自以下的基团:

[1309] C_3 - C_6 -环烷基基团、 C_2 - C_6 -羟基烷基基团、-(C_2 - C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团及

[1310] 单环或二环杂芳基基团,

[1311] 其中所述 C_3 - C_6 -环烷基基团选自环丙基和环己基,

[1312] 其中 C_3 - C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1313] 苯基和-N(R^7)(R^8),

[1314] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1315] 和

[1316] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,选自

[1317] 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,

[1318] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1319] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基), $-C(=O)(C_1-C_3$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和氧代(=O),和

[1320] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1321] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[1322] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1323] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[1324] 和

[1325] 其中所述茛满基基团任选取代有羟基基团,

[1326] 和

[1327] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[1328] 咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1329] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[1330] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1331] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1332] R^1 表示选自以下的基团:

[1333] C_3-C_6 -环烷基基团,其选自环丙基和环己基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1334] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1335] 4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,以及其选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,以及其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自 C_1-C_3 -烷基基团、5-6-元杂芳基基团、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_1-C_3$ -烷基)基团、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)基团、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)基团和氧代(=O)基团,

[1336] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -羟基烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、羟基基团、氰基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基团和 SF_5 基团,

[1337] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方

式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1338] $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$,

[1339] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团

[1340] 及

[1341] 单环或二环杂芳基基团,

[1342] 其选自咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吲唑基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,以及

[1343] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1344] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1345] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1346] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1347] R^1 表示选自以下的基团:

[1348] C_3-C_6 -环烷基基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团,

[1349] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团选自环丙基和环己基,

[1350] 其中 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1351] 苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[1352] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[1353] 和

[1354] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,选自

[1355] 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基和哌啶基,

[1356] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1357] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})$ 和氧代(=O),和

[1358] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1359] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 和 SF_5 ,

[1360] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1361] $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$,

[1362] 和

[1363] 其中所述茛满基基团任选取代有羟基基团,

[1364] 和

[1365] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[1366] 咪唑基、1,2-噁唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、1,3-苯并噁唑基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基和喹啉基,其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1367] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,

[1368] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1369] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1370] R^1 表示选自以下的基团:

[1371] C_3-C_6 -环烷基基团,其选自环丙基基团和环己基基团,

[1372] 其中 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氟原子、苯基基团和二甲基氨基基团,

[1373] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子

[1374] 2-羟基-2-甲基丙基基团,

[1375] 2-(二甲基氨基)乙基基团,

[1376] 4-6-元杂环烷基基团,其选自氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基,以及

[1377] 其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:甲基基团、乙基基团、吡嗪基基团、叔丁氧羰基基团、乙酰基基团、1-环丙烷羰基基团、甲基磺酰基基团和氧代(=O)基团,

[1378] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、羟基甲基基团、甲氧基基团、羟基基团、氰基基团、 $-C(=O)OH$ 基团、 $-C(=O)OCH_3$ 基团、 $-C(=O)OC(CH_3)_2$ 基团、 $-C(=O)NH_2$ 基团、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 基团、氨基基团、甲基氨基基团、氨基甲基基团、 $-S(=O)_2NH_2$ 基团和 SF_5 基团,

[1379] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1380] $-CH-CH_2-NH-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[1381] 2-羟基茚满-1-基基团和

[1382] 单环或二环杂芳基基团,

[1383] 其选自

[1384] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,以及

[1385] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、甲氧基基团、羟基基团和吗啉-4-基基团,

[1386] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1387] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1388] R^1 表示选自以下的基团:

[1389] C_3-C_6 -环烷基基团、2-羟基-2-甲基丙基基团,2-(二甲基氨基)乙基基团、4-6-元杂

环烷基基团、苯基基团、2-羟基茛满-1-基基团及

[1390] 单环或二环杂芳基基团，

[1391] 其中所述C₃-C₆-环烷基基团选自环丙基和环己基，

[1392] 其中C₃-C₆-环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氟原子或选自以下的基团：

[1393] 苯基和二甲基氨基，

[1394] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子，

[1395] 和

[1396] 其中所述4-6-元杂环烷基基团选自

[1397] 氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基，

[1398] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：

[1399] 甲基、乙基、吡嗪基、叔丁氧羰基、乙酰基、1-环丙烷羰基、甲基磺酰基和氧代(=O)，

[1400] 和

[1401] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：

[1402] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S(=O)₂NH₂和SF₅，

[1403] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[1404] -CH-CH₂-NH-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-

[1405] 和

[1406] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[1407] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基，

[1408] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：

[1409] 甲基、甲氧基、羟基以及吗啉-4-基，

[1410] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1411] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[1412] R¹表示选自以下的基团：

[1413] C₃-C₆-环烷基基团，其选自环丙基基团和环己基基团，

[1414] 其中C₃-C₆-环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氟原子、苯基基团和二甲基氨基基团，

- [1415] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子,
- [1416] 4-6-元杂环烷基基团,其选自氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基,以及
- [1417] 其任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:甲基基团、乙基基团、吡嗪基基团、叔丁氧羰基基团、乙酰基基团、1-环丙烷羰基基团、甲基磺酰基基团和氧代(=O)基团,
- [1418] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、羟基甲基基团、甲氧基基团、羟基基团、氰基基团、-C(=O)OH基团、-C(=O)OCH₃基团、-C(=O)OC(CH₃)₃基团、-C(=O)NH₂基团、-C(=O)N(CH₃)₂基团、氨基基团、甲基氨基基团、氨基甲基基团、-S(=O)₂NH₂基团和SF₅基团,
- [1419] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1420] -CH-CH₂-NH-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,
- [1421] 2-羟基茛满-1-基基团和
- [1422] 单环或二环杂芳基基团,
- [1423] 其选自
- [1424] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,以及
- [1425] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、甲氧基基团、羟基基团和吗啉-4-基基团,
- [1426] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1427] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1428] R¹表示选自以下的基团:
- [1429] C₃-C₆-环烷基基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、
- [1430] 2-羟基茛满-1-基基团和单环或二环杂芳基基团,
- [1431] 其中所述C₃-C₆-环烷基基团选自环丙基和环己基,
- [1432] 其中C₃-C₆-环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氟原子或选自以下的基团:
- [1433] 苯基和二甲基氨基,
- [1434] 其中所述苯基取代基任选取代有氟原子,
- [1435] 和
- [1436] 其中所述4-6-元杂环烷基基团选自
- [1437] 氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基和哌啶-4-基、
- [1438] 其中4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[1439] 甲基、乙基、吡嗪基、叔丁氧羰基、乙酰基、1-环丙烷羰基、甲基磺酰基和氧代(=O),

[1440] 和

[1441] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[1442] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S(=O)₂NH₂和SF₅,

[1443] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1444] -CH-CH₂-NH-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,

[1445] 和

[1446] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[1447] 咪唑-4-基、1,2-噁唑-4-基、1,2-噁唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、吡嗪基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、1,3-苯并噁唑-6-基、吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹啉-8-基,

[1448] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[1449] 甲基、甲氧基、羟基以及吗啉-4-基,

[1450] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1451] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1452] R²表示氢原子或卤素原子,

[1453] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1454] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1455] R²表示氢原子或氯原子或氟原子,

[1456] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1457] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1458] R²表示氢原子或氟原子,

[1459] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1460] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1461] R²表示氟原子,

[1462] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1463] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1464] R²表示氯原子或氟原子,

[1465] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1466] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1467] R²表示氯原子,

- [1468] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1469] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1470] R^2 表示氢原子,
- [1471] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1472] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1473] R^3 表示选自以下的基团:
- [1474] C_1 - C_6 -烷基基团,
- [1475] C_3 - C_8 -环烷基基团,
- [1476] C_1 - C_6 -卤代烷基基团,
- [1477] C_1 - C_6 -羟基烷基基团,
- [1478] C_2 - C_6 -烯基基团,
- [1479] C_2 - C_6 -炔基基团,
- [1480] C_4 - C_8 -环烯基基团,
- [1481] (C_1 - C_6 -烷基)-N(R^7) R^8 基团,
- [1482] -(C_1 - C_6 -烷基)-N(H)C(=O) R^6 基团,
- [1483] -(C_1 - C_6 -烷基)-N(H)C(=O)OR¹⁵基团,
- [1484] -(C_1 - C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团,其通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接以及其任选取代有 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [1485] 及
- [1486] 苯基基团,
- [1487] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [1488] C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、-O(C_2 - C_6 -烯基)、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-N(O)₂,和-N(R^7)(R^8),
- [1489] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1490] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1491] R^3 表示选自以下的基团:
- [1492] C_1 - C_6 -烷基基团,
- [1493] C_3 - C_8 -环烷基基团,
- [1494] C_1 - C_6 -卤代烷基基团,
- [1495] C_1 - C_6 -羟基烷基基团,
- [1496] C_2 - C_6 -烯基基团,
- [1497] C_2 - C_6 -炔基基团,
- [1498] C_4 - C_8 -环烯基基团,
- [1499] (C_1 - C_6 -烷基)-N(R^7) R^8 基团,
- [1500] -(C_1 - C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团
- [1501] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接以及

其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团,和

[1502] 苯基基团,

[1503] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1504] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),

[1505] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1506] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1507] R³表示选自以下的基团:

[1508] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团,

[1509] C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -炔基基团,

[1510] C_4-C_8 -环烯基基团、(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)R⁸基团,

[1511] -(C_1-C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团和

[1512] 苯基基团,

[1513] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团,

[1514] 和

[1515] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接,

[1516] 和

[1517] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1518] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),

[1519] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1520] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1521] R³表示选自以下的基团:

[1522] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -炔基基团、 C_4-C_8 -环烯基基团、(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)R⁸基团、-(C_1-C_6 -烷基)-N(H)C(=O)R⁶基团、-(C_1-C_6 -烷基)-N(H)C(=O)OR¹⁵基团、-(C_1-C_6 -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团和苯基基团,

[1523] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团,

[1524] 和

[1525] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接,

[1526] 和

[1527] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

- [1528] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1529] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1530] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [1531] R^3 表示选自以下的基团：
- [1532] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 C_2-C_6 -炔基基团、 C_4-C_8 -环烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-7-元含氮杂环烷基)基团和苯基基团，
- [1533] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，
- [1534] 和
- [1535] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，
- [1536] 和
- [1537] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1538] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1539] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1540] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [1541] R^3 表示选自以下的基团：
- [1542] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基基团、 C_4-C_6 -环烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(H)C(=O)R^6$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-6-元含氮杂环烷基)基团，
- [1543] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，
- [1544] 和
- [1545] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，
- [1546] 和
- [1547] 苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [1548] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [1549] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1550] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [1551] R^3 表示选自以下的基团：
- [1552] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基基团、 C_4-C_6 -环烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-6-元含氮杂环烷基)基团和苯基基团，
- [1553] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有 C_1-C_3 -烷基基团，
- [1554] 和
- [1555] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团通过杂环烷基基团的碳原子与烷基连接，
- [1556] 和

[1557] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[1558] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1559] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1560] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1561] R^3 表示选自以下的基团:

[1562] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基团及苯基基团,

[1563] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1564] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1565] R^3 表示选自以下的基团:

[1566] C_1-C_6 -烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基基团、 C_1-C_6 -卤代烷基基团、 C_1-C_6 -羟基烷基基团、 C_2-C_6 -烯基基团、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 和苯基基团,

[1567] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1568] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1569] R^3 表示选自以下的基团:

[1570] 丙基、环己基、三氟甲基、1-羟基乙基、烯丙基、(二甲基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、吡咯烷-1-基-甲基和苯基,

[1571] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

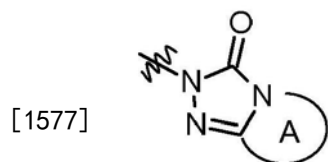
[1572] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1573] R^3 表示选自以下的基团:

[1574] 丙基、环己基、三氟甲基、1-羟基乙基、烯丙基、氨基甲基、(二甲基氨基)甲基、(叔丁氧羰基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、吡咯烷-1-基-甲基和苯基,

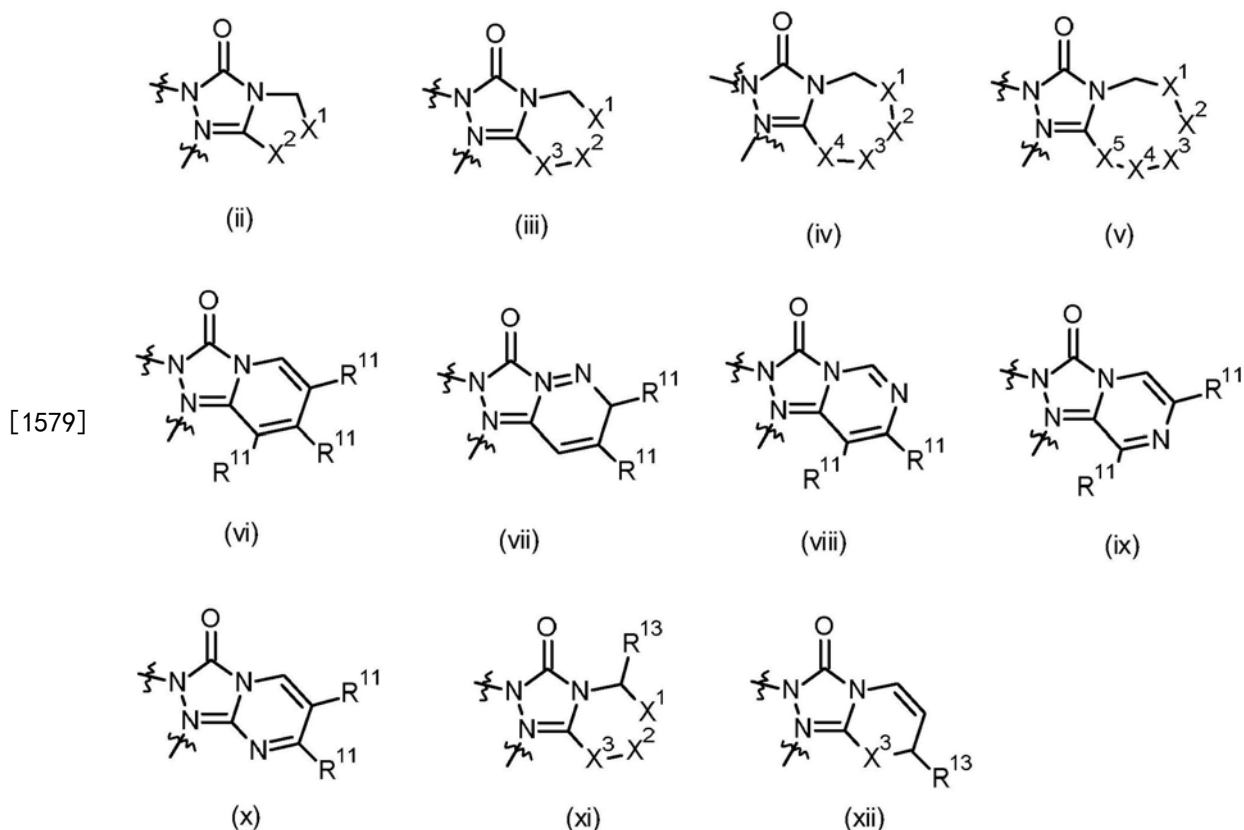
[1575] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1576] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中 R^4 和 R^5 一起形成局部式(i)的5-6元任选不饱和的杂环A



(i)

[1578] 其中局部式(i)包括但不限于例如,



[1580] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 以及 X^5 表示独立选自以下的基团： $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，和

[1581] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[1582] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-芳基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6)$ -烯基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-S-(C_2-C_6)$ -烯基、 $S(=O)_2(C_1-C_6)$ -烷基、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6)$ -烯基、 $-N(O)_2$ ，和 $-N(R^7)(R^8)$

[1583] 更具体地选自以下的基团：

[1584] 氢原子、卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，

[1585] 更具体地，在基团(ii)至(x)中

[1586] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[1587] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，

[1588] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，

[1589] 或

[1590] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[1591] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，

[1592] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[1593] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，

[1594] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，和

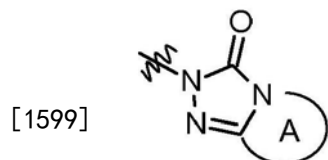
[1595] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-

C₃-卤代烷基基团、C₁-C₃-烷氧基基团、C₁-C₃-卤代烷氧基基团和氰基基团，

[1596] 甚至更具体地如实施例中所公开的那些环系统，

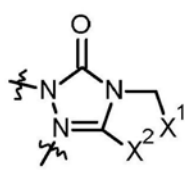
[1597] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1598] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中R⁴和R⁵一起形成局部式(i)的5-6元任选不饱和的杂环A

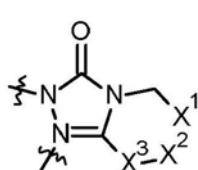


(i)

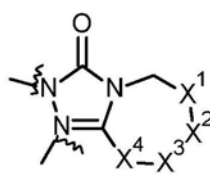
[1600] 其中局部式(i)包括但不限于例如，



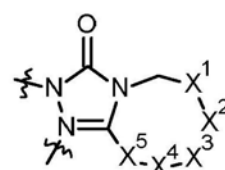
(ii)



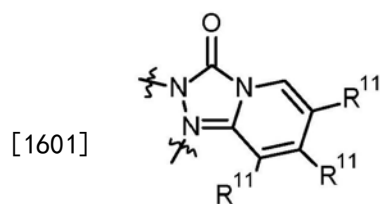
(iii)



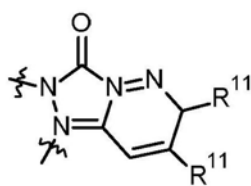
(iv)



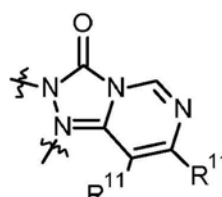
(v)



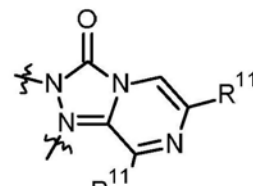
(vi)



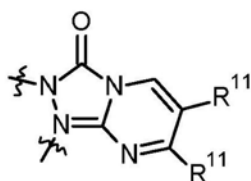
(vii)



(viii)



(ix)



(x)

[1602] 其中X¹、X²、X³、X⁴以及X⁵表示独立选自以下的基团：-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-和-S(=O)₂-和

[1603] R¹¹每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[1604] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-S(=O)₂-(C₂-C₆-烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)

[1605] 更具体地选自以下的基团：

[1606] 氢原子、卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基基团、C₁-C₃-卤代烷基基团、C₁-

- C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [1607] 更具体地，在基团 (ii) 至 (x) 中
- [1608] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [1609] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [1610] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [1611] 或
- [1612] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [1613] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [1614] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [1615] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [1616] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，和
- [1617] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [1618] 甚至更具体地如实施例中所公开的那些环系统，
- [1619] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1620] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [1621] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [1622] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [1623] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [1624] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [1625] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [1626] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [1627] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$ ，
- [1628] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [1629] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [1630] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [1631] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [1632] 和
- [1633] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [1634] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [1635] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [1636] 以及其中基团
- [1637] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [1638] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [1639] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [1640] 或
- [1641] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [1642] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [1643] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

- [1644] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1645] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1646] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1647] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1648] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1649] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,
- [1650] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [1651] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,
- [1652] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$,
- [1653] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [1654] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [1655] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [1656] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,
- [1657] 和
- [1658] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$,
- [1659] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1660] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1661] 以及其中基团
- [1662] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1663] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1664] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1665] 或
- [1666] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1667] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$,
- [1668] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1669] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1670] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1671] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1672] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1673] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1674] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,
- [1675] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [1676] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,
- [1677] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$,
- [1678] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$,
- [1679] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$,
- [1680] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [1681] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

- [1682] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1683] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1684] 和
- [1685] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1686] 以及其中基团
- [1687] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1688] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1689] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1690] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1691] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1692] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1693] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [1694] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1695] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [1696] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [1697] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1698] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [1699] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1700] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1701] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1702] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1703] 和
- [1704] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [1705] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1706] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1707] 以及其中基团
- [1708] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1709] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-0-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [1710] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1711] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1712] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1713] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1714] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1715] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1716] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [1717] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

- [1718] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [1719] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [1720] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1721] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1722] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1723] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1724] 和
- [1725] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [1726] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1727] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1728] 以及其中基团
- [1729] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1730] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1731] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1732] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1733] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1734] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [1735] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1736] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [1737] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [1738] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1739] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1740] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1741] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1742] 和
- [1743] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [1744] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1745] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1746] 以及其中基团
- [1747] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1748] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-0-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [1749] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [1750] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1751] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1752] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1753] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1754] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1755] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [1756] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

- [1757] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [1758] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1759] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [1760] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1761] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1762] 和
- [1763] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1764] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1765] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1766] 以及其中基团
- [1767] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [1768] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1769] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1770] 或
- [1771] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [1772] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$,
- [1773] X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团,
- [1774] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1775] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1776] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1777] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1778] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [1779] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1780] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [1781] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [1782] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [1783] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1784] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1785] 和
- [1786] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [1787] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1788] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1789] 以及其中基团
- [1790] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [1791] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [1792] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1793] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1794] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1795] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1796] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,

[1797] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,

[1798] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,

[1799] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$,

[1800] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$,

[1801] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[1802] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[1803] 和

[1804] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,

[1805] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1806] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1807] 以及其中基团

[1808] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:

[1809] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-S(=O)(=NR^{14})-$,

[1810] X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 表示 $C(R^{12})_2$ 基团,

[1811] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[1812] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1813] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1814] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1815] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$,

[1816] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$,

[1817] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$,

[1818] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[1819] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,

[1820] 和

[1821] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,

[1822] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1823] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1824] 以及其中基团

[1825] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:

[1826] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,

[1827] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[1828] 或

[1829] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:

[1830] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$,

[1831] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $C(R^{12})_2$ 基团,

- [1832] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [1833] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1834] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [1835] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [1836] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ ，
- [1837] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ ，
- [1838] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ ，
- [1839] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1840] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1841] 和
- [1842] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1843] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [1844] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [1845] 以及其中基团
- [1846] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [1847] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$ ，
- [1848] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [1849] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1850] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [1851] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [1852] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ ，
- [1853] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ ，
- [1854] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ ，
- [1855] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1856] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1857] 和
- [1858] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ ，
- [1859] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [1860] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [1861] 以及其中基团
- [1862] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [1863] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$ ，
- [1864] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团，
- [1865] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [1866] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1867] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [1868] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [1869] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\#$ ，
- [1870] $*-(\text{CH}_2)_4-\#$ ，

- [1871] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{=O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [1872] $*-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [1873] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{=O})\text{OH})-\#$,
- [1874] $*-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_3-\#$,
- [1875] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [1876] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,
- [1877] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$,
- [1878] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,
- [1879] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$,
- [1880] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,
- [1881] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$,
- [1882] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$,
- [1883] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$,
- [1884] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}(\text{=O})(\text{=NH})-\#$,
- [1885] $*-(\text{CH}_2)_5-\#$,
- [1886] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,
- [1887] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$
- [1888] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,
- [1889] $*-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,
- [1890] 和
- [1891] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$,
- [1892] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1893] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [1894] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1895] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1896] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1897] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\#$,
- [1898] $*-(\text{CH}_2)_4-\#$,
- [1899] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{=O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [1900] $*-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$,
- [1901] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{=O})\text{OH})-\#$,
- [1902] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$,
- [1903] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$,
- [1904] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,
- [1905] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$,
- [1906] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$,
- [1907] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$
- [1908] $*-(\text{CH}_2)_5-\#$,

[1909] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,

[1910] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$

[1911] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,

[1912] $*-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,

[1913] 和

[1914] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$,

[1915] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1916] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1917] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1918] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1919] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1920] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[1921] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[1922] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[1923] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[1924] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[1925] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-$,

[1926] 和

[1927] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[1928] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1929] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1930] 以及其中基团

[1931] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[1932] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[1933] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[1934] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1935] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1936] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1937] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[1938] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[1939] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[1940] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[1941] 和

[1942] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[1943] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1944] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1945] 以及其中基团

[1946] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

- [1947] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1948] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1949] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1950] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1951] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1952] $*-CH_2-X^1-X^2-#$,
- [1953] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,
- [1954] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,
- [1955] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$,
- [1956] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$,
- [1957] 和
- [1958] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,
- [1959] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1960] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1961] 以及其中基团
- [1962] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [1963] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1964] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1965] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1966] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1967] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1968] $*-CH_2-X^1-X^2-#$,
- [1969] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,
- [1970] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,
- [1971] 和
- [1972] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,
- [1973] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [1974] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [1975] 以及其中基团
- [1976] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [1977] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [1978] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [1979] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1980] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [1981] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [1982] $*-(CH_2)_4-#$,
- [1983] $*-CH_2-C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)_2-#$,
- [1984] $*-CH_2-CF_2-(CH_2)_2-#$,

[1985] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$,

[1986] $*-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_3-\#$,

[1987] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,

[1988] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,

[1989] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$,

[1990] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$,

[1991] $*-(\text{CH}_2)_5-\#$,

[1992] 和

[1993] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,

[1994] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[1995] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[1996] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[1997] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[1998] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[1999] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[2000] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2001] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[2002] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[2003] 和

[2004] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2005] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2006] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2007] 以及其中基团

[2008] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[2009] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[2010] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[2011] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2012] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2013] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2014] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[2015] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2016] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[2017] 和

[2018] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[2019] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2020] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2021] 以及其中基团

- [2022] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2023] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2024] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2025] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2026] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2027] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2028] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ ，
- [2029] 和
- [2030] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2031] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2032] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2033] 以及其中基团
- [2034] X^3 表示选自以下的基团：
- [2035] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2036] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2037] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2038] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成
- [2039] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ 基团，
- [2040] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2041] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2042] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2043] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2044] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2045] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2046] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2047] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2048] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2049] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2050] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ ，
- [2051] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2052] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2053] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [2054] 和
- [2055] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [2056] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2057] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2058] 以及其中基团
- [2059] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

- [2060] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2061] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2062] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2063] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2064] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2065] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2066] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2067] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2068] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2069] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2070] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2071] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2072] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2073] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [2074] 和
- [2075] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [2076] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2077] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2078] 以及其中基团
- [2079] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2080] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2081] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2082] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2083] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2084] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2085] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2086] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2087] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2088] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2089] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2090] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2091] 和
- [2092] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2093] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2094] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2095] 以及其中基团
- [2096] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2097] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，

- [2098] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2099] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2100] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2101] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2102] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2103] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2104] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2105] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2106] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2107] 和
- [2108] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2109] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2110] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2111] 以及其中基团
- [2112] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2113] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2114] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2115] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2116] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2117] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2118] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2119] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2120] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ ，
- [2121] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2122] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2123] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [2124] 和
- [2125] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [2126] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2127] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2128] 以及其中基团
- [2129] X^3 表示选自以下的基团：
- [2130] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2131] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2132] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2133] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2134] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2135] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2136] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2137] 和

[2138] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,

[2139] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2140] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2141] 以及其中基团

[2142] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2143] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2144] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2145] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[2146] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2147] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[2148] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2149] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-$,

[2150] 和

[2151] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2152] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2153] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2154] 以及其中基团

[2155] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:

[2156] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[2157] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[2158] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2159] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2160] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2161] $*-(\text{CH}_2)_4-\#$,

[2162] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$,

[2163] $*-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$,

[2164] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$,

[2165] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$,

[2166] $*-(\text{CH}_2)_5-\#$,

[2167] 和

[2168] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,

[2169] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2170] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2171] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2172] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2173] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2174] $*-CH_2-X^1-X^2-#$,

[2175] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,

[2176] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,

[2177] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$,

[2178] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2179] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2180] 以及其中基团

[2181] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:

[2182] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,

[2183] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[2184] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2185] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2186] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2187] $*-(CH_2)_4-#$,

[2188] $*-CH_2-C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)_2-#$,

[2189] $*-CH_2-CF_2-(CH_2)_2-#$,

[2190] $*-(CH_2)_3-C(H)(C(=O)OH)-#$,

[2191] $*-(CH_2)_3-C(H)(OH)-#$,

[2192] 和

[2193] $*-(CH_2)_5-#$,

[2194] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2195] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2196] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2197] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2198] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2199] $*-(CH_2)_2-S-#$,

[2200] $*-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-#$,

[2201] $*-(CH_2)_2-O-CH_2-#$,

[2202] $*-(CH_2)_3-O-#$,

[2203] $*-(CH_2)_3-N(CH_3)-#$,

[2204] $*-(CH_2)_3-S-#$,

[2205] $*-(CH_2)_3-S(=O)(=NH)-, #$

[2206] $*-(CH_2)_3-O-CH_2-#$,

[2207] $*-(CH_2)_2-N(H)-(CH_2)_2-#$

[2208] $*-N=CH-CH=CH-#$,

[2209] 和

[2210] $*-CH=CH-N=CH-#$,

- [2211] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2212] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [2213] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2214] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2215] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2216] *-(CH₂)₂-S-#,
- [2217] *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#,
- [2218] *-(CH₂)₂-O-CH₂-#,
- [2219] *-(CH₂)₃-O-#,
- [2220] *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#,
- [2221] *-(CH₂)₃-S-#,
- [2222] *-(CH₂)₃-O-CH₂-#,
- [2223] *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#,
- [2224] *-N=CH-CH=CH-#,
- [2225] 和
- [2226] *-CH=CH-N=CH-#,
- [2227] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2228] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [2229] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2230] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2231] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2232] *-(CH₂)₂-S-#,
- [2233] *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#,
- [2234] *-(CH₂)₂-O-CH₂-#,
- [2235] *-(CH₂)₃-O-#,
- [2236] *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#,
- [2237] *-(CH₂)₃-S-#,
- [2238] *-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-, #
- [2239] *-(CH₂)₃-O-CH₂-#,
- [2240] 和
- [2241] *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#
- [2242] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2243] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [2244] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2245] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2246] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2247] *-(CH₂)₂-S-#,

[2248] $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$,

[2249] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,

[2250] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$,

[2251] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$,

[2252] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$

[2253] $*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$,

[2254] 和

[2255] $*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$

[2256] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2257] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2258] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2259] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2260] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2261] $*-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$,

[2262] 和

[2263] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$,

[2264] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2265] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2266] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2267] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2268] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[2269] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2270] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[2271] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[2272] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2273] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-$,

[2274] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2275] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2276] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2277] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2278] 和

[2279] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,

[2280] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2281] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2282] 以及其中基团

[2283] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[2284] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[2285] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[2286] 或

- [2287] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2288] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2289] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2290] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2291] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2292] 和
- [2293] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [2294] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ -、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-N(O)_2$ ，和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [2295] 和
- [2296] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [2297] 和
- [2298] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2299] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ -、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-N(O)_2$ ，和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [2300] 和
- [2301] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：
- [2302] 氰基基团和 $-C(=O)(C_1-C_3$ -卤代烷基)基团，
- [2303] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2304] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2305] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2306] $*-CH_2-X^1-X^2-#$ ，
- [2307] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ ，
- [2308] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ ，
- [2309] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ ，
- [2310] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ ，
- [2311] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ ，
- [2312] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ ，
- [2313] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$ ，
- [2314] 和
- [2315] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-#$ ，
- [2316] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2317] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2318] 以及其中基团

- [2319] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2320] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2321] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2322] 或
- [2323] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2324] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2325] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2326] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2327] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2328] 和
- [2329] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [2330] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [2331] 和
- [2332] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [2333] 和
- [2334] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2335] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2336] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2337] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2338] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2339] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2340] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2341] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2342] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2343] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$ ，
- [2344] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2345] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2346] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2347] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [2348] 和
- [2349] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [2350] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2351] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2352] 以及其中基团
- [2353] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2354] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2355] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2356] 和

[2357] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[2358] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基) - 芳基、- 芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂- (C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷) (R⁸) 和

[2359] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，

[2360] 和

[2361] R^{13} 表示选自以下的基团：

[2362] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基) - 芳基、- 芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂- (C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷) (R⁸)，

[2363] 和

[2364] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：

[2365] 氰基基团和-C(=O) (C_1-C_3 -卤代烷基) 基团，

[2366] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2367] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[2368] *-CH₂-X¹-X²-#，

[2369] *-CH₂-X¹-X²-X³-#，

[2370] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#，

[2371] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#，

[2372] *-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#，

[2373] *-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#，

[2374] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2375] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2376] *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2377] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#，

[2378] 和

[2379] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#，

[2380] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示

[2381] R^5 与分子的其余部分的连接点，

[2382] 以及其中基团

[2383] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2384] -N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-和-S(=O)₂-，

[2385] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2386] C(R¹²)₂和CH(R¹³)，

[2387] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示CH₂基团，

[2388] 和

[2389] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[2390] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)

[2391] 和

[2392] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，

[2393] 和

[2394] R^{13} 表示选自以下的基团：

[2395] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶-、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)，

[2396] 和

[2397] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：

[2398] 氰基基团和-C(=O)(C_1-C_3 -卤代烷基)基团，

[2399] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2400] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[2401] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[2402] *-CH₂-X¹-X²-#，

[2403] *-CH₂-X¹-X²-X³-#，

[2404] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#，

[2405] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#，

[2406] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2407] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2408] *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#，

[2409] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#，

[2410] 和

[2411] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#，

[2412] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示

[2413] R^5 与分子的其余部分的连接点，

[2414] 以及其中基团

[2415] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2416] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，

[2417] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，

[2418] 和

[2419] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[2420] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团

和氰基基团，

[2421] 和

[2422] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，

[2423] 和

[2424] R^{13} 表示选自以下的基团：

[2425] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2426] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2427] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[2428] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[2429] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，

[2430] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，

[2431] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，

[2432] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，

[2433] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2434] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2435] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2436] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，

[2437] 和

[2438] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，

[2439] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示

[2440] R^5 与分子的其余部分的连接点，

[2441] 以及其中基团

[2442] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2443] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，

[2444] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2445] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，

[2446] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，

[2447] 和

[2448] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[2449] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团

和氰基基团，

[2450] 和

[2451] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，

[2452] 和

[2453] R^{13} 表示选自以下的基团：

[2454] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2455] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2456] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[2457] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

- [2458] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2459] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2460] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2461] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2462] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [2463] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2464] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2465] 和
- [2466] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2467] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2468] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2469] 以及其中基团
- [2470] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2471] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2472] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2473] 或
- [2474] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2475] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$,
- [2476] X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团,
- [2477] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2478] 和
- [2479] R^{11} 表示氢原子,
- [2480] 和
- [2481] R^{12} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子或
- [2482] C_1-C_3 -烷基基团,
- [2483] 和
- [2484] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2485] 羟基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团,
- [2486] 和
- [2487] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [2488] 氰基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 基团,
- [2489] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2490] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2491] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2492] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2493] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2494] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2495] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

- [2496] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [2497] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2498] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2499] 和
- [2500] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2501] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2502] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2503] 以及其中基团
- [2504] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2505] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2506] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2507] 和
- [2508] R^{11} 表示氢原子,
- [2509] 和
- [2510] R^{12} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子或
- [2511] C_1 - C_3 -烷基基团,
- [2512] 和
- [2513] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2514] 羟基基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团,
- [2515] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2516] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2517] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2518] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2519] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2520] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2521] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2522] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [2523] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2524] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2525] 和
- [2526] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2527] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2528] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2529] 以及其中基团
- [2530] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2531] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$,
- [2532] X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 表示 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基团,
- [2533] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,

- [2534] 和
- [2535] R^{11} 表示氢原子,
- [2536] 和
- [2537] R^{12} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子或
- [2538] C_1-C_3 -烷基基团,
- [2539] 和
- [2540] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2541] 羟基基团和 $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [2542] 和
- [2543] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [2544] 氰基基团和 $-C(=O)CF_3$ 基团,
- [2545] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2546] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2547] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2548] $*-CH_2-X^1-X^2-#$,
- [2549] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,
- [2550] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,
- [2551] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,
- [2552] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$,
- [2553] 和
- [2554] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$,
- [2555] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2556] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2557] 以及其中基团
- [2558] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2559] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$,
- [2560] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2561] 或
- [2562] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团:
- [2563] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$,
- [2564] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $C(R^{12})_2$ 基团,
- [2565] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2566] 和
- [2567] R^{11} 表示氢原子,
- [2568] 和
- [2569] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [2570] 和
- [2571] R^{13} 表示选自以下的基团:

- [2572] 羟基基团和-C(=O)OR⁶基团,
- [2573] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2574] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2575] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2576] *-CH₂-X¹-X²-#,
- [2577] *-CH₂-X¹-X²-X³-#,
- [2578] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#,
- [2579] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,
- [2580] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,
- [2581] 和
- [2582] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#,
- [2583] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2584] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [2585] 以及其中基团
- [2586] X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:
- [2587] C(R¹²)₂和CH(R¹³),
- [2588] 及X¹、X²、X³和X⁴中其他的各自表示CH₂基团,
- [2589] 和
- [2590] R¹¹表示氢原子,
- [2591] 和
- [2592] R¹²每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或C₁-C₃-烷基基团,
- [2593] 和
- [2594] R¹³表示选自以下的基团:
- [2595] 羟基基团和-C(=O)OR⁶基团,
- [2596] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2597] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2598] R⁴和R⁵以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2599] *-CH₂-X¹-X²-#,
- [2600] *-CH₂-X¹-X²-X³-#,
- [2601] *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#,
- [2602] *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,
- [2603] *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#,
- [2604] 和
- [2605] *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#,
- [2606] 其中符号“*”表示R⁴与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2607] R⁵与分子的其余部分的连接点,
- [2608] 以及其中基团
- [2609] X¹、X²、X³和X⁴之一表示选自以下的基团:
- [2610] -N(R⁷)-、-O-和-S-,

- [2611] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示 $C(R^{12})_2$ 基团，
- [2612] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2613] 和
- [2614] R^{11} 表示氢原子，
- [2615] 和
- [2616] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [2617] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2618] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2619] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2620] $*(CH_2)_2-S-\#$ ，
- [2621] $*(CH_2)_4-\#$ ，
- [2622] $*-CH_2-C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)_2-\#$ ，
- [2623] $*-CH_2-CF_2-(CH_2)_2-\#$ ，
- [2624] $*-(CH_2)_3-C(H)(C(=O)OH)-\#$ ，
- [2625] $*-(CH_2)_3-C(H)(OH)-\#$ ，
- [2626] $*-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-\#$ ，
- [2627] $*(CH_2)_2-O-CH_2-\#$ ，
- [2628] $*(CH_2)_3-O-\#$ ，
- [2629] $*(CH_2)_3-N(CH_3)-\#$ ，
- [2630] $*(CH_2)_3-S-\#$ ，
- [2631] $*(CH_2)_5-\#$ ，
- [2632] $*(CH_2)_3-O-CH_2-\#$ ，
- [2633] $*(CH_2)_2-N(H)-(CH_2)_2-\#$ ，
- [2634] $*-CH=CH-CH=CH-\#$ ，
- [2635] $*-N=CH-CH=CH-\#$ ，
- [2636] 和
- [2637] $*-CH=CH-N=CH-\#$ ，
- [2638] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2639] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2640] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2641] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2642] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2643] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2644] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2645] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2646] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2647] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2648] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ ，
- [2649] 和

- [2650] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2651] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2652] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2653] 以及其中基团
- [2654] $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2655] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2656] 以及 $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2657] 和
- [2658] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [2659] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [2660] 和
- [2661] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [2662] 和
- [2663] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2664] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,
- [2665] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2666] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2667] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2668] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2669] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2670] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2671] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [2672] 和
- [2673] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2674] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2675] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2676] 以及其中基团
- [2677] $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2678] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2679] 以及 $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2680] 和
- [2681] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [2682] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [2683] 和
- [2684] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [2685] 和

- [2686] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2687] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2688] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2689] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2690] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2691] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2692] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2693] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2694] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2695] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ ，
- [2696] 和
- [2697] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2698] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2699] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2700] 以及其中基团
- [2701] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [2702] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2703] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2704] 和
- [2705] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [2706] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [2707] 和
- [2708] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团，
- [2709] 和
- [2710] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2711] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2712] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2713] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2714] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2715] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2716] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2717] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2718] 和
- [2719] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2720] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2721] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2722] 以及其中基团

- [2723] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 之一表示选自以下的基团：
- [2724] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2725] 及 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2726] 和
- [2727] R^{11} 表示氢原子，
- [2728] 和
- [2729] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [2730] 和
- [2731] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2732] 羟基基团和 $-C(=O)OR^6$ 基团，
- [2733] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2734] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2735] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2736] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，
- [2737] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2738] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，
- [2739] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，
- [2740] 和
- [2741] $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ ，
- [2742] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2743] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2744] 以及其中基团
- [2745] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：
- [2746] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，
- [2747] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，
- [2748] 和
- [2749] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [2750] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [2751] 和
- [2752] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
- [2753] 和
- [2754] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2755] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2756] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2757] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2758] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2759] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，

[2760] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[2761] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[2762] 和

[2763] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,

[2764] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2765] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2766] 以及其中基团

[2767] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:

[2768] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[2769] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,

[2770] 和

[2771] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,

[2772] 和

[2773] R^{13} 表示选自以下的基团:

[2774] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[2775] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2776] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2777] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2778] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,

[2779] 和

[2780] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,

[2781] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2782] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2783] 以及其中基团

[2784] X^3 表示选自以下的基团:

[2785] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,

[2786] 和

[2787] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:

[2788] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团

和氰基基团,

[2789] 和

[2790] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,

[2791] 和

[2792] R^{13} 表示选自以下的基团:

[2793] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[2794] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2795] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2796] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成

- [2797] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ 基团,
- [2798] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2799] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2800] 和
- [2801] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [2802] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [2803] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2804] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2805] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2806] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2807] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2808] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2809] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [2810] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2811] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$,
- [2812] $*-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2813] $*-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2814] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$,
- [2815] 和
- [2816] $*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\#$,
- [2817] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2818] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2819] 以及其中基团
- [2820] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2821] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [2822] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2823] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2824] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2825] 和
- [2826] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [2827] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [2828] 和
- [2829] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 -烷基基团,
- [2830] 和
- [2831] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2832] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,
- [2833] 和

[2834] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：

[2835] 氰基基团和 $-C(=O)$ (C_1 - C_3 -卤代烷基)基团，

[2836] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2837] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[2838] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[2839] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，

[2840] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，

[2841] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，

[2842] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，

[2843] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2844] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，

[2845] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，

[2846] 和

[2847] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，

[2848] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示

[2849] R^5 与分子的其余部分的连接点，

[2850] 以及其中基团

[2851] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2852] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，

[2853] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团：

[2854] $C(R^{12})_2$ 和 $CH(R^{13})$ ，

[2855] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团，

[2856] 和

[2857] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：

[2858] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，

[2859] 和

[2860] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，

[2861] 和

[2862] R^{13} 表示选自以下的基团：

[2863] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2864] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2865] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[2866] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[2867] $*-CH_2-X^1-X^2-\#$ ，

[2868] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ ，

[2869] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ ，

[2870] $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-\#$ ，

- [2871] 和
- [2872] $*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2873] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2874] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2875] 以及其中基团
- [2876] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2877] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [2878] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2879] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2880] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2881] 和
- [2882] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [2883] 和
- [2884] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [2885] 羟基基团、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基团和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,
- [2886] 和
- [2887] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [2888] 氰基基团和 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-卤代烷基})$ 基团,
- [2889] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2890] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2891] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2892] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,
- [2893] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,
- [2894] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,
- [2895] 和
- [2896] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$,
- [2897] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2898] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2899] 以及其中基团
- [2900] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2901] $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [2902] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 之一表示选自以下的基团:
- [2903] $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 和 $\text{CH}(\text{R}^{13})$,
- [2904] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 中其他的各自表示 CH_2 基团,
- [2905] 和
- [2906] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团,
- [2907] 和
- [2908] R^{13} 表示选自以下的基团:

- [2909] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2910] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2911] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2912] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2913] $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-\#$ ，
- [2914] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2915] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$ ，
- [2916] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$ ，
- [2917] 和
- [2918] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$ ，
- [2919] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [2920] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [2921] 以及其中基团
- [2922] X^3 表示选自以下的基团：
- [2923] $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ，
- [2924] 和
- [2925] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
- [2926] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
- [2927] 和
- [2928] R^{13} 表示选自以下的基团：
- [2929] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [2930] 和
- [2931] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团：
- [2932] 氰基基团和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团，
- [2933] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2934] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [2935] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [2936] $*-(CH_2)_2-S-\#$ ，
- [2937] $*-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-\#$ ，
- [2938] $*-(CH_2)_2-O-CH_2-\#$ ，
- [2939] $*-(CH_2)_3-O-\#$ ，
- [2940] $*-(CH_2)_3-N(CH_3)-\#$ ，
- [2941] $*-(CH_2)_3-S-\#$ ，
- [2942] $*-(CH_2)_3-S(=O)(=NH)-\#$ ，
- [2943] $*-(CH_2)_5-\#$ ，
- [2944] $*-(CH_2)_3-O-CH_2-\#$ ，
- [2945] $*-(CH_2)_2-N(H)-(CH_2)_2-\#$

[2946] $*-N=CH-CH=CH-\#$,

[2947] 和

[2948] $*-CH=CH-N=CH-\#$,

[2949] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2950] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2951] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2952] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2953] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2954] $*-(CH_2)_4-\#$,

[2955] $*-CH_2-C(H)(C(=O)OH)-(CH_2)_2-\#$,

[2956] $*-CH_2-CF_2-(CH_2)_2-\#$,

[2957] $*-(CH_2)_3-C(H)(C(=O)OH)-\#$,

[2958] $*-CH(OH)-(CH_2)_3-\#$,

[2959] $*-CH_2-CH(OH)-(CH_2)_2-\#$,

[2960] $*-(CH_2)_2-CH(OH)-CH_2-\#$,

[2961] $*-(CH_2)_3-C(H)(OH)-\#$,

[2962] $*-CH=CH-CH(OH)-CH_2-\#$,

[2963] $*-(CH_2)_5-\#$, 和

[2964] $*-CH=CH-CH=CH-\#$,

[2965] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2966] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2967] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2968] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2969] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2970] $*-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-\#$,

[2971] $*-(CH_2)_2-O-CH_2-\#$,

[2972] $*-(CH_2)_3-O-\#$, 和

[2973] $*-(CH_2)_3-O-CH_2-\#$,

[2974] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[2975] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[2976] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[2977] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[2978] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[2979] $*-(CH_2)_3-N(CH_3)-\#$,

[2980] $*-(CH_2)_3-S(=O)(=NH)-\#$,

[2981] $*-(CH_2)_2-N(H)-(CH_2)_2-\#$

- [2982] $*-N=CH-CH=CH-\#$,
- [2983] 和
- [2984] $*-CH=CH-N=CH-\#$,
- [2985] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2986] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2987] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2988] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [2989] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [2990] $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [2991] $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-\#$,
- [2992] $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-\#$,
- [2993] 和
- [2994] $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-\#$,
- [2995] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [2996] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [2997] 以及其中基团
- [2998] 和
- [2999] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团:
- [3000] C_1-C_3 -烷基基团、 C_1-C_3 -卤代烷基基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团,
- [3001] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3002] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3003] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:
- [3004] C_1-C_6 -烷基基团和苄基基团,
- [3005] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3006] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3007] R^6 表示氢原子或选自以下的基团:
- [3008] C_1-C_4 -烷基基团和苄基基团,
- [3009] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3010] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3011] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团:
- [3012] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团和 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团,或
- [3013] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [3014] 含氮的4-7-元杂环烷基基团,
- [3015] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团:
- [3016] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [3017] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3018] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

- [3019] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
- [3020] C_1-C_6 -烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团和- (C_2-C_6 -烷基) -N (R^9) (R^{10}) 基团，
- [3021] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3022] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [3023] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [3024] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
- [3025] 其中所述4-7-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：
- [3026] C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基) 和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)，
- [3027] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3028] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [3029] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
- [3030] C_1-C_3 -烷基基团、 C_2-C_3 -羟基烷基基团和- (C_2-C_3 -烷基) -N (R^9) (R^{10})，
- [3031] 或
- [3032] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [3033] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
- [3034] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：
- [3035] C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基) 和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)，
- [3036] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3037] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或选自以下的基团：
- [3038] C_1-C_3 -烷基基团、 C_2-C_3 -羟基烷基基团和- (C_2-C_3 -烷基) -N (R^9) (R^{10})，
- [3039] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3040] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [3041] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
- [3042] 其中所述4-6-元含氮杂环烷基基团任选取代有选自以下的基团：
- [3043] C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基) 和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)，
- [3044] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3045] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [3046] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或
- [3047] C_1-C_3 -烷基基团，
- [3048] 或
- [3049] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [3050] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
- [3051] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3052] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [3053] R^7 和 R^8 每次出现时独立表示氢原子或
- [3054] C_1-C_3 -烷基基团，
- [3055] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3056] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
- [3057] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

- [3058] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
[3059] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3060] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3061] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
[3062] 或
[3063] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
[3064] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
[3065] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3066] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3067] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
[3068] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3069] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3070] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
[3071] 含氮的4-7-元杂环烷基基团，
[3072] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3073] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3074] R^9 和 R^{10} 每次出现时独立表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
[3075] 或
[3076] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
[3077] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
[3078] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3079] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3080] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
[3081] 含氮的4-6-元杂环烷基基团，
[3082] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3083] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3084] R^{11} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或选自以下的基团：
[3085] C_1 - C_3 -烷基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷基基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基基团和氰基基团，
[3086] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3087] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3088] R^{11} 表示氢原子，
[3089] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3090] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3091] R^{12} 每次出现时独立表示氢原子、卤素原子或 C_1 - C_3 -烷基基团，
[3092] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
[3093] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式 (I) 化合物，其中：
[3094] R^{13} 表示选自以下的基团：
[3095] 羟基基团、 $-C(=O)OR^6$ 基团和 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，

- [3096] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3097] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3098] R^{13} 表示选自以下的基团:
- [3099] 羟基基团和-C(=O)OR⁶基团,
- [3100] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3101] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3102] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [3103] 氰基基团和-C(=O)(C₁-C₃-卤代烷基)基团,
- [3104] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3105] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3106] R^{14} 表示氢原子或选自以下的基团:
- [3107] 氰基基团和-C(=O)CF₃基团,
- [3108] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3109] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3110] R^{14} 表示氢原子,
- [3111] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3112] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3113] R^{14} 表示选自以下的基团:氰基基团和-C(=O)CF₃基团,
- [3114] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3115] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3116] R^{15} 表示选自以下的基团:C₁-C₆-烷基基团和苄基基团,
- [3117] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3118] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3119] R^{15} 表示选自以下的基团:C₁-C₄-烷基基团和苄基基团,
- [3120] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3121] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3122] R^{15} 表示C₁-C₄-烷基基团,
- [3123] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3124] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3125] R^1 表示选自以下的基团:
- [3126] C₃-C₆-环烷基基团,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和-N(R⁷)(R⁸)基团,
- [3127] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取

- [3128] 代基独立选自卤素原子,
- [3129] C_2-C_6 -羟基烷基基团,
- [3130] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [3131] 4-6-元杂环烷基基团,其中所述4-6-元杂环烷基基团通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部相连,以及所述4-6-元杂环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:
- [3132] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代(=O),
- [3133] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3134] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,
- [3135] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [3136] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,
- [3137] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团
- [3138] 和
- [3139] 单环或二环杂芳基基团,
- [3140] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3141] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$, 和
- [3142] 和
- [3143] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子,
- [3144] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3145] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3146] R^1 表示选自以下的基团:
- [3147] C_3-C_6 -环烷基基团,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子、苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [3148] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,
- [3149] C_2-C_6 -羟基烷基基团,
- [3150] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [3151] 4-6-元杂环烷基基团,其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和
- [3152] 氧代(=O),
- [3153] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3154] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)$

- OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅，
- [3155] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [3156] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-，
- [3157] 茛满基基团，其任选取代有羟基基团，
- [3158] 和
- [3159] 单环或二环杂芳基基团，
- [3160] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [3161] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸)，和
- [3162] 和
- [3163] R²表示氢原子或氟原子，
- [3164] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3165] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [3166] R¹表示选自以下的基团：
- [3167] C₃-C₆-环烷基基团，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：苯基基团和-N(R⁷)(R⁸)基团，
- [3168] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子，
- [3169] C₂-C₆-羟基烷基基团，
- [3170] -(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，
- [3171] 4-6-元杂环烷基基团，其中所述4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团：
- [3172] C₁-C₃-烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)，-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代(=O)，
- [3173] 苯基基团，其任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅，
- [3174] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [3175] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-，
- [3176] 茛满基基团，其任选取代有羟基基团
- [3177] 和
- [3178] 单环或二环杂芳基基团，
- [3179] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [3180] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸)，和
- [3181] 和
- [3182] R²表示氯原子或氟原子，
- [3183] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[3184] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3185] R^1 表示选自以下的基团:

[3186] C_3-C_6 -环烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团,

[3187] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3188] 苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[3189] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[3190] 和

[3191] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[3192] C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 和氧代($=O$),

[3193] 和

[3194] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3195] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[3196] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3197] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[3198] 和

[3199] 其中所述茛满基基团任选取代有羟基基团,

[3200] 和

[3201] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3202] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$,和

[3203] R^2 表示氢原子或氟原子,

[3204] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3205] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3206] R^1 表示选自以下的基团:

[3207] C_3-C_6 -环烷基基团,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[3208] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[3209] C_2-C_6 -羟基烷基基团,

[3210] $-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[3211] 4-6-元杂环烷基基团,其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-C(=O)$

(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代(=O),

[3212] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3213] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅,

[3214] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3215] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,

[3216] 茛满基基团,其任选取代有羟基基团

[3217] 和

[3218] 单环或二环杂芳基基团,

[3219] 其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3220] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸),和

[3221] 和

[3222] R²表示氟原子,

[3223] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[3224] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3225] R¹表示选自以下的基团:

[3226] C₃-C₆-环烷基基团、C₂-C₆-羟基烷基基团、-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茛满基基团和单环或二环杂芳基基团,

[3227] 其中所述C₃-C₆-环烷基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3228] 苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[3229] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,

[3230] 和

[3231] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:

[3232] C₁-C₃-烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代(=O),

[3233] 和

[3234] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3235] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅,

[3236] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3237] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,

[3238] 和

- [3239] 其中所述茚满基基团任选取代有羟基基团，
- [3240] 和
- [3241] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [3242] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，和
- [3243] R^2 表示氟原子，
- [3244] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3245] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [3246] R^1 表示选自以下的基团：
- [3247] C_3-C_6 -环烷基基团，其任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：苯基基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [3248] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子，
- [3249] C_2-C_6 -羟基烷基基团，
- [3250] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [3251] 4-6-元杂环烷基基团，其中所述4-6-元杂环烷基基团，其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连，任选被取代一次或两次，各取代基独立选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代(=O)，
- [3252] 苯基基团，其任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、氰基、 $C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ，
- [3253] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [3254] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ，
- [3255] 茚满基基团，其任选取代有羟基基团
- [3256] 和
- [3257] 单环或二环杂芳基基团，
- [3258] 其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：
- [3259] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基以及 $-N(R^7)(R^8)$ ，和
- [3260] 和
- [3261] R^3 表示 C_1-C_6 -卤代烷基基团，
- [3262] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3263] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [3264] R^1 表示选自以下的基团：
- [3265] C_3-C_6 -环烷基基团、 C_2-C_6 -羟基烷基基团、 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、4-6-元杂环烷基基团、苯基基团、茚满基基团和单环或二环杂芳基基团，
- [3266] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

- [3267] 苯基和-N(R⁷)(R⁸),
- [3268] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自卤素原子,
- [3269] 和
- [3270] 其中所述4-6-元杂环烷基基团,其通过所述4-6-元杂环烷基基团的碳原子与分子的其余部分相连,任选被取代一次或两次,各取代基独立选自以下的基团:
- [3271] C₁-C₃-烷基、5-6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代(=O),和
- [3272] 其中所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3273] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅,
- [3274] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [3275] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,
- [3276] 和
- [3277] 其中所述茚满基基团任选取代有羟基基团,
- [3278] 和
- [3279] 其中所述单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3280] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基以及-N(R⁷)(R⁸),和
- [3281] R³表示C₁-C₆-卤代烷基基团,
- [3282] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3283] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3284] R¹表示选自以下的基团:
- [3285] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:
- [3286] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-N(O)₂,和-N(R⁷)(R⁸),
- [3287] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [3288] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-,
- [3289] 和
- [3290] R³表示C₁-C₆-卤代烷基基团,
- [3291] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3292] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3293] R¹表示选自以下的基团:

[3294] 苯基基团，

[3295] 所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[3296] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)，

[3297] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[3298] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-

[3299] 和

[3300] R³表示 C_1-C_6 -卤代烷基基团，

[3301] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3302] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[3303] R¹表示选自以下的基团：

[3304] 苯基基团，

[3305] 所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[3306] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(O)₂、-N(O)₂，和-N(R⁷)(R⁸)，

[3307] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[3308] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-

[3309] 和

[3310] R³表示 C_1-C_6 -卤代烷基基团，

[3311] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3312] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：

[3313] R¹表示选自以下的基团：

[3314] 苯基基团，其任选被取代一、二、三或四次，各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团：

[3315] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、- (C_1-C_3 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)和SF₅，

[3316] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，任选以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[3317] -CH₂-N(R⁷)-CH₂-和-O-CH₂-C(=O)-NH-

[3318] 和

[3319] R³表示 C_1-C_6 -卤代烷基基团，

[3320] 或其互变异构体、N-氧化物或盐,或互变异构体或N-氧化物的盐。

[3321] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3322] R^1 表示选自以下的基团:

[3323] 苯基基团,

[3324] 所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3325] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[3326] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3327] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[3328] 和

[3329] R^3 表示 C_1-C_6 -卤代烷基基团,

[3330] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3331] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3332] R^1 表示选自以下的基团:

[3333] 苯基基团,其任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3334] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[3335] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3336] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[3337] 和

[3338] R^3 表示 CF_3 基团,

[3339] 或其互变异构体、N-氧化物或盐,或互变异构体或N-氧化物的盐。

[3340] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3341] R^1 表示选自以下的基团:

[3342] 苯基基团,

[3343] 所述苯基基团任选被取代一、二、三或四次,各取代基独立选自卤素原子或选自以下的基团:

[3344] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 和 SF_5 ,

[3345] 或其中所述苯基基团的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,任选以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

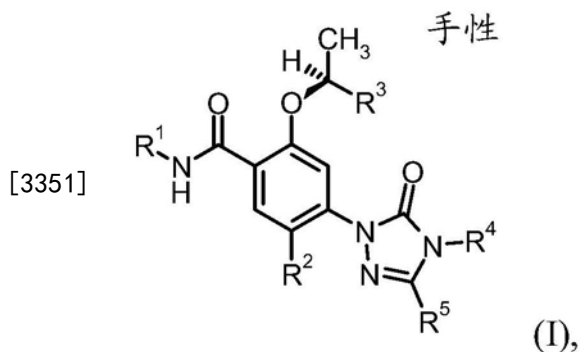
[3346] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 和 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$,

[3347] 和

[3348] R^3 表示 CF_3 基团,

[3349] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3350] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,



[3352] 其中

[3353] R^1 表示选自以下的基团:

[3354] 4,4-二氟环己基基团、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基基团、苯基基团和单环或二环杂芳基基团,

[3355] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、氨基和 $-S(=O)_2NH_2$,

[3356] 和

[3357] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[3358] 1,2-噁唑-4-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吡唑-5-基,

[3359] 以及其单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团,

[3360] R^2 表示氢原子或氯原子或氟原子,

[3361] R^3 表示选自以下的基团:

[3362] 丙基、环己基、三氟甲基、(二甲基氨基)甲基和苯基,

[3363] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3364] $*(CH_2)_4-#$,

[3365] $*(CH_2)_3-C(H)(OH)-#$,

[3366] $*(CH_2)_2-O-CH_2-#$,

[3367] $*(CH_2)_5-#$,

[3368] $*(CH_2)_3-O-CH_2-#$,

[3369] 和

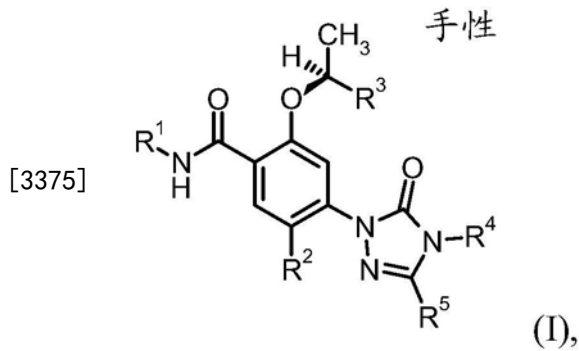
[3370] $*-CH=CH-CH=CH-#$,

[3371] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[3372] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[3373] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[3374] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,



[3376] 其中

[3377] R^1 表示选自以下的基团:

[3378] 4,4-二氟环己基基团、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基基团、苯基基团和单环或二环杂芳基基团,

[3379] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[3380] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氰基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、氨基和 $-S(=O)_2NH_2$,

[3381] 和

[3382] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[3383] 1,2-噁唑-4-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吡唑-5-基,

[3384] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团:

[3385] 甲基和甲氧基,

[3386] R^2 表示氢原子或氟原子,

[3387] R^3 表示选自以下的基团:

[3388] 丙基、环己基、三氟甲基、(二甲基氨基)甲基和苯基,

[3389] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3390] $*(CH_2)_4-#$,

[3391] $*(CH_2)_3-C(H)(OH)-#$,

[3392] $*(CH_2)_2-O-CH_2-#$,

[3393] $*(CH_2)_5-#$,

[3394] $*(CH_2)_3-O-CH_2-#$,

[3395] 和

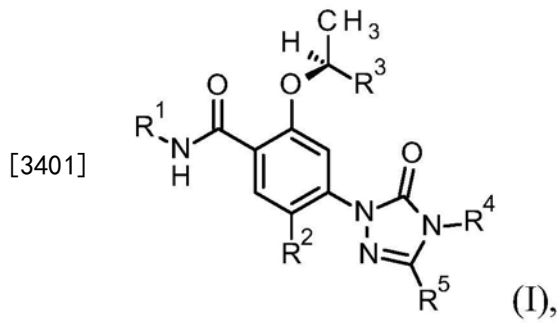
[3396] $*-CH=CH-CH=CH-#$,

[3397] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[3398] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[3399] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3400] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,



[3402] 其中

[3403] R^1 表示选自以下的基团：

[3404] 苯基基团和单环杂芳基基团，

[3405] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、甲氧基基团、羟基基团和氨基基团，

[3406] 和

[3407] 其中所述单环杂芳基基团选自

[3408] 吡啶-2-基、吡啶-3-基和咪唑-3-基、

[3409] 其中单环杂芳基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团：甲基基团和甲氧基基团，

[3410] R^2 表示氟原子，

[3411] R^3 表示选自以下的基团：

[3412] 丙基、环己基、三氟甲基和苯基，

[3413] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：

[3414] $*(CH_2)_4-#$ ，

[3415] $*(CH_2)_2-O-CH_2-#$ ，

[3416] $*(CH_2)_5-#$ ，

[3417] 和

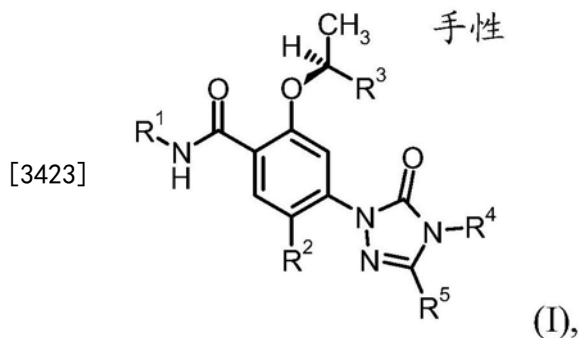
[3418] $*(CH_2)_3-O-CH_2-#$ ，

[3419] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示

[3420] R^5 与分子的其余部分的连接点，

[3421] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或互变异构体或N-氧化物的盐。

[3422] 根据其他实施方案，本发明提供了通式 (I) 的化合物，



- [3424] 其中
- [3425] R^1 表示选自以下的基团：
- [3426] 苯基基团和单环杂芳基基团，
- [3427] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：
- [3428] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基和氨基，
- [3429] 和
- [3430] 其中所述单环杂芳基基团选自
- [3431] 吡啶-2-基、吡啶-3-基和哒嗪-3-基，
- [3432] 其中单环杂芳基基团任选被取代一次或两次，各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团：
- [3433] 甲基和甲氧基，
- [3434] R^2 表示氟原子，
- [3435] R^3 表示选自以下的基团：
- [3436] 丙基、环己基、三氟甲基和苯基，
- [3437] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连：即它们一起形成选自以下的基团：
- [3438] $*-(CH_2)_4-\#$ ，
- [3439] $*-(CH_2)_2-O-CH_2-\#$ ，
- [3440] $*-(CH_2)_5-\#$ ，
- [3441] 和
- [3442] $*-(CH_2)_3-O-CH_2-\#$ ，
- [3443] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点，以及“#”表示
- [3444] R^5 与分子的其余部分的连接点，
- [3445] 及其互变异构体、N-氧化物和盐，和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3446] 在其他实施方案中，本发明提供了如上的式(I)化合物，其中：
- [3447] R^1 表示选自以下的基团：
- [3448] 4,4-二氟环己基基团、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基基团、苯基基团和单环或二环杂芳基基团，
- [3449] 其中所述苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、氨基和 $-S(=O)_2NH_2$ ，
- [3450] 和
- [3451] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自
- [3452] 1,2-噁唑-4-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吡唑-5-基，
- [3453] 以及其单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次，各取代基独立选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团，
- [3454] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐，或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。

[3455] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3456] R^1 表示选自以下的基团:

[3457] 4,4-二氟环己基基团、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基基团、苯基基团和单环或二环杂芳基基团,

[3458] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[3459] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氰基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、氨基和 $-S(=O)_2NH_2$,

[3460] 和

[3461] 其中所述单环或二环杂芳基基团选自

[3462] 1,2-噁唑-4-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基和吡啶-5-基,

[3463] 其中单环或二环杂芳基基团任选被取代一、二或三次,各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团:

[3464] 甲基和甲氧基,

[3465] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3466] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3467] R^3 表示选自以下的基团:

[3468] 丙基、环己基、三氟甲基、(二甲基氨基)甲基和苯基,

[3469] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3470] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3471] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[3472] $*(CH_2)_4-#$,

[3473] $*(CH_2)_3-C(H)(OH)-#$,

[3474] $*(CH_2)_2-O-CH_2-#$,

[3475] $*(CH_2)_5-#$,

[3476] $*(CH_2)_3-O-CH_2-#$,

[3477] 和

[3478] $*-CH=CH-CH=CH-#$,

[3479] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示

[3480] R^5 与分子的其余部分的连接点,

[3481] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3482] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:

[3483] R^1 表示选自以下的基团:

[3484] 苯基基团和单环杂芳基基团,

[3485] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[3486] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、羟基以及氨基,

[3487] 和

- [3488] 其中所述单环杂芳基基团选自
- [3489] 吡啶-2-基、吡啶-3-基和哒嗪-3-基、
- [3490] 其中单环杂芳基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团:
- [3491] 甲基和甲氧基,
- [3492] 或所述化合物的互变异构体、N-氧化物或盐,或所述化合物的互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3493] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3494] R^1 表示选自以下的基团:
- [3495] 苯基基团和单环杂芳基基团,
- [3496] 其中所述苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,各取代基独立选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:
- [3497] 甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基和氨基,
- [3498] 和
- [3499] 其中所述单环杂芳基基团选自
- [3500] 吡啶-2-基、吡啶-3-基和哒嗪-3-基,
- [3501] 其中单环杂芳基基团任选被取代一次或两次,各取代基独立选自氯原子或选自以下的基团:
- [3502] 甲基和甲氧基,
- [3503] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3504] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3505] R^3 表示选自以下的基团:
- [3506] 丙基、环己基、三氟甲基和苯基,
- [3507] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3508] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其中:
- [3509] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:
- [3510] $*(CH_2)_4-\#$,
- [3511] $*(CH_2)_2-O-CH_2-\#$,
- [3512] $*(CH_2)_5-\#$,
- [3513] 和
- [3514] $*(CH_2)_3-O-CH_2-\#$,
- [3515] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示
- [3516] R^5 与分子的其余部分的连接点,
- [3517] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3518] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其选自:
- [3519] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3520] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

- [3521] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [3522] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3523] N-(3-氯吡啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3524] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3525] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3526] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3527] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3528] 5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3529] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3530] N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3531] 5-氟-N-(5-甲基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3532] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3533] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3534] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3535] N-(5-氯嘧啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3536] N-(3-氯吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3537] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[1-(吡嗪-2-基)哌啶-4-基]苯甲酰胺,
- [3538] N-[1-(环丙基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3539] 5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3540] 5-氟-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-(4R,S)-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,非对映异构体的混合物,

[3541] 5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3542] N-(2-氨基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3543] 5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3544] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3545] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3546] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[3547] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3548] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3549] N-[2-氯-4-(五氟- λ 6-硫基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3550] 5-氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3551] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3552] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺,

[3553] N-(2-氯-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3554] N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3555] 5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3556] 5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3557] N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3558] N-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[3559] 5-氟-N-(4-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,

- 3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3560] 5-氟-N-(4-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3561] 5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3562] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3563] 5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3564] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3565] N-环丙基-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3566] N-(2-氰基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3567] N-(2-氰基-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3568] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3569] 3-{[5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺基]氨基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,
- [3570] N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3571] 5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3572] 5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3573] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3574] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3575] N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3576] N-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3577] N-[4-(二甲基氨基)环己基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3578] N-(2-乙基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

- [3579] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3580] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3581] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3582] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3583] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3584] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3585] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]-N-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺,
- [3586] N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3587] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3588] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3589] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3590] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3591] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-苯基-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3592] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3593] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3594] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3595] 5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3596] N-(2-氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3597] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3598] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

- 啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3599] N-(2-氰基-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3600] 5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3601] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3602] N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3603] 5-氟-N-(4-甲基吡啉-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3604] 5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3605] 5-氟-N-(3-甲基吡啉-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3606] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3607] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3608] N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3609] 5-氟-N-(2-甲基吡啉-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3610] 5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3611] 5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3612] 5-氟-N-[3-(羟基甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3613] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-8-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3614] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-6-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3615] 3- {[5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰基]氨基}-4-甲基苯甲酸,
[3616] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-N-(喹啉-5-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
[3617] 5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

- [3618] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(喹啉-7-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3619] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3620] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3621] 5-氟-N-(2-甲基喹啉-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3622] 5-氟-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3623] 5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3624] 5-氟-N-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3625] N-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3626] 5-氟-N-(1H-吡唑-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3627] 5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3628] 5-氟-N-(4-氟-3-羟基-1H-吡唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3629] 5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3630] N-(3-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3631] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3632] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3633] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3634] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3635] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3636] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3637] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[3-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-

- 5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3638] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3639] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3640] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3641] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3642] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3643] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3644] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3645] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3646] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3647] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3648] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3649] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基嘧啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3650] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二甲基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3651] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3652] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3653] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基哒嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3654] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3655] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[3-(吗啉-4-基)吡嗪-2-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3656] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

- [3657] N-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3658] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3659] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲基-4-氨基磺酰基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3660] N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3661] 2-({2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸甲酯,
- [3662] 2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3663] N-(5-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3664] 2-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸,
- [3665] 4-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸叔丁酯,
- [3666] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3667] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3668] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [3669] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3670] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3671] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)苯甲酰胺,
- [3672] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺
- [3673] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [3674] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3675] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3676] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四

氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3677] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3678] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3679] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3680] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3681] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺,
[3682] N-(2-氰基-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3683] N-(2-氯-5-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3684] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3685] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺
[3686] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺
[3687] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3688] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3689] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3690] N-(2-氯-3-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3691] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3692] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3693] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3694] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
[3695] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,

- [3696] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3697] N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3698] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3699] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3700] 5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3701] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3702] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [3703] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3704] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3705] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3706] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3707] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3708] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3709] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3710] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3711] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3712] N-(2-氯-3,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3713] 5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3714] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [3715] N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c]

- [1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3716] N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3717] 5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3718] N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3719] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3720] N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3721] N-(2-氰基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3722] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺
- [3723] N-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3724] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3725] N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3726] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3727] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3728] N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3729] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
- [3730] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
- [3731] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3732] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3733] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基] 苯甲酰胺,
- [3734] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基] 苯甲酰胺,

- [3735] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3736] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3737] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3738] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [3739] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [3740] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [3741] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [3742] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [3743] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [3744] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3745] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3746] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3747] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3748] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3749] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3750] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3751] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3752] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3753] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑

并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3754] N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3755] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3756] N-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3757] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3758] N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3759] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3760] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3761] N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3762] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3763] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-甲基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3764] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢[1,3]噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3765] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3766] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3767] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3768] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[3769] N-(2,6-二氟苯基)-4-(6,6-二甲基-3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-

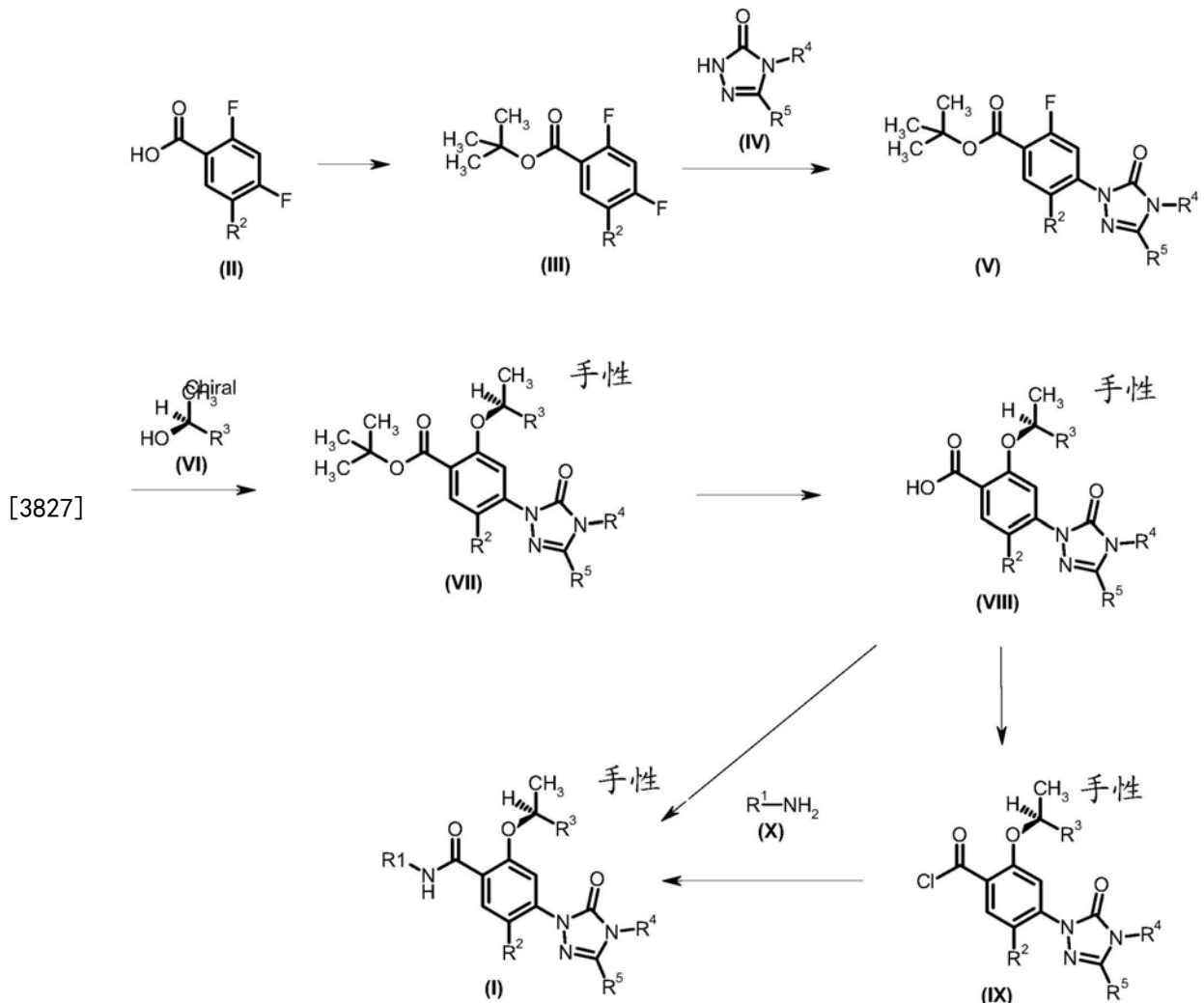
- b) [1,3]噁嗪-2(3H)-基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3770] 4-(6,6-二氟-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3771] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3772] 2-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物,
- [3773] 2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物,
- [3774] 2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物,
- [3775] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3776] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3777] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3778] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3779] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(1S)-1-苯基乙氧基] 苯甲酰胺,
- [3780] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(1S)-1-苯基乙氧基] 苯甲酰胺,
- [3781] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- [(1S)-1-苯基乙氧基] 苯甲酰胺,
- [3782] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2- {[(2R,3R)-3-羟基丁-2-基]氧基}-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺,
- [3783] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺,
- [3784] 2- {[(2R)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺,
- [3785] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3786] N-[2-(二氟甲基)苯基]-2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺,
- [3787] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧

- 代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3788] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3789] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3790] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3791] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3792] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(4-甲基哒嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3793] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3794] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,
- [3795] 外消旋-2- {[4-(二甲基氨基)丁-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酰胺,
- [3796] 外消旋-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2- {[1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3797] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,和
- [3798] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[(8R,S)-8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,非对映异构体的混合物,
- [3799] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3800] 在其他实施方案中,本发明提供了如上的式(I)化合物,其选自:
- [3801] 5-氯-N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3802] 5-氯-N-(2-氯-6-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3803] 5-氯-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]-吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3804] 5-氯-N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3805] 5-氯-N-(4-甲基哒嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3806] 5-氯-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [3807] 5-氯-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并

- [4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3808] 5-氯-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺
- [3809] 5-氯-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3810] N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3811] N-(2,6-二氟-3-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3812] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-亚氨基-3,8-二氧化-5,6,7,8-四氢-8 λ^6 -[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3813] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(7-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3814] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3815] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3816] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,
- [3817] 外消旋-[2-{2-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-4-氟-5-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯氧基]丙基}氨基甲酸叔丁酯,和
- [3818] 外消旋-2- {[1-氨基丙-2-基]氧基}-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺,与盐酸形成的盐,
- [3819] 及其互变异构体、N-氧化物和盐,和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3820] 本发明提供了如上的通式(I)的化合物的任何实施方案或方面中的任何亚组合。
- [3821] 本发明提供了本发明的通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)、(X)和(XXI)的中间体化合物的任何实施方案和或方面中的任何亚组合。
- [3822] 本发明提供了通式(I)的化合物,其披露于本申请下文的实施例部分。
- [3823] 根据本发明的通式(I)的化合物可以按照以下方案1、2、3、4和5制备。下面描述的方案和步骤说明了本发明通式(I)的化合物的合成路线,而并不是旨在进行限制。本领域技术人员清楚的是,方案1、2、3、4和5中例示的转化顺序可以以各种方式修改。因此,在这些方案中例示的转化顺序不是限制性的。此外,任何取代基R¹、R²、R³、R⁴或R⁵的相互转化可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修改可以是例如保护基团的引入,保护基团的断裂,官能团的还原或氧化,卤化,金属化,取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入官能团的转化,所述官能团允许取代基进一步相互转化。适当的保护基团及其引入和断裂是本领域技术人员所熟知的(参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999)。具体实例在随后的段落中描述。
- [3824] 合成路线

[3825] 用于制备通式 (I) 的化合物的五种路线描述于方案1、2、3、4和5中。

[3826] 合成路线1



[3828] 方案1:用于制备通式 (I) 的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式 (I) 给出的定义。

[3829] 通式 (II)、(IV)、(VI) 和 (X) 的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3830] (II) \rightarrow (III):

[3831] 通式 (III) 的苯甲酸叔丁酯可根据公共领域可得的规程,从通式 (II) 的苯甲酸衍生物制备,如本领域技术人员所理解的那样。

[3832] 关于本发明的方法,使用于叔丁醇中的二碳酸二叔丁酯是优选的。

[3833] 或者,通式 (III) 的苯甲酸叔丁酯可以由通式 (II) 的苯甲酸衍生物通过原位形成相应的酰氯并随后与叔丁醇反应制备。

[3834] 例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯,这两种试剂在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用,可以实现从通式 (II) 的苯甲酸原位形成酰氯。

[3835] (III) + (IV) \rightarrow (V):

[3836] 通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯的形成可以通过通式 (IV) 的三唑啉酮与通式 (III) 的苯甲酸叔丁酯在碱存在下反应来完成。关于本发明的方法,优选在80°C下在乙腈中使用1,8-

二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯作为有机碱。

[3837] (V) + (VI) → (VII) → (VIII) :

[3838] 通式(VIII)的苯甲酸的形成可以通过在碱存在下使通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应,然后皂化所得的通式(VII)的酯来实现。

[3839] 可用于通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应的碱是例如氢化钠,叔丁醇钠,叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法,优选使用四氢呋喃中的六甲基二硅氮烷钾溶液作为有机碱。

[3840] 可用于通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃,二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法,优选使用四氢呋喃作为溶剂。

[3841] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的反应温度为室温至130°C的范围。在添加反应物或碱时,任选地需要冷却反应混合物。关于本发明的方法,优选的是将反应冷却至-10°C,然后加入在四氢呋喃中的六甲基二硅氮化钾溶液,随后在室温下进行反应。

[3842] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的合适反应时间为1小时至几天。

[3843] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应也可以导致酯交换(transesterification),例如通式(V)的苯甲酸叔丁酯的叔丁醇化物部分可以用通式(VI)的醇的醇化物 $R^3CH(CH_3)_2O$ 部分代替。为了获得通式(VIII)的苯甲酸,需要随后的酯水解。

[3844] 酯水解可以通过本领域技术人员熟知的各种方法实现,例如通过用氢氧化锂,氢氧化钠或氢氧化钾在溶剂中处理酯,所述溶剂例如水,1,4-二噁烷,乙醇,或四氢呋喃或其混合物。反应可在室温至各溶剂或溶剂混合物的沸点温度范围内进行。

[3845] 关于本发明的方法,优选使用在水/二噁烷中的氢氧化锂。

[3846] (VIII) → (IX)、(VIII) / ((IX) + (X) → (I) :

[3847] 通式(I)的化合物可以如下通过通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺反应制备:

[3848] • 原位形成通式(IX)的相应酰氯,然后与通式(X)的胺反应,

[3849] 或者

[3850] • 通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺进行酰胺偶联。

[3851] 从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯,例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯实现,这两种试剂在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用。关于本发明的方法,优选在N,N-二甲基甲酰胺的存在下使用草酰氯。

[3852] 用于从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯的合适溶剂包括非质子非极性溶剂,例如二氯甲烷或甲苯。关于本发明的方法,优选使用二氯甲烷作为溶剂。

[3853] 从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯的合适反应温度主要反映反应中所用溶剂的沸点。关于本发明的方法,在0°C下进行草酰氯的加入,随后将反应混合物温热至室温。

[3854] 通式(IX)的原位形成的酰氯与通式(X)的胺的后续反应可在有机碱存在下进行。合适的有机碱是例如三乙胺,吡啶或N-乙基-N,N-二异丙基胺。关于本发明的方法,优选使用三乙胺作为有机碱。

[3855] 用于通式(IX)的酰氯与通式(X)的胺反应的合适溶剂包括非质子极性溶剂,例如乙腈,N,N-二甲基甲酰胺,或非质子非极性溶剂,例如二氯甲烷。关于本发明的方法,使用二

氯甲烷作为溶剂。

[3856] 用于通式 (VIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适偶联剂是例如0-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脒六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺或1H-苯并三唑-1-醇和1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺]盐酸盐的组合。

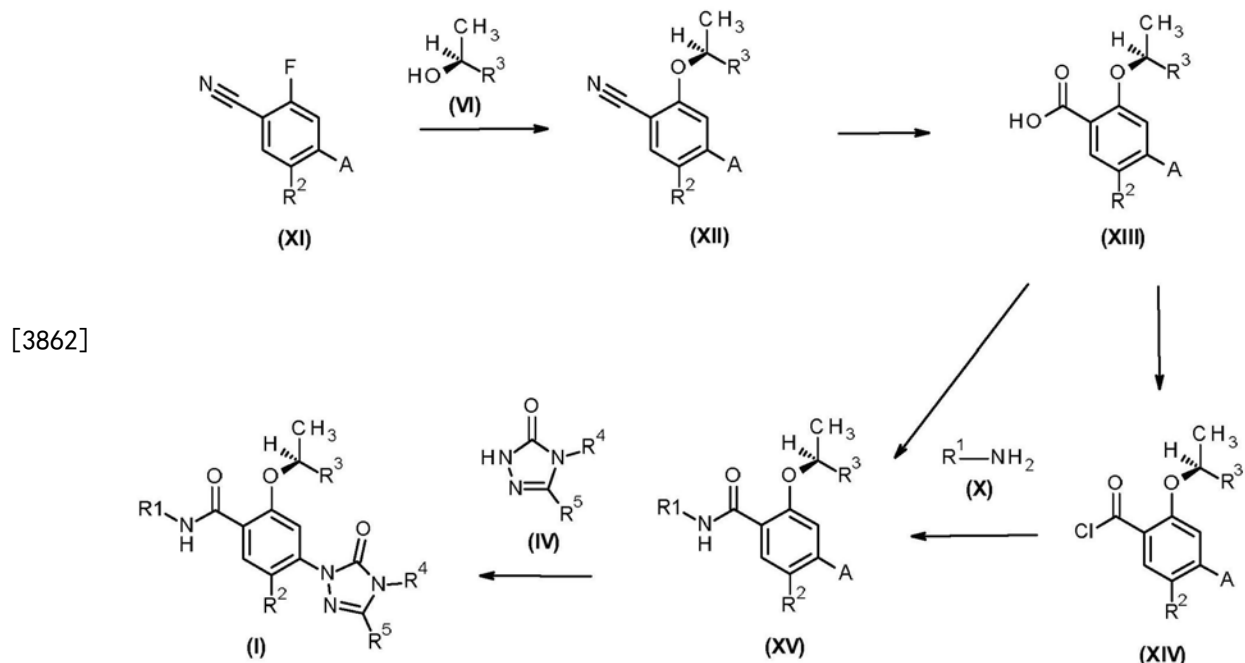
[3857] 用于通式 (VIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如4-(二甲基氨基)吡啶,N-乙基-N,N-二异丙基胺或三乙胺。

[3858] 用于通式 (VIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3859] 对于酰胺键的偶联, 本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的, 例如使用丙烷膦酸酐 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合。

[3860] 关于本发明, 通式 (I) 的本发明化合物的形成优选通过从通式 (VIII) 的苯甲酸原位形成通式 (IX) 的酰氯并随后与通式 (X) 的胺反应来实现。

[3861] 合成路线2



[3863] 方案2: 用于制备通式 (I) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就如上通式 (I) 给出的含义, 和A表示氯、溴或碘原子。

[3864] 通式 (XI)、(IV)、(VI) 和 (X) 的化合物要么是市售的, 要么可根据公共领域可得的规程制备, 如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3865] (XI) + (VI) \rightarrow (XII) :

[3866] 通式 (XII) 的腈可由通式 (XI) 的腈和通式 (VI) 的醇根据公共领域可得的规程制备, 如本领域技术人员所理解的那样。

[3867] 关于本发明的方法, 使用在DMF中的氢化钠是优选的。

[3868] 或者, 对于酸度足够高的醇类, 使用碳酸钾是优选的。

[3869] (XII) \rightarrow (XIII) :

[3870] 通式 (XIII) 的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式XII的腈来完成。

[3871] 关于本发明的方法, 优选在90°C下使用在乙醇中的氢氧化钠。

[3872] (XIII) \rightarrow (XIV) + (X) \rightarrow (XV) :

[3873] 通式 (XV) 的化合物可以如下通过通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应制备:

[3874] • 原位形成通式 (XIV) 的相应酰氯, 然后与通式 (X) 的胺反应,

[3875] 或者

[3876] • 通式 (XV) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺进行酰胺偶联。

[3877] 从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯可以通过例如使用草酰氯或亚硫酰氯实现, 这两种试剂在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用。关于本发明的方法, 优选在N,N-二甲基甲酰胺的存在下使用草酰氯。

[3878] 用于从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯的合适溶剂包括非质子非极性溶剂, 例如二氯甲烷或甲苯。关于本发明的方法, 优选二氯甲烷用作溶剂。

[3879] 从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯的合适反应温度主要反映了反应中所用溶剂的沸点。关于本发明的方法, 在0°C下加入草酰氯, 随后使反应混合物温热至室温。

[3880] 通式 (XIV) 的原位形成的酰氯与通式 (X) 的胺的后续反应可在有机碱存在下进行。合适的有机碱是例如三乙胺, 吡啶或N-乙基-N,N-二异丙基胺。关于本发明的方法, 优选使用三乙胺作为有机碱。

[3881] 用于通式 (XIV) 的酰氯与通式 (X) 的胺反应的合适溶剂包括非质子极性溶剂, 例如乙腈, N,N-二甲基甲酰胺, 或非质子非极性溶剂, 例如二氯甲烷。关于本发明的方法, 使用二氯甲烷作为溶剂。

[3882] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适偶联剂是例如O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺或1H-苯并三唑-1-醇和1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐] 的组合。

[3883] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如4-(二甲基氨基) 吡啶, N-乙基-N,N-二异丙基胺或三乙胺。

[3884] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3885] 对于酰胺键的偶联, 本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的, 例如使用丙烷膦酸酐 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合。

[3886] 关于本发明, 通式 (XV) 的本发明化合物的形成优选通过从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯并随后与通式 (X) 的胺的反应来实现。

[3887] (XV) + (IV) \rightarrow (I) :

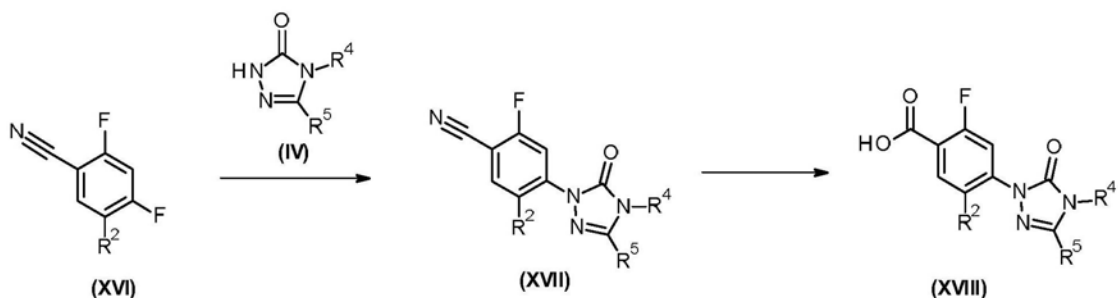
[3888] 本发明通式 (I) 的化合物可以使用过渡金属作为催化剂, 由通式 (XV) 的卤化物和通式 (IV) 的三唑酮制备。

[3889] 通式 (XV) 的中间体可以与通式 (IV) 的合适的三唑酮反应, 例如, 例如3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮, 在合适的碱例如碳酸铯, 和合适的钯催化剂例如 (1E, 4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯存在下, 在合适的配体存在下, 例如 (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基) 双(二苯基膦), 在合适的溶剂体系中, 例如二噁烷, 在室温至各溶剂的沸点的温度范围内, 优选反应在100°C下进行, 以提供通式 (I) 的化合物。或者, 可以使用以下钯催化剂:

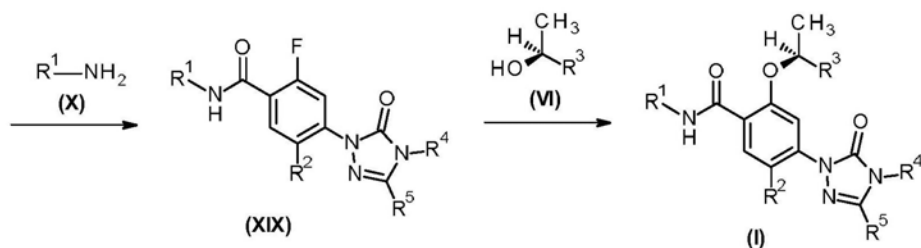
[3890] 烯丙基氯化钡二聚体、二氯双(苯甲腈)钡(II)、醋酸钡(II)、二氯化钡(II)、四(三苯基膦)钡(0)、三(二亚苄基丙酮)二钡(0)、氯化(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(II)二聚体、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲烷磺酸钡(II)二聚体、反式-二(μ -乙酰氧基)双[邻-(二邻甲苯基膦基)苄基]二钡(II) [cataCXium® C]、烯丙基氯化[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-亚基]钡(II)、烯丙基氯化[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]钡(II)、氯化[(1,3-二均三甲苯基咪唑-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基](氯化){2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}钡、氯化[(1,2,3-N)-3-苯基-2-丙烯基][1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]钡(II)、[2-(乙酰基氨基)苯基]{1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基}氯化钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基}(氯化){2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-基}(二氯)(3-氯吡啶- κ N)钡、[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钡(II)、[2-(乙酰基氨基)-4-甲氧基苯基]{1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基}氯化钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基}(氯化){2-[(二甲基氨基)甲基]-3,5-二甲氧基苯基}钡、二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)钡(II)、二氯(二- μ -氯)双[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]二钡(II)、2-(2'-二叔丁基磷化氢)联苯醋酸钡(II)、氯化[二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)- λ 5-磷烷基][2-(苯基- κ C2)乙胺根合(ethanaminato)- κ N]钡、[2-(2-氨基乙基)苯基](氯化)钡-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷(phosphane)、{二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷}{2-[2-(甲基azanidyl- κ N)乙基]苯基- κ C1}钡、氯化(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(II)、[2',6'-双(丙-2-基氧基)联苯-2-基](二环己基)磷烷-[2-(2-氨基乙基)苯基](氯化)钡、[2-(2-氨基乙基)苯基](氯化){二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]- λ 5-亚磷烷基}钡、2'-(二环己基磷烷基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺-(2'-氨基联苯-2-基)(氯化)钡、氯化(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(II)、[2'-(azanidyl- κ N)联苯-2-基- κ C2](氯化){二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]- λ 5-磷烷基}钡、(2'-氨基双-苯基-2-基)(甲烷磺酸- κ O)钡-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷、(2'-氨基联苯-2-基)甲磺酸钡(1+)-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷、二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷-[2-(2-氨基乙基)苯基](氯化)钡、(2'-氨基联苯-2-基)甲磺酸钡(1+)-2'-(二环己基磷烷基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、2'-(二环己基磷烷基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠-(2'-氨基联苯-2-基)(氯化)钡、氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钡(II)、(2'-氨基联苯-2-基)(甲烷-磺酸根合- κ O)钡-[2',6'-双(丙-2-基氧基)联苯-2-基](二环己基)磷烷、(2'-氨基联苯-2-基)(甲烷磺酸- κ O)钡-二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷、(2'-氨基联苯-2-基)甲磺酸钡(1+)-二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷、二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷-(2'-氨基联苯-2-基)(氯化)钡、(2'-氨基联苯-2-基)(甲烷磺酸- κ O)钡-二叔丁基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷、(2'-氨基联苯-2-基)(甲烷磺酸- κ O)钡-二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷或以下配体:

[3891] 外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、外消旋-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二-叔丁基甲基磷鎓四氟硼酸盐、2-(二-叔丁基膦基)联苯、三叔丁基磷鎓四氟硼酸盐、三-2-咪喃基磷化氢、三(2,4-二-叔丁基苯基)亚磷酸盐、三-邻甲苯基磷化氢、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基磷化氢)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基联苯-2-基)磷化氢、金刚烷-1-基(金刚烷-2-基)(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)磷化氢、2'-(二环己基膦基)-N,N-二甲基-联苯-2-胺、2'-(二-叔丁基膦基)-N,N-二甲基联苯-2-胺、2'-(二-苯基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、二-叔丁基(2',4',6'-三环己基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、双[3,5-双(三氟甲基)苯基](2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、联苯-2-基(二-叔丁基)磷化氢、二环己基(2'-甲基联苯-2-基)磷化氢、联苯-2-基(二环己基)磷化氢、2'-(二环己基膦基)-N,N-二甲基联苯-2-胺、2'-(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、2'-(二环己基膦基)-2,6-二异丙基联苯-4-磺酸钠、2'-(二环己基膦基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠、1,1'-联萘-2-基(二-叔丁基)磷化氢、1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基、1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基。

[3892] 合成路线3



[3893]



[3894] 方案3:用于制备通式(I)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3895] 通式(XVI)、(IV)、(VI)和(X)的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规定制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3896] 通式(XVII)的腈可以从通式(XVI)的腈和通式(IV)的三唑啉酮出发,在碱存在下制备。关于本发明的方法,优选在80°C下使用在乙腈中的碳酸钾作为碱。

[3897] 通式 (XVIII) 的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式 XVII 的腈来完成。关于本发明的方法,优选在 85°C 下在乙醇中使用氢氧化钠。

[3898] 通式 (XIX) 的化合物可以通过通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺通过酰胺偶联反应来制备。

[3899] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适偶联剂是例如 0-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺, 或 1H-苯并三唑-1-醇和 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺]盐酸盐的组合。

[3900] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如 4-(二甲基氨基)吡啶, N-乙基-N,N-二异丙基胺, N-甲基吡咯烷, 或三乙胺。

[3901] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如 N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3902] 对于酰胺键的偶联,本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的,例如使用丙烷膦酰酐 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合,或通式 (XVIII) 的苯甲酸转化为它们各自的酰氯,然后与如上所述的通式 (X) 的胺反应。

[3903] 关于本发明,通式 (XIX) 化合物的形成优选通过 HATU 介导的通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联来实现。

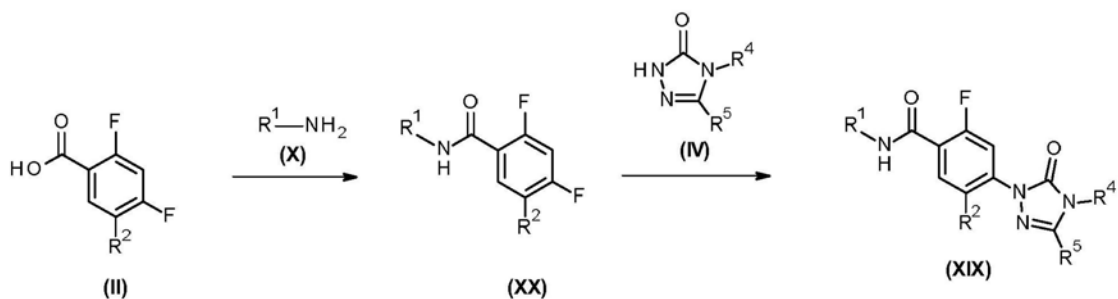
[3904] 通式 (I) 化合物的形成可以通过通式 (XIX) 的酰胺和通式 (VI) 的醇在碱存在下反应来完成。可用于通式 (XIX) 的酰胺与通式 (VI) 的醇反应的碱是例如氢化钠,叔丁醇钠,叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法,优选使用氢化钠作为有机碱。

[3905] 可用于通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃,二甲基亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法,优选 N,N-二甲基甲酰胺用作溶剂。

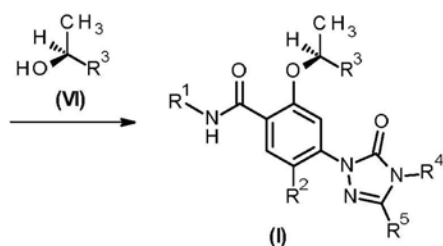
[3906] 通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的反应温度为室温至 80°C 的范围。关于本发明的方法,通式 (VI) 的醇与氢化钠的反应优选在室温下进行 1 小时,然后加入式 (XIX) 的酰胺,随后将反应混合物加热至 80°C。

[3907] 通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的合适反应时间为 3 小时至数天。

[3908] 合成路线 4



[3909]



[3910] 方案4:用于制备通式(I)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3911] 通式(II)、(IV)、(VI)和(X)的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3912] 通式(XX)的酰胺可以通过通式(II)的苯甲酸与通式(X)的胺通过酰胺偶联反应来制备。

[3913] 用于通式(II)的苯甲酸与通式(X)的胺反应的合适的偶联剂是例如0-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU),二环己基碳二亚胺,或1H-苯并三唑-1-醇和1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺]盐酸盐的组合。

[3914] 用于通式(II)的苯甲酸与通式(X)的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如4-(二甲基氨基)吡啶,N-乙基-N,N-二异丙基胺,N-甲基吡咯烷,或三乙胺。

[3915] 用于通式(II)的苯甲酸与通式(X)的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如N,N-二甲基甲酰胺,二氯甲烷或四氢呋喃。

[3916] 对于酰胺键的偶联,本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的,例如使用丙烷膦酸酐(T3P)作为偶联剂在胺和酸之间缩合,或通式(II)的苯甲酸转化为它们各自的酰氯,然后与如上所述的通式(X)的胺反应。

[3917] 关于本发明,通式(XX)化合物的形成优选通过HATU介导的通式(II)的苯甲酸与通式(X)的胺的酰胺偶联来实现。

[3918] 或者,通式(XX)的酰胺可以通过通式(II)的苯甲酸衍生物通过原位形成相应的酰氯并随后与通式(X)的胺反应来制备。

[3919] 例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯,在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用这两种试剂,可以实现从通式(II)的苯甲酸原位形成酰氯。

[3920] (XX) + (IV) \rightarrow (XIX) :

[3921] 通式(XIX)化合物的形成可以通过通式(IV)的三唑啉酮与通式(XX)的酰胺在碱如碳酸钾存在下反应来完成。关于本发明的方法,优选在80°C下使用在乙腈中的1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯作为有机碱。

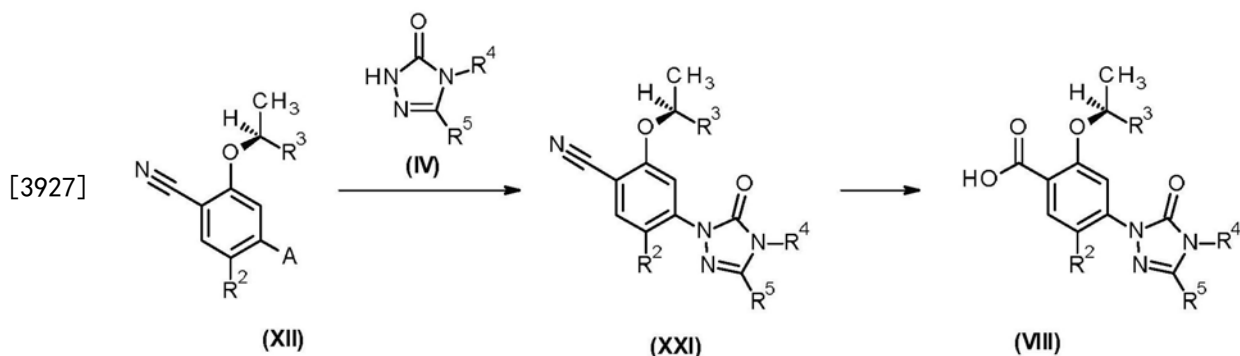
[3922] 通式(I)的化合物的形成可以通过通式(XIX)的酰胺和通式(VI)的醇在碱存在下反应来完成。可用于通式(XIX)的酰胺与通式(VI)的醇反应的碱是例如氢化钠,叔丁醇钠,叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法,优选使用氢化钠作为有机碱。

[3923] 可用于通式(XIX)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃,二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法,优选N,N-二甲基甲酰胺用作溶剂。

[3924] 通式(XIX)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的反应温度为室温至140°C的范围。关于本发明的方法,通式(VI)的醇与氢化钠的反应优选在室温下进行1小时,然后加入式(XIX)的酰胺,随后将反应混合物加热至80°C。

[3925] 通式(XIX)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的合适反应时间为3小时至数天。

[3926] 合成路线5



[3928] 方案5:制备通式(VIII)的化合物的替代性路线,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就如上通式(I)给出的含义,和A表示氯、溴或碘原子。

[3929] 在方案5中描述了式(VIII)的化合物的替代性合成。

[3930] 通式(XXI)的化合物可以使用过渡金属作为催化剂,由通式(XII)的卤化物和通式(IV)的三唑酮制备。

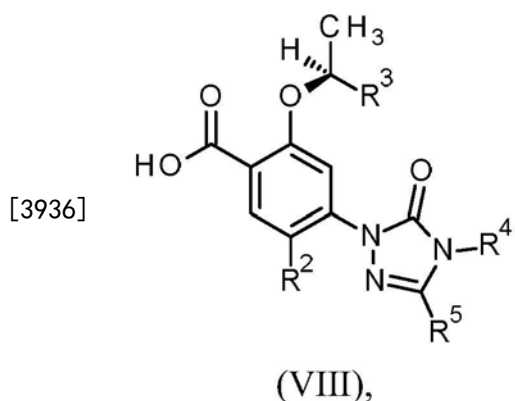
[3931] 通式(VIII)的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式XXI的腈来完成。关于本发明的方法,优选在120°C下使用硫酸,乙酸和水。

[3932] 以上描述了由通式(VIII)的化合物合成通式(XII)化合物和通式(I)的化合物。

[3933] 在这些方案中例示的转化顺序不是限制性的。此外,任何取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的相互转化可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修改可以是例如保护基团的引入,保护基团的断裂,官能团的还原或氧化,卤化,金属化,取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入官能团的转化,所述官能团允许取代基进一步相互转化。适当的保护基团及其引入和断裂是本领域技术人员所熟知的(参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999)。具体的实施例描述于随后的段落。

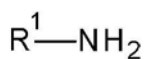
[3934] 得到的通式(I)的化合物任选地用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为它们的溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3935] 根据另一方面,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(VIII)的中间体化合物:



[3937] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3938] 与通式(X)的化合物反应:

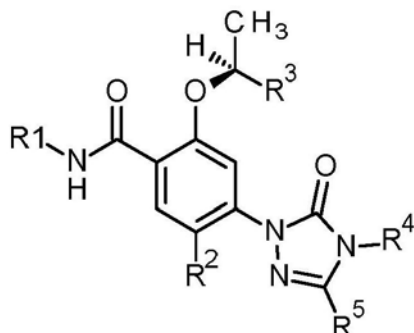


[3939]

(X),

[3940] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3941] 由此得到通式(I)的化合物:

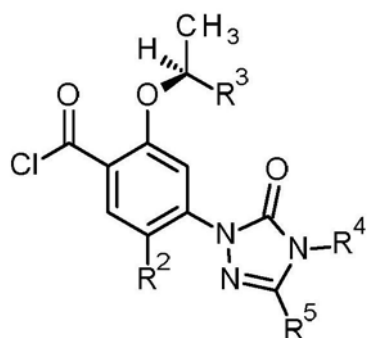


[3942]

(I),

[3943] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

[3944] 根据一些实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(IX)的中间体化合物:

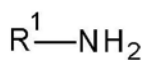


[3945]

(IX),

[3946] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3947] 与通式(X)的化合物反应:

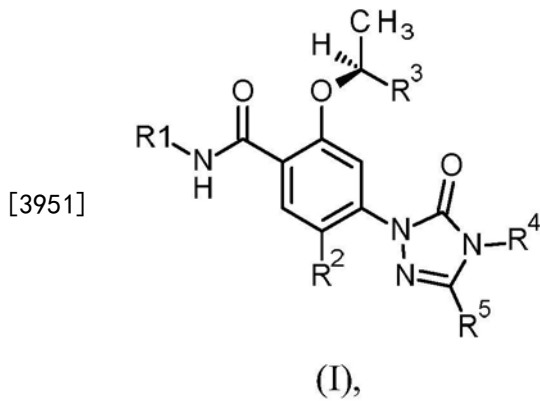


[3948]

(X),

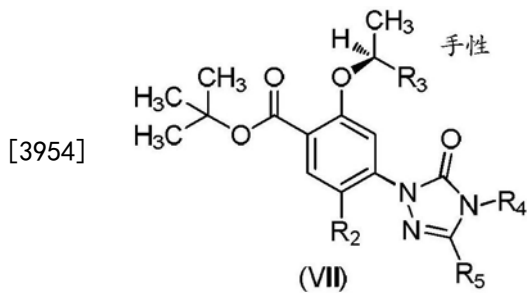
[3949] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3950] 由此得到通式(I)的化合物:



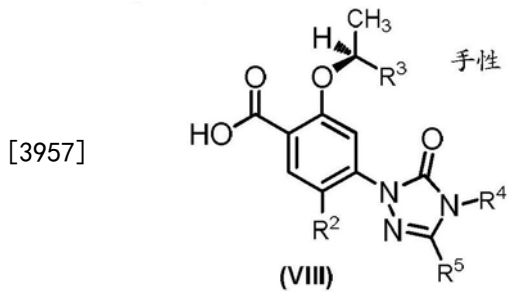
[3952] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

[3953] 根据一些实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(VII)的中间体化合物

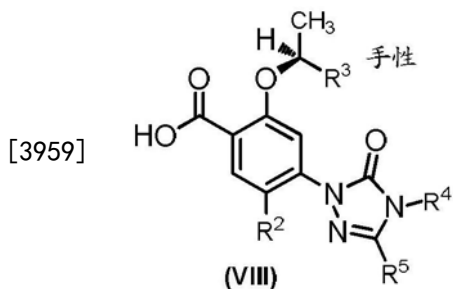


[3955] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3956] 进行皂化,得到通式(VIII)的化合物



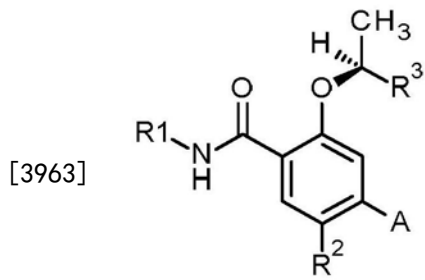
[3958] 根据一些实施方案,本发明提供了通式(VIII)的中间体化合物



[3960] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3961] 根据一些实施方案,本发明提供了通式(VIII)的中间体化合物生成通式(I)的化合物的用途,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

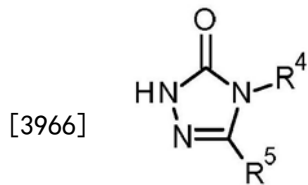
[3962] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XV)的中间体化合物:



(XV),

[3964] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式(I)化合物所定义,和A表示氯、溴或碘原子,

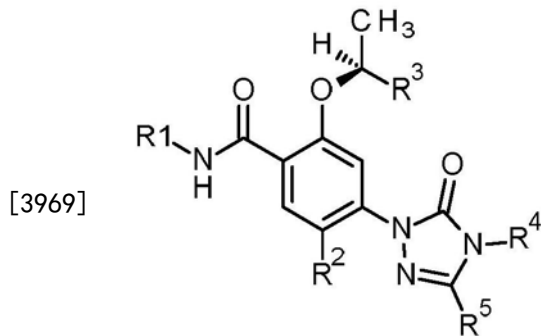
[3965] 与通式(IV)的化合物反应:



(IV),

[3967] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

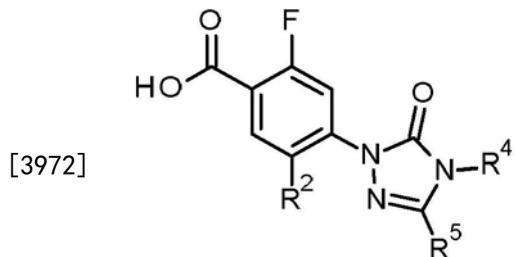
[3968] 由此得到通式(I)的化合物:



(I),

[3970] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

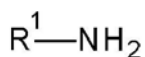
[3971] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XVIII)的中间体化合物:



(XVIII),

[3973] 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3974] 与通式(X)的化合物反应:

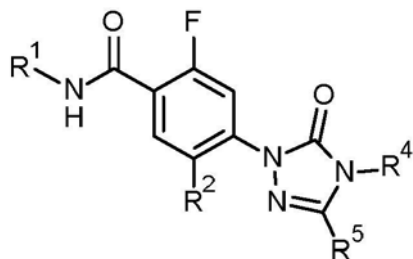


[3975]

(X),

[3976] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3977] 由此得到通式(XIX)的化合物:

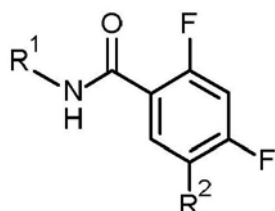


[3978]

(XIX),

[3979] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

[3980] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XX)的中间体化合物:

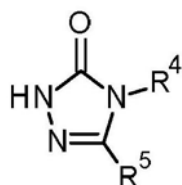


[3981]

(XX),

[3982] 其中 R^1 和 R^2 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3983] 与通式(IV)的化合物反应:

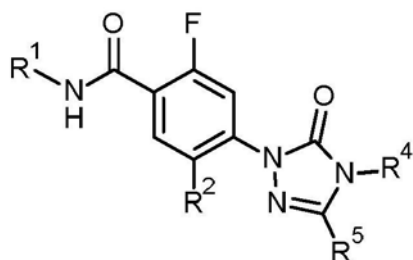


[3984]

(IV),

[3986] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3987] 由此得到通式(XIX)的化合物:

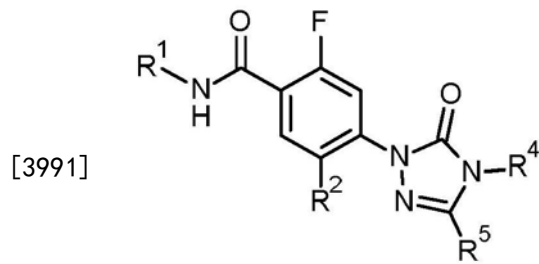


[3988]

(XIX),

[3989] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,.

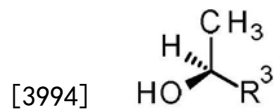
[3990] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XIX)的中间体化合物:



(XIX),

[3992] 其中R¹、R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义,

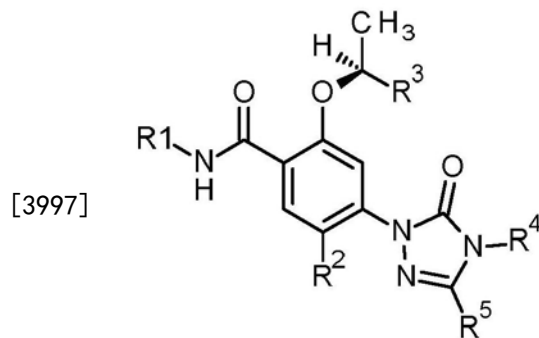
[3993] 与通式(VI)的化合物反应:



(VI),

[3995] 其中R³如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3996] 由此得到通式(I)的化合物:

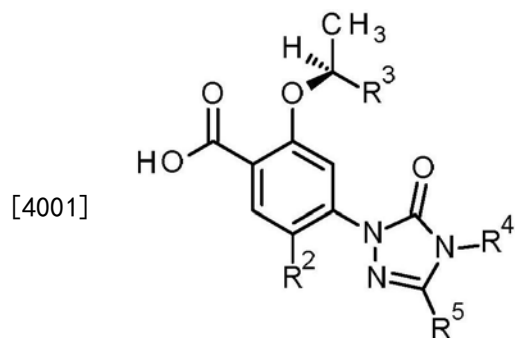


(I),

[3998] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如上文定义。

[3999] 根据另一方面,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,

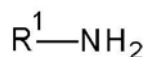
[4000] 所述方法包括以下步骤:使通式(VIII)的中间体化合物:



(VIII),

[4002] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[4003] 与通式 (X) 的化合物反应:

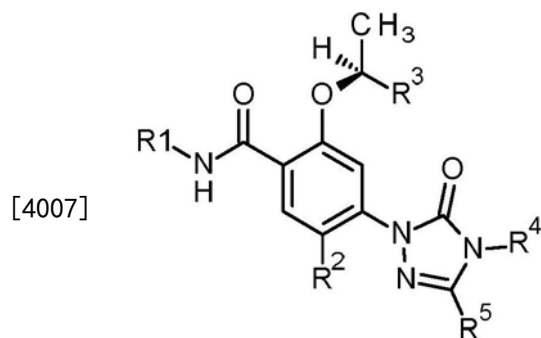


[4004]

(X),

[4005] 其中 R^1 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[4006] 由此得到通式 (I) 的化合物:

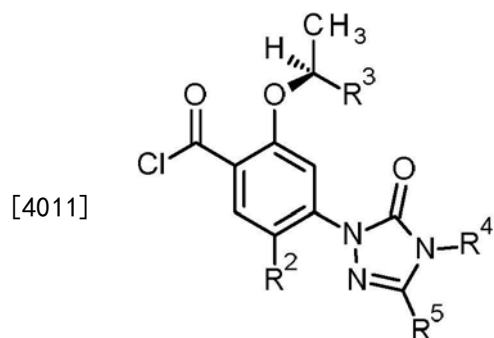


(I),

[4008] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义,

[4009] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

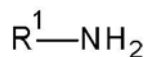
[4010] 根据一些实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式 (I) 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (IX) 的中间体化合物:



(IX),

[4012] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[4013] 与通式 (X) 的化合物反应:



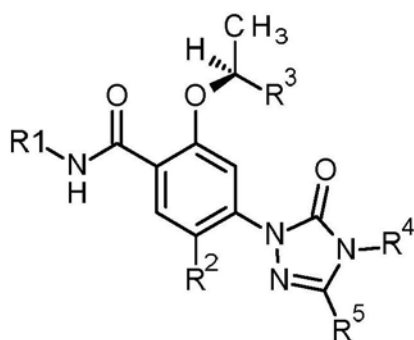
[4014]

(X),

[4015] 其中 R^1 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[4016] 由此得到通式 (I) 的化合物:

[4017]



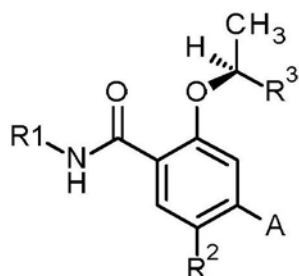
(I),

[4018] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义，

[4019] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[4020] 根据其他实施方案，本发明提供了制备如上定义的通式 (I) 的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：使通式 (XV) 的中间体化合物：

[4021]

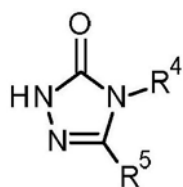


(XV),

[4022] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义，和A表示氯、溴或碘原子，

[4023] 与通式 (IV) 的化合物反应：

[4024]

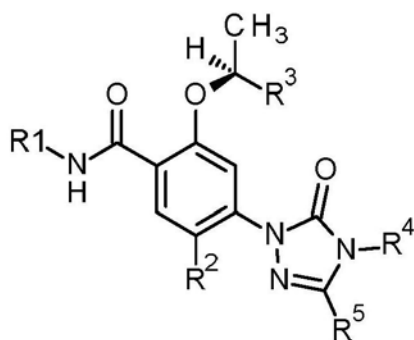


(IV),

[4025] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义，

[4026] 由此得到通式 (I) 的化合物：

[4027]



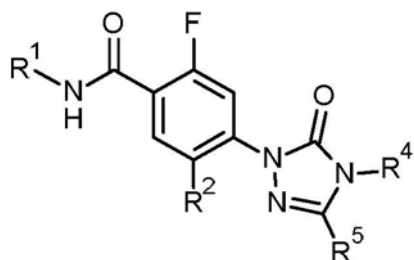
(I),

[4028] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如上文定义，

[4029] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[4030] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式 (I) 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (XIX) 的中间体化合物:

[4031]

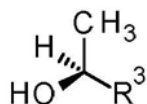


(XIX),

[4032] 其中R¹、R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义，

[4033] 与通式 (VI) 的化合物反应:

[4034]

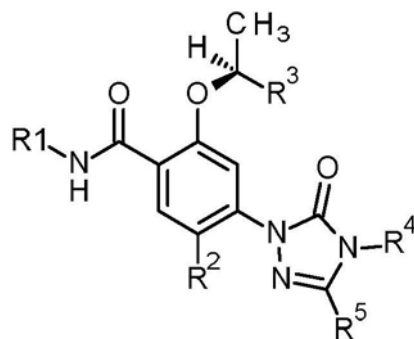


[4035] (VI),

[4036] 其中R³如上述定义的通式 (I) 化合物所定义，

[4037] 由此得到通式 (I) 的化合物:

[4038]



(I),

[4039] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如上文定义，

[4040] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[4041] 本发明提供了制备本发明的通式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括如本文实施例部分所述的步骤。

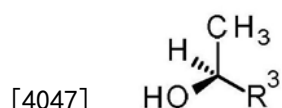
[4042] 根据另一方面, 本发明提供了中间体化合物, 其用于制备如上的通式 (I) 的化合物。

[4043] 具体地, 本发明提供了通式 (IV) 的中间体化合物:

[4044] (IV),

[4045] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

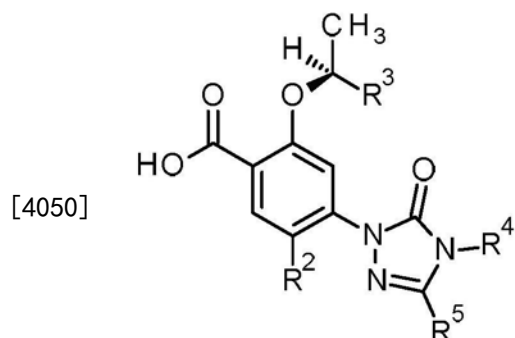
[4046] 此外, 本发明提供了通式 (VI) 的中间体化合物:



(VI),

[4048] 其中 R^3 如上述通式 (I) 化合物所定义。

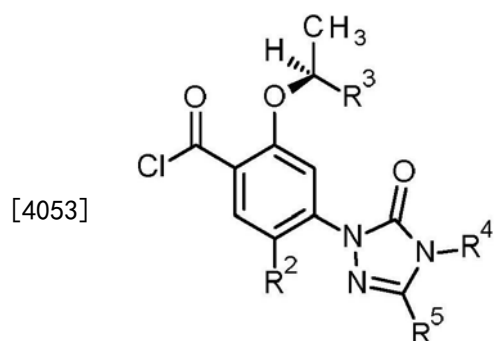
[4049] 具体地, 本发明提供了通式 (VIII) 的中间体化合物:



(VIII),

[4051] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[4052] 具体地, 本发明提供了通式 (IX) 的中间体化合物:

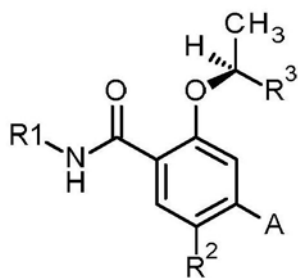


(IX),

[4054] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[4055] 具体地, 本发明提供了通式 (XV) 的中间体化合物:

[4056]

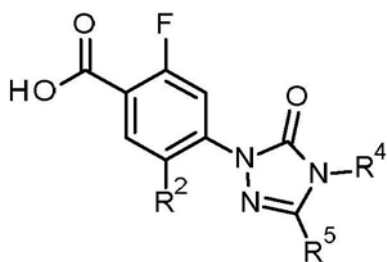


(XV),

[4057] 其中R¹、R²和R³如上述定义的通式(I)化合物所定义,和A表示氯、溴或碘原子。

[4058] 具体地,本发明提供了通式(XVIII)的中间体化合物:

[4059]

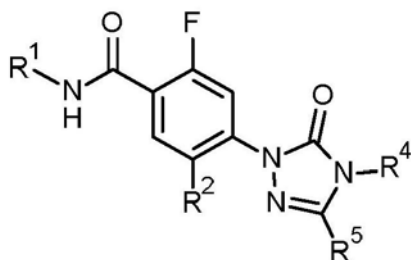


(XVIII),

[4060] 其中R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4061] 具体地,本发明提供了通式(XIX)的中间体化合物:

[4062]

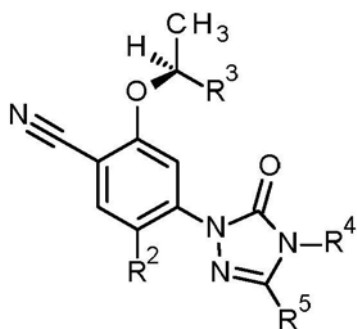


(XIX),

[4063] 其中R¹、R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4064] 具体地,本发明提供了通式(XXI)的中间体化合物:

[4065]

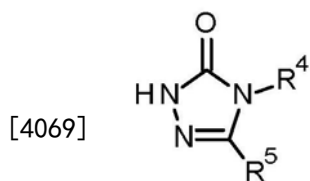


(XXI),

[4066] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4067] 根据另一方面,本发明提供了所述中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途。

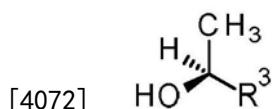
[4068] 具体地,本发明提供了通式(IV)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



(IV),

[4070] 其中R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

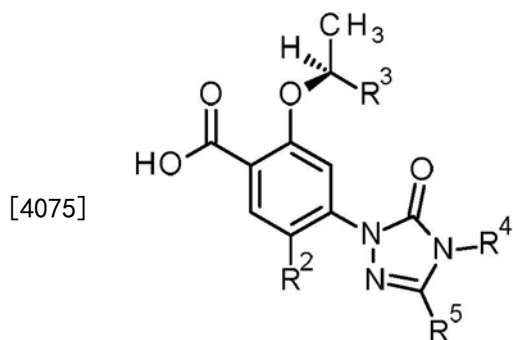
[4071] 具体地,本发明提供了通式(VI)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



(VI),

[4073] 其中R³如上述通式(I)化合物所定义。

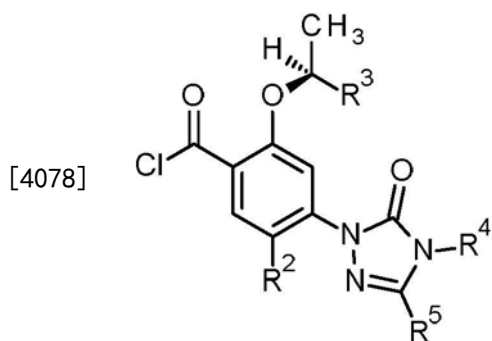
[4074] 具体地,本发明提供了通式(VIII)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



(VIII),

[4076] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

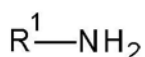
[4077] 具体地,本发明提供了通式(IX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



[4079] (IX),

[4080] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4081] 具体地,本发明提供了通式(X)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

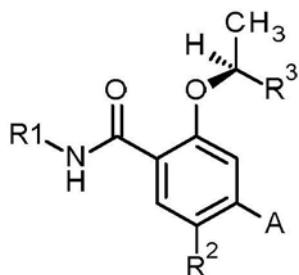


[4082]

(X),

[4083] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4084] 具体地,本发明提供了通式(XV)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

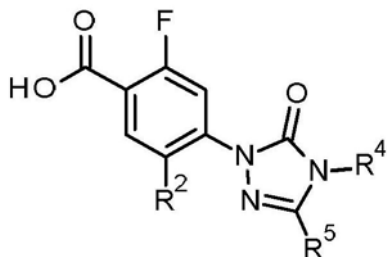


[4085]

(XV),

[4086] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式(I)化合物所定义,和A表示氯、溴或碘原子。

[4087] 具体地,本发明提供了通式(XVIII)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

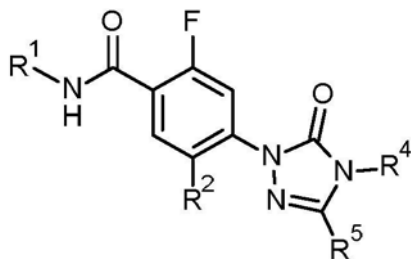


[4088]

(XVIII),

[4089] 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4090] 具体地,本发明提供了通式(XIX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



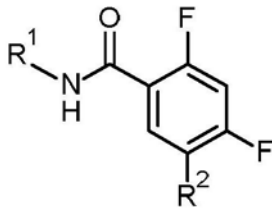
[4091]

(XIX),

[4092] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4093] 具体地,本发明提供了通式(XX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

[4094]

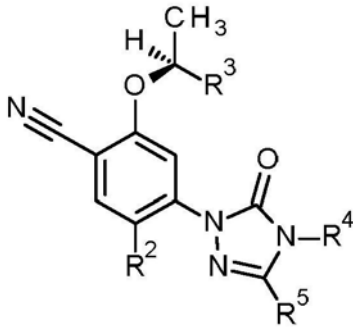


(XX),

[4095] 其中R¹和R²如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4096] 具体地,本发明提供了通式(XXI)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

[4097]

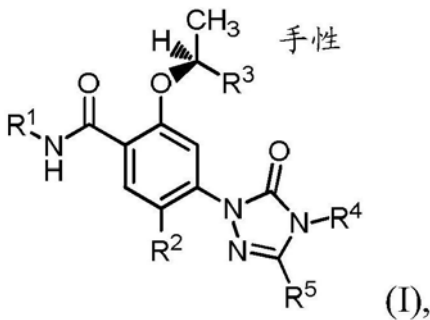


(XXI),

[4098] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[4099] 在一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的通式(I)的化合物的方法,

[4100]

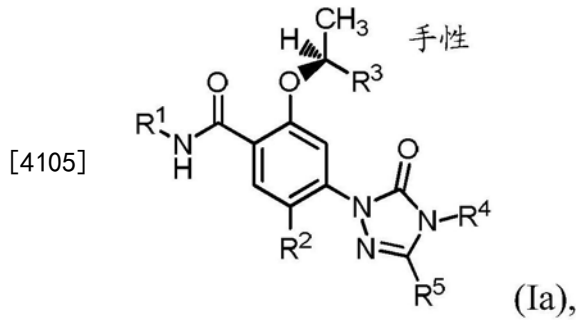


(I),

[4101] 其中

[4102] R¹、R²、R³如权利要求1-6任一项所定义,和[4103] R⁴和R⁵以如下的方式彼此连接:即它们与它们所连接的氮原子和碳原子一起形成5-7元饱和的或部分不饱和的杂环,所述杂环被羟基基团取代一次,

[4104] 所述方法包括以下步骤:使通式(Ia)的化合物在合适的条件下以及在合适的培养基中与合适的微生物反应,



[4106] 其中

[4107] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6中任一项所定义,和

[4108] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

[4109] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

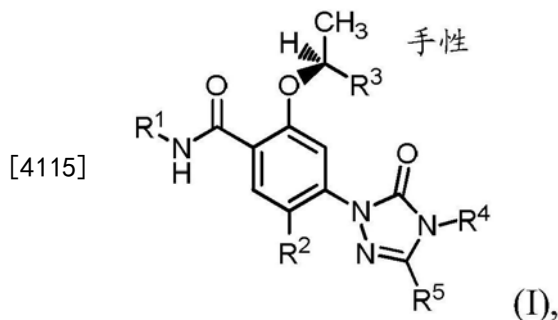
[4110] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4111] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4112] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$,

[4113] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4114] 在一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的通式(I)的化合物的方法,



[4116] 其中

[4117] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6任一项所定义,和

[4118] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成以下基团:

[4119] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[4120] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\#$,

[4121] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4122] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4123] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4124] $^*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4125] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4126] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4127] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

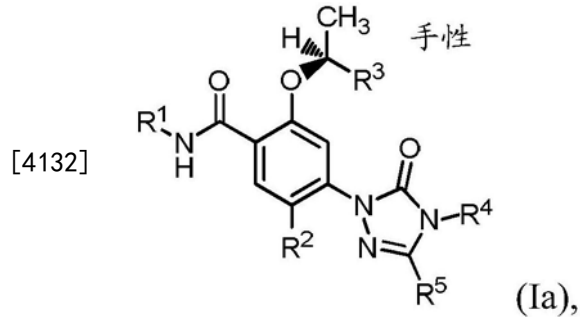
[4128] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^4-\#$,

[4129] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$ 。

[4130] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部

分的连接点。

[4131] 所述方法包括以下步骤：使通式 (Ia) 的化合物在合适的条件下以及在合适的培养基中与合适的微生物反应



[4133] 其中

[4134] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6中任一项所定义,和

[4135] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

[4136] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

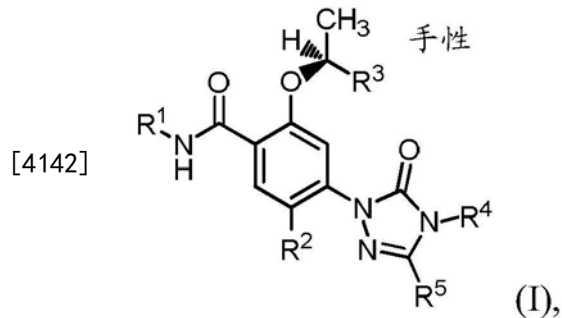
[4137] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4138] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4139] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$

[4140] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4141] 在一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的通式 (I) 的化合物的方法,



[4143] 其中

[4144] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6任一项所定义,和

[4145] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成以下基团:

[4146] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[4147] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\#$,

[4148] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4149] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4150] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4151] $^*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4152] $^*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4153] $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

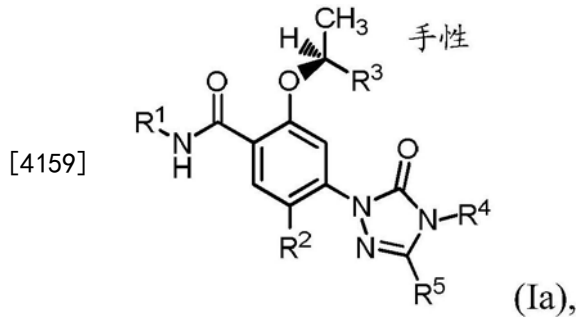
[4154] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4155] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^4-\#$,

[4156] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$ 。

[4157] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4158] 所述方法包括以下步骤:使通式(Ia)的化合物在合适的条件下且在合适的培养基中与修饰的大肠杆菌或真菌反应



[4160] 其中

[4161] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6中任一项所定义,和

[4162] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

[4163] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

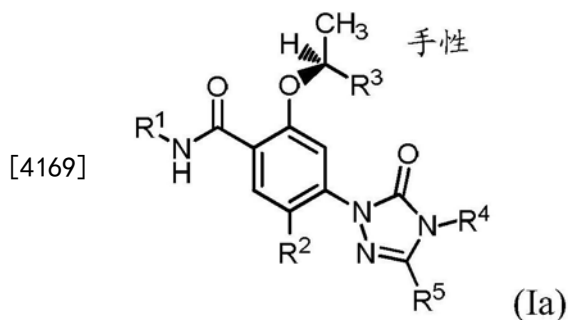
[4164] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4165] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4166] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$

[4167] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4168] 在一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的如权利要求1-6任一项所定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(Ia)的化合物与与微生物如,例如带有合适的质粒(诸如Seq. ID.No.1或Seq. ID.No.2的核酸序列)的修饰的大肠杆菌或真菌反应



[4170] 其中

[4171] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文的任何实施方案和或方面中所定义,以及

[4172] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[4173] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

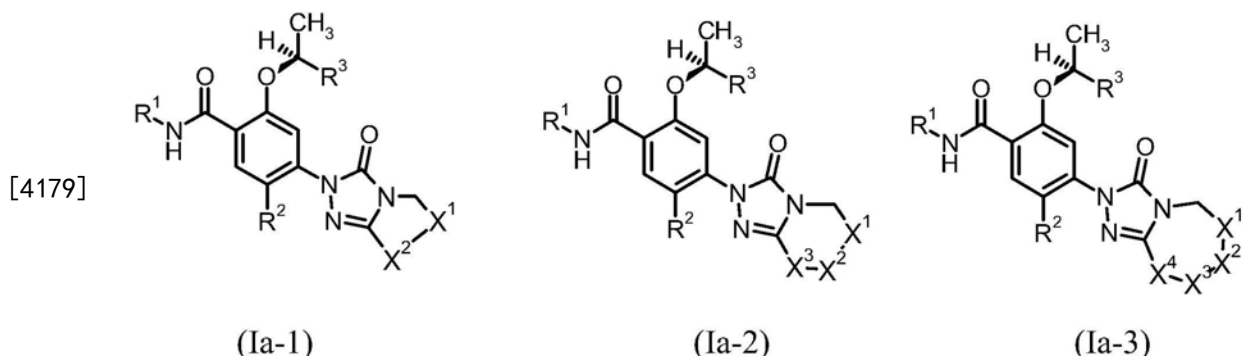
[4174] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4175] $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4176] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$

[4177] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点,

[4178] 得到通式 (Ia) 化合物的以下亚组:



[4180] 优选地式 (Ia-2) 的化合物,

[4181] 并在合适的反应时间后随后收集培养基并分离反应产物,

[4182] 获得式 (Ib) 的化合物

[4183] 其中

[4184] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文的任何实施方案和或方面中所定义,以及

[4185] R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[4186] $*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$,

[4187] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\#$,

[4188] $*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4189] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$,

[4190] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4191] $*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\#$,

[4192] $*-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4193] $*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

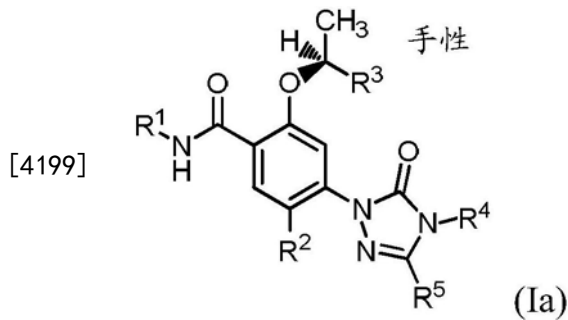
[4194] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4195] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^4-\#$,

[4196] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$.

[4197] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点.

[4198] 在一个实施方案中,本发明提供了制备本发明的如权利要求1-6任一项所定义的通式 (I) 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (Ia) 的化合物在合适的培养基中与微生物反应,



[4200] 其中

[4201] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文定义的任何方面或实施方案中定义,以及 R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[4202] $^*-CH_2-X^1-X^2-#$,

[4203] $^*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$,

[4204] $^*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,

[4205] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-CH_2-$

[4206] 所述微生物诸如修饰的大肠杆菌例如,带有某些修饰的质粒的大肠杆菌,具体是具有Seq ID No.1或Seq.ID No.2的那些,或真菌诸如例如球黑孢菌(*nigrospora sphaerica*) (ATCC 12772,CBS 98469),以及

[4207] 在合适的反应时间后随后收集培养基并分离反应产物,产生式(Ib)的化合物,其中

[4208] R^1 、 R^2 和 R^3 如上文任何方面或实施方案中定义,以及 R^4 和 R^5 以如下方式彼此相连:即它们一起形成选自以下的基团:

[4209] $^*-CH(OH)-X^1-X^2-X^3-#$,

[4210] $^*-CH_2-CH(OH)-X^2-X^3-#$,

[4211] $^*-CH_2-X^1-CH(OH)-X^3-#$,

[4212] $^*-CH=CH-CH(OH)-X^3-#$ 。

[4213] 在一个实施方案中上述方法还包括在合适的反应时间后随后收集培养基并分离反应产物。

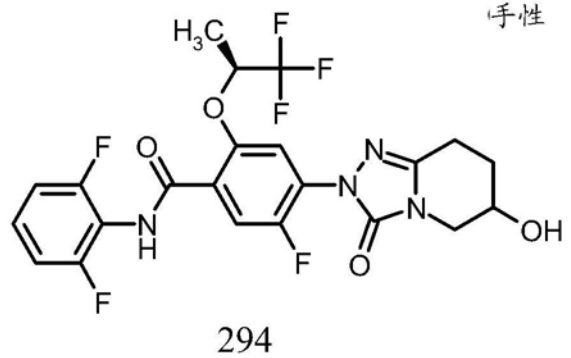
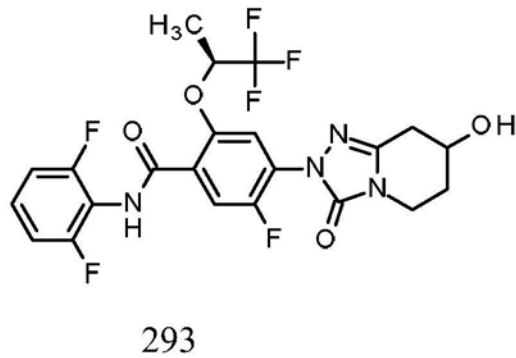
[4214] 在另一实施方案中,本发明提供了制备式(I)的化合物的方法,其中所述合适的培养基为合适的营养溶液,其包含缓冲液和糖水溶液。

[4215] 在另一实施方案中,本发明提供了制备式(I)的化合物的方法,其中所述合适的培养基为合适的营养溶液,其包含缓冲剂,例如磷酸盐缓冲水溶液,例如磷酸二氢钾/磷酸氢钾缓冲液,磷酸二氢钠/磷酸氢钠缓冲液,具体是磷酸二氢钾/磷酸氢钾缓冲液,和糖水溶液,例如葡萄糖水溶液,任选地还包含络合剂例如乙二胺四乙酸盐的水溶液。

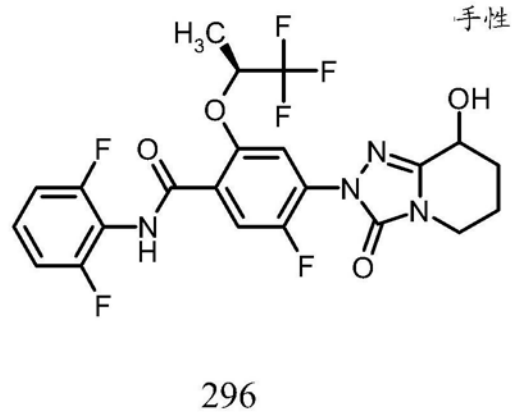
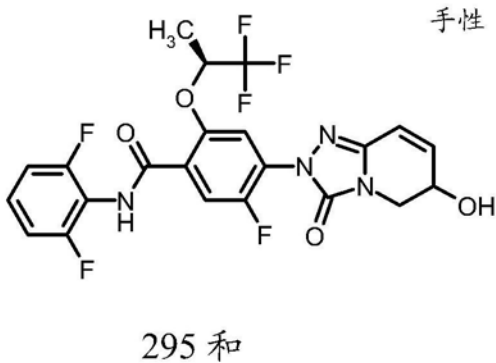
[4216] 在另一实施方案中,本发明提供了制备如上文所公开的式(I)的化合物的方法,并任选地进一步包括培养物的通气,从而提供需氧反应条件。

[4217] 在另一实施方案中,本发明提供了制备如上文所公开的式(I)的化合物的方法,并且还包括在合适的反应时间后收获培养物的步骤,如例如3-6h,具体是3-4h,并分离产物。

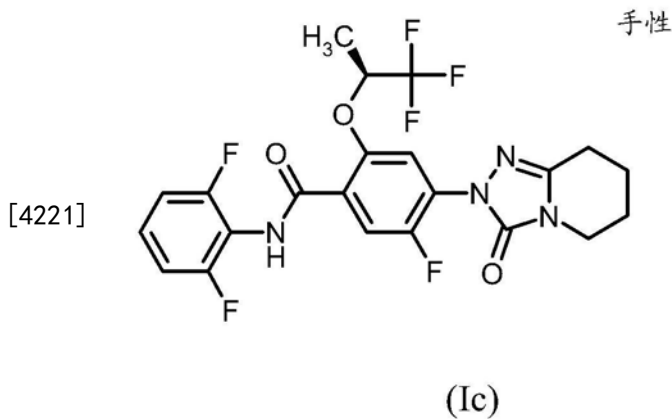
[4218] 在另一实施方案中,本发明提供了制备式(I)的化合物的方法,其为实施例化合物 293-296



[4219]



[4220] 使式 (Ic) 的化合物



[4222] 即N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4223] 与大肠杆菌DH5αLPSd pACYC_pe1_POR_pETDuet_Δ3_CYP2C19在培养基中在有氧条件下反应,所述培养基包括合适的缓冲剂如例如磷酸二氢钾/磷酸氢钾和糖水溶液例如葡萄糖溶液,温度范围为20-30℃,具体是25°-30℃,该范围包括下限和上限温度,更具体是27℃,并在合适的反应时间后随后收集培养基并分离反应产物,如3-6h,具体是3-4h。

[4224] 在其他实施方案中,本发明提供了在实施例293中描述的条件下制备式(I)的化合物的方法,所述式(I)的化合物为实施例化合物293-296。

[4225] 本发明的另一个实施方案是通过上文公开的方法获得的式(I)化合物。

[4226] 本发明的另一方面是Seq..ID.No.1.的核酸序列,即实施例293的质粒1。

[4227] 本发明的又一方面Seq ID.No.2的核酸序列,即实施例293的质粒2。

[4228] 另一方面是Seq.ID.No.1和/或Seq..ID.No.2的质粒用于生产适合于羟基化反应

的微生物的用途,优选地是式(I)的化合物,更优选地式(Ia)的化合物,甚至更优选的式(Ia-2)的化合物的羟基化。

[4229] 另一方面是核酸序列Seq. ID No.1或核酸序列Seq. ID No.2用于制备微生物的用途,所述微生物适用于制备权利要求1的式(I)化合物

[4230] 其中

[4231] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6中任一项所定义,和

[4232] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们与它们所连接的氮原子和碳原子一起形成5-7元饱和的或部分不饱和的杂环,所述杂环被羟基基团取代一次,

[4233] 更具体地,就制备权利要求1的式(I)的化合物而言,

[4234] 其中

[4235] R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求1-6中任一项所定义,和

[4236] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

[4237] $*-CH(OH)-X^1-X^2-#$,

[4238] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-#$,

[4239] $*-CH(OH)-X^1-X^2-X^3-#$,

[4240] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-X^3-#$,

[4241] $*-CH_2-X^1-CH(OH)-X^3-#$,

[4242] $*-CH=CH-CH(OH)-X^3-#$,

[4243] $*-CH(OH)-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,

[4244] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-X^3-X^4-#$,

[4245] $*-CH_2-X^1-CH(OH)-X^3-X^4-#$,

[4246] $*-CH_2-X^1-X^2-CH(OH)-X^4-#$,

[4247] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-CH_2-$

[4248] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4249] 另一方面是Seq. ID.No.1和/或Seq. ID.No.2的质粒用于制备微生物的用途,所述微生物适于制备式(I)的化合物。

[4250] 另一方面是Seq. ID.No.1和/或Seq. ID.No.2的质粒用于制备微生物的用途,所述微生物适于制备式(I)的化合物,更具体地羟基化的式(I)化合物,甚至更具体地羟基化的式(I)化合物,其中

[4251] R^4 和 R^5 以如下的方式彼此连接:即它们一起形成选自以下的基团:

[4252] $*-CH(OH)-X^1-X^2-#$,

[4253] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-#$,

[4254] $*-CH(OH)-X^1-X^2-X^3-#$,

[4255] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-X^3-#$,

[4256] $*-CH_2-X^1-CH(OH)-X^3-#$,

[4257] $*-CH=CH-CH(OH)-X^3-#$,

[4258] $*-CH(OH)-X^1-X^2-X^3-X^4-#$,

[4259] $*-CH_2-CH(OH)-X^2-X^3-X^4-#$,

[4260] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$,

[4261] $*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{X}^4-\#$,

[4262] 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 以及 X^4 为 $-\text{CH}_2-$

[4263] 其中符号“*”表示 R^4 与分子的其余部分的连接点,以及“#”表示 R^5 与分子的其余部分的连接点。

[4264] 本发明的另一方面为式(I)化合物,具体是式(Ib)的化合物,更具体地根据权利要求1的实施例293-296的化合物,其通过根据权利要求21-22的方法获得。

[4265] 本发明提供了通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物的用途,其披露于本申请下文的实施例部分。

[4266] 本发明提供了中间体化合物,其披露于本申请下文的实施例部分。

[4267] 本发明提供了通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物,其披露于本申请下文的实施例部分。

[4268] 本发明提供了上文的本发明通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物中任何实施方案和或方面的任何亚组合。

[4269] 本发明的通式(I)的化合物可通过本领域技术人员已知的方法被转换为任何盐,优选地药学上可接受的盐,如本文所述。类似地,本发明的通式(I)的化合物的任何盐可通过本领域技术人员已知的方法被转换为游离酸。

[4270] 本发明的通式(I)的化合物证明了有价值的药理作用谱,这是无法预测的。令人惊奇地发现本发明化合物可有效抑制DHODH,因此所述化合物可用于治疗或预防人和动物的疾病,优选地过度增殖性和/或炎性障碍。

[4271] 本发明化合物可用于抑制DHODH的活性。该方法包括给予有需要的哺乳动物,包括人,有效量的本发明的通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,用于治疗过度增殖性和/或炎性障碍。

[4272] 本发明的另一方面为抑制细胞增殖的方法,包括使细胞接触式(I)的化合物。

[4273] 过度增殖性障碍包括但不限于,例如:牛皮癣,瘢痕疙瘩,和影响皮肤的其他增生,良性前列腺增生(BPH),实体瘤,如乳腺、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、泌尿道、眼睛、肝脏、皮肤、头与颈、甲状腺、甲状旁腺的癌症及其远处转移。这些障碍还包括肉瘤和血液恶性肿瘤,包括但不限于白血病,淋巴瘤,多发性骨髓瘤。

[4274] 乳腺癌的实例包括但不限于,浸润性导管癌,浸润性小叶癌,原位导管癌和原位小叶癌。

[4275] 呼吸道癌症的实例包括但不限于,小细胞和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[4276] 脑癌的实例包括但不限于,脑干和hypophthalmic胶质瘤,小脑和脑星形细胞瘤,成神经管细胞瘤,室管膜瘤,以及神经外胚层和松果体瘤。

[4277] 男性生殖器官的肿瘤包括但不限于,前列腺和睾丸癌。

[4278] 女性生殖器官的肿瘤包括但不限于,子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌,和外阴癌,以及子宫的肉瘤。

[4279] 消化道肿瘤包括但不限于,肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[4280] 泌尿道肿瘤包括但不限于,膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[4281] 眼癌包括但不限于,眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[4282] 肝癌的实例包括但不限于,肝细胞癌(具有或不具有纤维板层变体的肝细胞癌),胆管癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管癌。

[4283] 皮肤癌包括但不限于,鳞状细胞癌,卡波西氏肉瘤,恶性黑色素瘤,梅克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer)和非黑色素瘤皮肤癌。

[4284] 头颈癌包括但不限于,喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌以及鳞状细胞癌。

[4285] 淋巴瘤包括但不限于,艾滋病相关淋巴瘤,慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL),非霍奇金淋巴瘤(NHL),T-非霍奇金淋巴瘤(T-NHL),NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL),活化的B细胞DLBCL,生发中心B细胞淋巴瘤DLBCL,双打击淋巴瘤(double-hit lymphoma)和双表达淋巴瘤(double-expressor lymphoma);间变性大细胞淋巴瘤,B细胞淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,毛细细胞淋巴瘤,霍奇金病,套细胞淋巴瘤(MCL),中枢神经系统淋巴瘤,小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤和塞扎里综合症。

[4286] 肉瘤包括但不限于,软组织肉瘤,胶质肉瘤,骨肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[4287] 白血病包括但不限于急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,(急性)T细胞白血病,急性成淋巴细胞白血病,急性淋巴细胞白血病(ALL),急性单核细胞白血病(AML),急性早幼粒细胞白血病,双表型B骨髓单核细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,慢性骨髓系白血病(chronic myelogenous leukemia),慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia),慢性髓单核细胞白血病(CMML),大颗粒淋巴细胞白血病,浆细胞白血病,以及骨髓增生异常综合征(MDS),其可发展成急性髓性白血病。

[4288] DHODH的抑制还可导致血液学和实体癌、具体是白血病中肿瘤起始细胞的分化。

[4289] 本发明还提供了治疗血管生成障碍的方法,包括与过度和/或异常血管生成相关的疾病。

[4290] 血管生成的不适当和异常表达可能对生物体有害。许多病理状况与外来血管的生长有关。这些包括例如糖尿病性视网膜病,缺血性视网膜静脉阻塞和早产儿视网膜病[Aiello等人,New Engl.J.Med.,1994,331,1480;Peer等人,Lab.Invest.,1995,72,638],年龄相关性黄斑变性(AMD)[Lopez等人,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.,1996,37,855],新生血管性青光眼,牛皮癣,晶状体后纤维组织增生症,血管纤维瘤,炎症,类风湿性关节炎(RA),再狭窄,支架内再狭窄,血管移植物再狭窄等。此外,血液供应增加与癌和肿瘤组织相关,促进生长,导致肿瘤迅速扩大和转移。此外,肿瘤中新血液和淋巴管的生长为叛逆细胞(renegade cells)提供了逃避途径,促进了转移和导致的癌症扩散。因此,本发明的通式(I)的化合物可用于治疗和/或预防任何上述血管生成障碍,例如通过抑制和/或减少血管形成;通过诸如抑制、阻断、减少、降低内皮细胞增殖,或涉及血管生成的其他类型,以及引起这些细胞类型的细胞死亡或凋亡。

[4291] 本发明的另一方面为通过给予有效量的至少一种本发明通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,或包含至少一种本发明通式

(I)的化合物的药物在人类和动物中控制癌症的方法。

[4292] 本发明的另一方面为通过给予有效量的至少一种通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,多晶型物,代谢物,水合物,溶剂合物或酯至受试者在受试者(例如,人,大鼠等)中控制癌症(例如,通过治疗预防等)的方法。在一些实施方案中,所述受试者可以施用药物,所述药物包含至少一种通式(I)的化合物和一种或多种药学上可接受的载体,赋形剂,和/或稀释剂。在一些实施方案中,所述在受试者中治疗和预防过度增殖性障碍的方法可包括给予受试者有效量的通式(I)的化合物。过度增殖性疾病可以是例如癌症(例如但不限于肺癌,急性髓性白血病,淋巴瘤,成胶质细胞瘤,前列腺癌等)。

[4293] 还提供了抑制癌细胞中二氢乳清酸脱氢酶活性的方法,其中该方法包括使癌细胞与通式(I)的化合物接触。癌细胞可以是体外或体内。

[4294] 本发明的另一方面为治疗受试者的淋巴瘤的方法,该方法包括给予受试者有效量的通式(I)的化合物。

[4295] 本发明的另一方面是治疗受试者白血病的方法,该方法包括给予受试者有效量的通式(I)的化合物。

[4296] 在另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,用于制备治疗或预防疾病的药物中的用途。

[4297] 在另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其中癌症选自实体瘤诸如例如肺癌、成胶质细胞瘤,和前列腺癌、白血病诸如例如急性髓性白血病和淋巴瘤。

[4298] 在另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其中癌症选自肺癌、白血病、淋巴瘤、成胶质细胞瘤,和前列腺癌。

[4299] 在另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其中癌症选自肺癌、急性髓性白血病、淋巴瘤、成胶质细胞瘤,和前列腺癌。

[4300] 在另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,用于治疗癌症的用途,其中癌症选自肺癌、急性髓性白血病、淋巴瘤、成胶质细胞瘤,和前列腺癌。

[4301] 在另一方面,本发明提供了治疗或预防与炎症,代谢紊乱,感染或免疫疾病或病症相关的疾病或病症的方法,其通过给予具有这种病症或疾病的受试者,治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[4302] 在其他实施方案中,可以通过抑制DHODH来治疗或预防人或其他物种的疾病或病症,包括慢性病。这些疾病或病症包括(1)炎性或过敏性疾病,如全身性过敏反应和超敏反应,药物过敏,昆虫叮咬过敏和食物过敏,(2)炎症性肠病,如克罗恩病,溃疡性结肠炎,回肠炎和肠炎,(3)阴道炎,(4)牛皮癣和炎症性皮肤病,如皮炎,湿疹,特应性皮炎,过敏性接触性皮炎和荨麻疹,(5)血管炎,(6)脊柱关节病,(7)硬皮病,(8)哮喘和呼吸道过敏性疾病,如过敏性哮喘,过敏性鼻炎,过敏性结膜炎,超敏性肺病等,和(9)自身免疫性疾病,如关节炎(包括类风湿和银屑病),系统性红斑狼疮,I型糖尿病,肾小球肾炎等,(10)移植排斥反应(包括同种异体移植排斥反应和移植物抗宿主病),(11)其中不期望的炎症反应应该受到抑制的其他疾病,例如动脉粥样硬化,肌炎,神经系统疾病如中风,缺血性再灌注损伤,创伤性脑损伤和闭合性头部损伤(closed-head injuries),神经变性疾病(如帕金森病),多发性硬化症,阿尔茨海默病,脑炎,脑膜炎,骨质疏松症,痛风,肝炎,肾炎,胆囊疾病,败血症,结

节病,结膜炎,耳炎,慢性阻塞性肺病,鼻窦炎和贝切特综合征(Behcet's syndrome),和(12)免疫疾病或病症。

[4303] 在另一方面,本发明提供了治疗或预防病毒感染的方法。

[4304] 在另一方面,本发明提供了治疗或预防疟疾的方法。

[4305] 这些病症已经在人类中得到很好的表征,但在其他哺乳动物中也存在类似的病因,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[4306] 提及“预防或治疗”、“治疗或预防”时,治疗是优选的。

[4307] 本文所述的术语“治疗”是常规使用的,例如为了对抗,减弱,减轻,缓解,改善疾病或病症的状况例如癌的目的,而对受试者进行管理或护理。

[4308] 本发明化合物尤其可用于治疗和防止(即预防)肿瘤生长和转移,具体是在所有适应症和阶段的实体瘤中,存在或不存肿瘤生长的预处理。

[4309] 通常,将化学治疗剂和/或抗癌剂与本发明的化合物或药物组合物组合使用将用于:

[4310] 1. 与单独使用任一种药剂相比,产生更好的减少肿瘤生长或甚至消除肿瘤的功效,

[4311] 2. 提供较少量的给药化学治疗剂的给药,

[4312] 3. 提供对患者具有良好耐受性的化学治疗,与单一药剂化学疗法和某些其他联合疗法相比观察到的有害药理学并发症较少,

[4313] 4. 提供治疗哺乳动物,具体是人类的更广泛的不同癌症类型谱,

[4314] 5. 在接受治疗的患者中提供更高的响应率,

[4315] 6. 与标准化疗相比,治疗患者的存活时间更长,

[4316] 7. 提供更长的肿瘤进展时间,和/或

[4317] 8. 与其他癌症药剂组合产生拮抗作用的已知情况相比,产生的效力和耐受性结果至少与单独使用的药剂一样好。

[4318] 此外,本发明通式(I)的化合物还可以与放射疗法和/或外科手术介入组合使用。

[4319] 在本发明的其他实施方案中,本发明的通式(I)的化合物可用于使细胞对于辐射敏感。也就是说,相比于没有使用本发明的化合物进行任何处理的细胞,在辐射处理细胞之前,用本发明的化合物处理细胞,使细胞对DNA损伤和细胞死亡更敏感。在一方面,用至少一种本发明的化合物处理细胞。

[4320] 由此,本发明还提供了杀死细胞的方法,在这种方法中,给予细胞一或多种本发明的化合物与常规放射治疗的组合。

[4321] 本发明还提供了使细胞对细胞死亡更敏感的方法,在这种方法中,在处理细胞之前,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞,导致或诱导细胞死亡。在一方面,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞之后,用至少一种化合物或至少一种方法或其组合来处理细胞,以便导致DNA损伤达到抑制正常细胞的功能或杀死细胞的目的。

[4322] 在本发明的其他实施方案中,通过用至少一种DNA损伤剂来处理细胞,从而杀死细胞。也就是说,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞使细胞对于细胞死亡敏感之后,用至少一种DNA损伤剂来处理细胞,从而杀死细胞。在本发明中使用的DNA损伤剂包括但不限于:化疗剂(例如,顺铂)、电离辐射(X射线、紫外辐射)、致癌剂和诱变剂。

[4323] 在另一个实施方案中,通过用至少一种方法处理细胞导致或诱导DNA损伤,从而杀死细胞。这种方法包括但不局限于:活化细胞信号传导途径,当所述途径被活化时引起DNA损伤,抑制细胞信号传导途径,当所述途径受到抑制时引起DNA损伤,以及诱导细胞的生物化学变化,其中,这种变化导致DNA损伤。作为非限制性实例,可以抑制细胞中的DNA修复途径,由此防止DNA损伤的修复,并导致细胞中的DNA损伤的异常积累。

[4324] 在本发明的一方面,在辐射或细胞DNA损伤的其它诱导之前,给予细胞本发明的通式(I)的化合物。在本发明的另一个方面,给予细胞本发明的通式(I)的化合物,同时伴随辐射或细胞DNA损伤的其它诱导。在本发明的又一个方面,在辐射或细胞DNA损伤的其它诱导开始之后,立即给予细胞本发明的通式(I)的化合物。

[4325] 在另一个方面,细胞在体外。在另一个实施方案中,细胞在体内。

[4326] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混化合物,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍。

[4327] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[4328] 根据本发明的化合物的药物活性可以通过它们作为DHODH抑制剂的活性来解释。

[4329] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混化合物,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍的用途。

[4330] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混化合物,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症的用途。

[4331] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混化合物,在治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍,具体是癌症的方法中的用途。

[4332] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混化合物,在治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症的方法中的用途。

[4333] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于制备药物的用途,所述药物用于预防或治疗疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[4334] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于预防或治疗疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍。

[4335] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于制备药物组合物,优选地药物的用途,所述药物组合物用于预防或治疗疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[4336] 根据另一方面,本发明提供了治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍的方法,包括给予有效量的上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物。

[4337] 根据另一方面,本发明提供了治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍的方法,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症,包括给予有效量的上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物。

[4338] 根据另一方面,本发明提供了药物组合物,具体是药物,其包含上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是药学上可接受的盐,或其混合物,和一种或多种赋形剂),具体是一种或多种药学上可接受的赋形剂。可以使用以合适的剂型制备这种药物组合物的常规方法。

[4339] 本发明还提供药物组合物,具体是药物,其包含至少一种本发明化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及提供了它们用于上述目的用途。

[4340] 本发明化合物可以全身和/或局部起作用。为了该目的,它们可以合适方式给予,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、含服、直肠、皮肤、透皮、结膜、耳途径,或者作为植入物或支架。

[4341] 对于这些给药途径,本发明化合物可以适合的给药形式给予。

[4342] 对于口服给药,可以将本发明化合物配制成本领域已知的剂型,其快速和/或以改良的方式递送本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如,具有延迟溶解或不溶解的肠溶或控释包衣,口腔崩解片剂,薄膜/薄片,薄膜/冻干物(lyophilisate),胶囊(例如硬或软明胶胶囊),糖衣片剂,颗粒剂,丸剂,粉末,乳液,悬浮液,气溶胶或溶液。可以将本发明化合物以结晶和/或无定形和/或溶解形式掺入所述剂型中。

[4343] 肠胃外给药可以通过避免吸收步骤(例如,通过静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰椎内途径)或通过加入吸收(例如,通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)来完成。肠胃外给药的合适给药形式尤其包括溶液剂、悬浮液、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注制剂。

[4344] 适用于其他给药途径的实例是用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻喷雾剂;用于舌、舌下或含服给药的片剂/薄膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼液、眼药膏、眼部溶液、眼部插入物、滴耳剂、耳喷雾剂、耳用粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞;阴道胶囊、水性悬浮液(洗剂、振荡混合物)、亲脂性悬浮液、乳液、软膏、乳膏、透皮治疗系统(如例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉、植入物或支架。

[4345] 根据本发明的化合物可以掺入所述的给药形式中。这可以通过与药学上合适的赋形剂混合以本身已知的方式实现。除了其他之外,药学上合适的赋形剂包括,

[4346] • 填充剂和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如, Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如, Di-Cafos®),

- [4347] • 软膏基质 (例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇) ;
- [4348] • 栓剂基质 (例如聚乙二醇、可可脂、硬脂)
- [4349] • 溶剂 (例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链长度甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡) ;
- [4350] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂 (例如, 十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇 (例如, Lanette®), 去水山梨糖醇脂肪酸酯 (例如, Span®), 聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯 (例如, Tween®), 聚氧乙烯脂肪酸甘油酯 (例如, Cremophor®), 聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆 (例如, Pluronic®) ;
- [4351] • 缓冲剂以及酸和碱 (例如, 磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺) ;
- [4352] • 等渗剂 (例如, 葡萄糖、氯化钠) ;
- [4353] • 吸附剂 (例如, 高分散二氧化硅) ;
- [4354] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸 (例如, Carbopol®), 海藻酸盐、明胶) ;
- [4355] • 崩解剂 (例如, 改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠 (例如, Explotab®), 交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠 (例如, AcDiSol®) ;
- [4356] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂 (例如, 硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅 (例如, Aerosil®)) ;
- [4357] • 包衣物质 (例如, 糖、虫胶) 并用于以快速或以改性方式溶解的薄膜或扩散膜的成膜剂 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮 (例如, Kollidon®), 聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯例如, Eudragit®) ;
- [4358] • 胶囊物质 (例如, 明胶、羟丙基甲基纤维素) ;
- [4359] • 合成聚合物 (例如, 聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯 (例如, Eudragit®), 聚乙烯吡咯烷酮 (例如, Kollidon®), 聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物) ;
- [4360] • 增塑剂 (例如, 聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯) ;
- [4361] • 渗透增强剂;
- [4362] • 稳定剂 (例如, 抗氧化剂例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基甲苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯) ;
- [4363] • 防腐剂 (例如, 对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠) ;

[4364] • 着色剂(例如,无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛);

[4365] • 调味剂、甜味剂、味道和/或气味遮蔽剂。

[4366] 本发明还涉及药物组合物,其包含至少一种本发明化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及提供了它们用于上述目的用途。

[4367] 根据另一方面,本发明提供了药物组合产品,具体是药物,包含至少一种本发明通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,具体用于治疗 and/或预防过度增殖性障碍,具体是癌症。

[4368] 具体地,本发明提供了药物组合,包括:

[4369] • 一种或多种第一活性成分,具体是上文定义的通式(I)的化合物,和

[4370] • 一种或多种其他活性成分,具体为抗癌剂。

[4371] 如本领域技术人员所知,本发明中使用术语“组合”,所述组合可以是固定组合,非固定组合或成套试剂盒(kit-of-parts)。

[4372] 在本发明中,“固定组合”如本领域技术人员已知的使用,并且定义为:其中例如第一活性成分诸如一种或多种本发明的通式(I)的化合物和第二活性成分一起存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个例子是药物组合物,其中,第一活性成分和第二活性成分存在于同时给药的混合物中,例如,存在于一个制剂中。“固定组合”的另一个例子是药物组合产品,其中,第一活性成分和第二活性成分存在于一个单元中,但不是混合物。

[4373] 在本发明中,非固定组合或“成套试剂盒”如本领域技术人员已知的使用,并且定义为:其中第一活性成分和第二活性成分存在于多于一个的单元中的组合。非固定组合或成套试剂盒的一个例子是其中第一活性成分和第二活性成分单独存在的组合。可以单独、顺序、同时、并行或按时间顺序交错给予非固定组合或成套试剂盒的组分。

[4374] 本发明的化合物可以以单一药剂形式给予,或在组合不会引起无法接受的副作用的情况下,与一或多种其它药物活性成分组合给予。本发明还涉及这种药物组合。例如,本发明的化合物可以与已知的抗癌剂组合。

[4375] 抗癌剂的实例包括:

[4376] 131I-chTNT、阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龙、阿柔比星、阿达木单抗、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、alectinib、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀、氨鲁米特、氨基乙酰丙酸己酯、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、安西司亭、茴三硫(anethole dithiolethione)、anetumab ravtansine、血管紧张素II、抗凝血酶III、阿瑞吡坦、阿西莫单抗、arglabin、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿特珠单抗、阿西替尼、阿扎胞苷、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝索单抗、贝利司他、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、博纳吐单抗、硼替佐米、布舍瑞林、博舒替尼、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼、降钙素(calcitonine)、甲酰四氢叶酸钙(calcium folinate)、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡罗单抗、卡巴咪嗪、卡铂、卡波昆、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韦、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨(clofarabine)、考比替

尼、copanlisib、克立他酶(crisantaspase)、克里唑蒂尼、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、达雷木单抗(daratumumab)、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、达拉非尼、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、地诺塞麦(denosumab)、地普奥肽、地洛瑞林、二去水卫矛醇(dianhydrogalactitol)、右雷佐生、二溴螺氯铵、二去水卫矛醇、双氯芬酸、dinutuximab、多西他赛、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、屈大麻酚、依库丽珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、伊屈泼帕(eltrombopag)、血管内皮抑素、依诺他滨、恩扎鲁胺、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀 α 、依泊汀 β 、依泊汀 ζ 、依铂、艾日布林(eribulin)、埃洛替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、炔雌醇、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法屈唑、芬太尼、非格司亭、氟羟甲睾酮、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、福美坦、福沙吡坦、福莫司汀、氟维司群、钆布醇、加多利道、钆特酸葡胺、钆弗塞胺、钆塞酸、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗(gemtuzumab)、羧肽酶、谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司琼、粒细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、组氨瑞林(histrelin)、羟基脲、I-125粒子、兰索拉唑、依班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司琼、英卡膦酸、巨大戟醇甲基丁烯酸酯、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、碘比醇、碘苄胍(123I)、碘美普尔、易普利姆玛(ipilimumab)、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米、兰瑞肽、兰索拉唑、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、左炔诺孕酮、左甲状腺素钠、麦角乙脲、乐铂、洛莫斯汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美拉唑醇、美法仑、美雄烷、巯基嘌呤、美司钠、美沙酮、氨甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基氨基酮戊酸盐、甲基泼尼松龙、甲基睾甾酮、甲酪氨酸、米伐木肽(mifamurtide)、米特福辛、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇、丙脒脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、mogamulizumab、莫拉司亭、莫哌达醇、盐酸吗啡、硫酸吗啡、大麻隆、nabiximols、那法瑞林、纳洛酮+戊唑辛、纳曲酮、那托司亭、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奈达铂、奈拉滨(nelarabine)、奈立膦酸、奈妥匹坦(netupitant)/帕洛诺司琼、纳武单抗、喷曲肽、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特、尼莫唑、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼莫司丁、nintedanib、二胺硝吡啶(nitraerine)、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼、olaratumab、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑、昂丹司琼、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥古蛋白、orilolimod、奥西替尼、奥沙利铂、羟考酮、羟甲烯龙、ozogamicine、p53基因治疗、紫杉醇、palbociclib、帕利夫明、钋-103粒子、帕洛诺司琼、帕米膦酸、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他、泮托拉唑、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派姆单抗(pembrolizumab)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、全氟丁烷、培磷酰胺、帕妥珠单抗、溶链菌制剂(picibanil)、毛果芸香碱、吡柔比星、匹克生琼、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素、聚氨葡糖(poliglusam)、磷酸聚雌二醇、聚乙烯吡咯烷酮+透明质酸钠、多糖-K、泊马度胺、帕纳替尼、吡吩姆钠、普拉曲沙(pralatrexate)、泼尼莫司汀、泼尼松、甲基苄肼、丙考达唑、普萘洛尔、喹高利特(quinagolide)、雷贝拉唑、racotumomab、氯化

镭223、拉多替尼、雷洛昔酚、雷替曲塞 (raltitrexed)、雷莫司琼、雷莫芦单抗、雷莫司汀 (ranimustine)、拉布立酶、雷佐生、refametinib、瑞戈非尼 (regorafenib)、利塞膦酸、铼-186 依替膦酸盐、利妥昔单抗 (rituximab)、罗拉匹坦 (rolapitant)、罗米地辛 (romidepsin)、罗米司亭 (romiplostim)、罗莫肽、roniciclib、来昔决南钐 (153Sm)、沙莫司亭、沙妥莫单抗、分泌素、司妥昔单抗 (siltuximab)、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨酸双唑钠 (sodium glycididazole)、索尼德吉、索拉非尼 (sorafenib)、司坦唑醇、链脲霉素、舒尼替尼、他拉泊芬 (talaporfin)、talimogene laherparepvec、他米巴罗汀 (tamibarotene)、他莫昔芬、他喷他多、他索纳明 (tasonermin)、替西白介素 (teceleukin)、锝 [99mTc] 硫诺莫单抗、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽、替加氟、替加氟+吉美嘧啉 (gimeracil)+奥替拉西 (oteracil)、替莫吡吩、替莫唑胺、西罗莫司 (temsirolimus)、替尼泊苷、睾酮、替曲膦 (tetrofosmin)、沙利度胺、噻替派、胸腺法新 (thymalfasin)、促甲状腺素 α 、硫鸟嘌呤 (tioguanine)、托珠单抗 (tocilizumab)、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗 (tositumomab)、曲贝替定 (trabectedin)、曲美替尼、曲马多、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦辛偶联物、曲奥舒凡 (treosulfan)、维甲酸、曲氟尿苷+tipiracil、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、促血小板生成素、色氨酸、乌苯美司、瓦他拉尼、戊柔比星 (valrubicin)、凡德他尼 (vandetanib)、伐普肽、维罗非尼 (vemurafenib)、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞宾、维莫德吉、伏立诺他 (vorinostat)、伏氯唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[4377] 基于已知用来评价用于治疗过度增殖性和/或炎性障碍的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知活性成分药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很宽泛的变化:所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、治疗时间、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[4378] 所给予的活性成分的总量通常在每天大约0.001mg/kg至大约200mg/kg体重的范围内,优选每天大约0.01mg/kg至大约20mg/kg体重。临床上使用的给药计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。另外,其中不给患者药物达某一时段的“休药期”,可以有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以含有大约0.5mg至大约1500mg活性成分(例如约0.5mg至约5mg,约5mg至约50mg,约50mg至约500mg,约500mg至约1500mg等),并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输注技术)的平均日剂量,优选为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天直肠给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天阴道给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天局部给药方案为0.1至200mg,每天给药一至四次。优选,透皮浓度要求保持0.01至200mg/kg的日剂量。优选,平均每天吸入剂量方案为0.01至100mg/kg总体重。

[4379] 在本发明的其他实施方案中,所给予的活性成分的总量通常在每天大约0.001mg/kg至大约200mg/kg体重的范围内,优选每天大约0.01mg/kg至大约20mg/kg体重。临床上使用的给药计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。另外,其中不给患者药物达某一时段的“休药期”,可以有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以

含有大约0.5mg至大约1500mg活性成分,并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。

[4380] 当然,对于每个患者来说,具体的初始和连续剂量方案根据诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、使用的具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、药物组合等等而变化。治疗的目标模式和本发明化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的剂量数,可以由本领域技术人员使用常规治疗试验来确定。

[4381] 实施例部分

[4382] NMR峰形式如他们在光谱中表现的那样描述,未考虑可能的更高阶效应。

[4383] 所选实施例的¹H-NMR数据以¹H-NMR峰列表的形式列出。对于每个信号峰值,给出以ppm为单位的 δ 值,然后是圆括号中报告的信号强度。来自不同峰的 δ 值-信号强度对用逗号分隔。因此,峰列表由一般形式描述: δ_1 (强度₁)、 δ_2 (强度₂)、...、 δ_i (强度_i)、...、 δ_n (强度_n)。

[4384] 尖锐信号的强度与打印的NMR光谱中信号的高度(以cm为单位)相关。当与其他信号比较时,该数据可以与信号强度的实际比率相关联。在宽信号的情况下,与光谱中显示的最强信号相比,显示了不止一个峰值、或信号的中心及其相对强度。¹H-NMR峰列表类似于经典的¹H-NMR读数,因此通常包含经典NMR解释中列出的所有峰。此外,类似于经典的¹H-NMR打印输出,峰列表可以显示溶剂信号,源自目标化合物(也是本发明主题)的立体异构体的信号,和/或杂质峰。与目标化合物的峰(例如,纯度>90%)相比,立体异构体的峰,和/或杂质峰通常以较低的强度显示。这种立体异构体和/或杂质对于特定的制造过程可能是典型的,因此它们的峰值可以有助于基于“副产物指纹”鉴定我们的制造过程的再现性。通过已知方法(MestReC,ACD模拟或通过使用经验评估的期望值)计算目标化合物的峰值的专家可以根据需要分离目标化合物的峰,任选地使用额外的强度过滤器。这种操作类似于经典的¹H-NMR解释中的峰拾取。以峰列表形式报告NMR数据的详细描述可以在出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”中找到(参见Research Disclosure数据库编号605005,2014,2014年8月1日,或<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在峰拾取程序中,如Research Disclosure数据库编号605005中所述,参数“最小高度”可以在1%和4%之间调整。取决于化学结构和/或取决于测量化合物的浓度,将参数“最小高度”设置为<1%可能是合理的。

[4385] 使用ACD/Labs的ACD/Name软件生成化学名称。在一些情况下,使用通常接受的市售试剂名称代替ACD/Name产生的名称。

[4386] 下表1列出了本段和实施例部分中使用的缩写,只要它们未在文本正文中解释。其他缩写本身具有本领域技术人员通常的含义。

[4387] 表1:缩写

[4388]

缩写	含义
aq.	水溶液
br	宽的(¹ H-NMR 信号)
cat.	催化性的
CDCl ₃	氘代氯仿
CI	化学电离
d	双峰
DAD	二极管阵列检测器
DCM	二氯甲烷
d	双峰
dd	双二重峰峰
ddd	双峰-双峰双-峰
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
ELSD	挥发性光散射检测器
eq.	当量

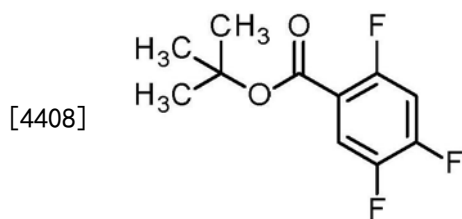
[4389]

缩写	含义
ESI	电喷雾(ES)离子化
h	小时
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
LC-MS	液相色谱质谱
m	多重峰
min	分钟
MS	质谱
NMR	NMR 核磁共振谱: 化学位移(δ)以 ppm 给出。除非另有说明, 否则通过将 DMSO 信号设定为 2.50ppm 来校正化学位移。
p	五重峰
q	四重峰
r.t.或 rt 或 RT	室温
rac	外消旋
Rt	保留时间(用 HPLC 或 UPLC 测量), 以分钟计
s	单峰
t	三重峰
td	三双重峰
UPLC	超高效液相色谱

- [4390] 其他缩写本身对于技术人员来说具有其惯用性。
- [4391] 通过以下实施例说明本申请中描述的本发明的各个方面和实施方案,这些实施例不意味着以任何方式限制本发明。
- [4392] 这里描述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于给出的实施例。
- [4393] 实验部分-一般部分
- [4394] 其合成未在实验部分中描述的所有试剂可商购获得,或者是已知化合物或可由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。
- [4395] 根据本发明方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员所熟知的,并且可存在几种纯化相同化合物的方法。在某些情况下,可能不需要纯化。在一些情况下,化合物可以通过结晶纯化。在一些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。在一些情况下,化合物可以通过色谱法纯化,具体为快速柱色谱法,使用例如预装的硅胶柱,例如Biotage SNAP cartridges KP-Sil[®]或KP-NH[®]与Biotage自动纯化系统(SP4[®]或Isolera Four[®])组合使用,洗脱剂如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇的梯度。在一些情况下,化合物可以通过制备型HPLC使用例如配备有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾电离质谱仪的Waters自动纯化器与合适的预装反相柱和洗脱剂如水和乙腈的梯度来纯化,所述梯度可含有添加剂如三氟乙酸,甲酸或氨水。
- [4396] 在某些情况下,如上所述的纯化方法可以提供呈盐形式的具有足够碱性或酸性官能团的本发明化合物,例如,在本发明化合物足够碱性的情况下,为例如,三氟乙酸盐或甲酸盐;在本发明的化合物具有足够酸性的情况下,为例如铵盐。这种盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或者在随后的生物测定中用作盐。应理解,分离的和如本文所述的本发明化合物的特定形式(例如盐,游离碱等)不一定是唯一形式,其中所述化合物可以进行生物学测定以定量特定的生物活性。
- [4397] UPLC-MS标准规程
- [4398] 如下所述进行分析型UPLC-MS。除非指示负模式(ESI⁻),否则从正模式电喷雾离子化报告质量(m/z)。在大多数情况下,使用方法1。否则,就指出使用的方法。
- [4399] 方法A(HPLC-MS):
- [4400] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1vol%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min,1-99%B,1.6-2.0min,99%B;流速:0.8ml/分钟;温度:60 $^{\circ}$ C;DAD扫描:210-400nm。
- [4401] 方法B(HPLC-MS):
- [4402] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2vol%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min,1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8ml/分钟;温度:60 $^{\circ}$ C;DAD扫描:210-400nm。
- [4403] 方法C(HPLC-MS):
- [4404] 仪器:Waters Acquity;MS:Waters ZQ;柱:Acquity BEH C18 1.7 μ m,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1vol%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.8-2.0min 99%B;温度:60 $^{\circ}$ C;流速:0.8ml/分钟;DAD扫描:210-400nm。
- [4405] 实验部分-中间体

[4406] 中间体1

[4407] 2,4,5-三氟苯甲酸叔丁酯

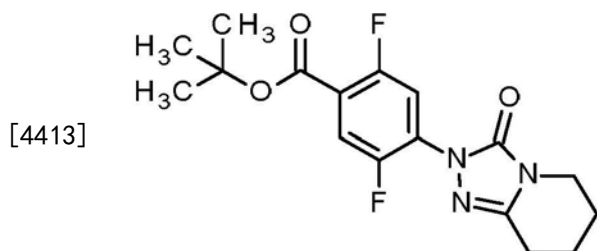


[4409] 在氮气下,向2,4,5-三氟苯甲酸(101g,574mmol)于2-甲基丙-2-醇(200ml)的溶液中加入N,N-二甲基吡啶-4-胺(35g,287mmol)。随后,分批加入二碳酸二叔丁酯(200ml,860mmol)。所得反应混合物在环境温度搅拌两天,得到澄清的无色溶液。反应混合物倒至碳酸钠水溶液(1N,1.5l)中,然后将所得反应混合物用叔丁基甲基醚(3x 300ml)萃取。将有机相浓缩,且观察到的粗产物经硅胶色谱纯化,得到2,4,5-三氟苯甲酸叔丁酯(113g,85%),为白色晶体。

[4410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.53 (s, 9H), 7.68 (m, 1H), 7.87 (m, 1H)。

[4411] 中间体2

[4412] 2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯



[4414] 在氮气下,向2,4,5-三氟苯甲酸叔丁酯(中间体1)(50.0g,215mmol)在乙腈(500ml,9.5mol)的溶液中加入5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮[CAS 118801-67-5](33.0g,237mmol),和碳酸钾(59.5g,431mmol)。将反应混合物回流下搅拌三天。所述混合物然后冷却至室温,倒入水中(2l),且将混合物用叔丁基甲基醚(3x 500ml)萃取。有机相浓缩,且残余物经硅胶色谱纯化两次,得到2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯47.2g(62%)。

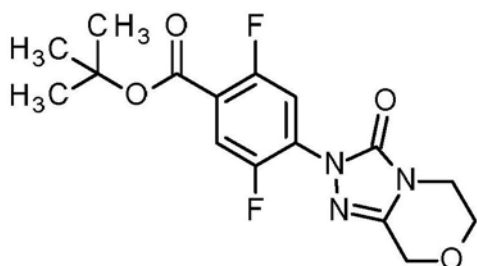
[4415] LC-MS(方法A): $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 352.0 [M+H]^+$

[4416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.54 (s, 9H), 1.73-1.92 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

[4417] 中间体3

[4418] 2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯

[4419]



[4420] 向2,4,5-三氟苯甲酸叔丁酯(中间体1)(1.16g,5.00mmol)于无水乙腈(12.5ml)中的室温搅拌的溶液中加入2,5,6,8-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-酮[CAS 133365-36-3](741mg,5.25mmol),然后滴加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1.52ml,10.0mmol)。加入完成后,所得反应混合物在85°C加热16小时,冷却至室温并减压浓缩,得到深棕色油状物(3.52g)。残余物经快速色谱纯化,得到蜡状白色固体(1.35g,98%纯度,75%)。

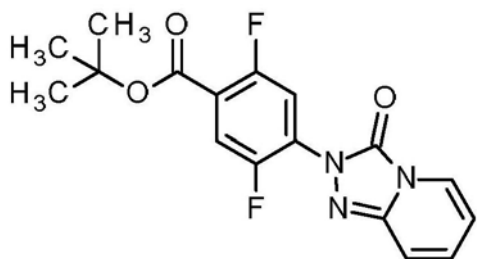
[4421] LC-MS(方法A): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=354.2[M+H]^+$

[4422] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.60(s,9H),3.80(dd,2H),4.08(dd,2H),4.74(s,2H),7.45(dd,1H),7.73(dd,1H)。

[4423] 中间体4

[4424] 2,5-二氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯

[4425]



[4426] 2,5-二氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯如就2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体3)所述那样制备,使用2,4,5-三氟苯甲酸叔丁酯(中间体1)和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮[CAS 6969-71-7],得到标题化合物(70%)。

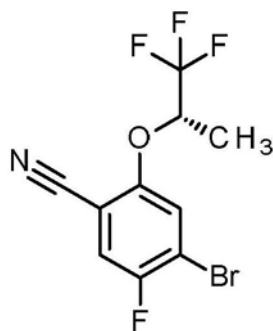
[4427] MS(ESIpos): $m/z=348[M+H]^+$

[4428] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDC13) δ [ppm]1.60(s,9H),6.55(ddd,1H),7.13-7.21(m,2H),7.53(dd,1H),7.76(d,1H),7.81(td,1H)。

[4429] 中间体5

[4430] 4-溴-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲腈

[4431]



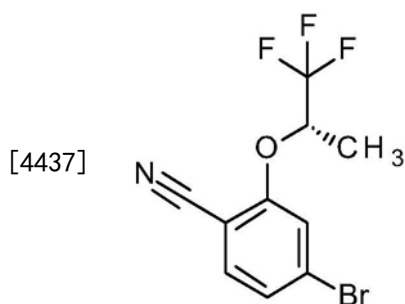
[4432] 向4-溴-2,5-二氟苯甲腈(5.0g, 22.9mmol)和碳酸钾(9.5g, 68.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(45.9ml)中搅拌的混悬液中滴加(S)-1,1,1-三氟丙醇[CAS 3539-97-7](2.88g, 25.2mmol)。所得反应混合物在55℃加热15小时并冷却至室温。将水(100ml)加至混合物,然后用乙醚萃取(3×50ml)。合并的有机萃取物随后用水(2×100ml),盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到灰白色固体(6.93g)。残余物经快速色谱纯化,得到醚,为白色结晶固体(5.90g, 97%纯度, 80%)。

[4433] LC-MS(方法A): $R_t=1.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=312.0[M+H]^+$

[4434] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.511(4.41), 1.531(15.64), 1.533(16.00), 1.548(15.84), 1.550(15.83), 4.566(1.08), 4.581(2.68), 4.597(3.18), 4.612(2.62), 4.626(1.01), 7.194(5.27), 7.207(7.60), 7.220(7.57)。

[4435] 中间体6

[4436] 4-溴-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈



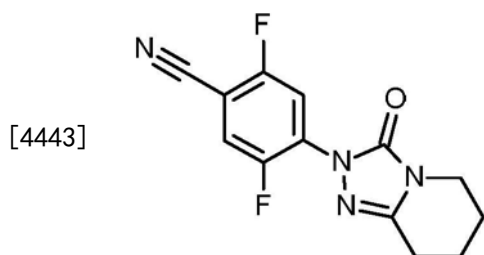
[4438] 向4-溴-2-氟苯甲腈(5.00g, 25.0mmol)和碳酸钾(10.4g, 75.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50.0ml)中搅拌的混悬液中逐滴加入(S)-1,1,1-三氟丙醇(3.14g, 27.5mmol)。所得反应混合物在55℃加热两天并冷却至室温。将水(100ml)加至混合物并用乙醚萃取(3×50ml)。合并的有机萃取物随后用水(2×100ml),盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到白色固体7.03g(98%纯度, 94%)。产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[4439] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=294[M+H]^+$

[4440] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.368(3.65), 1.415(15.76), 1.427(16.00), 1.428(15.81), 1.984(0.94), 4.525(1.13), 4.538(2.65), 4.550(3.35), 4.562(2.58), 4.574(1.03), 7.019(7.92), 7.022(8.28), 7.073(9.59), 7.089(5.49), 7.092(5.57), 7.105(7.20), 7.108(6.95)。

[4441] 中间体7

[4442] 2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲腈



[4444] 向2,4,5-三氟苯甲腈(1.08g, 6.9mmol)和碳酸钾(1.9g, 13.8mmol)在乙腈(25ml)的溶液中加入5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮[CAS 118801-67-5]

(1.05g, 7.6mmol), 然后将混合物回流加热过夜。所述混合物然后冷却至室温, 倒入水中 (150ml), 并用二氯甲烷萃取 (3x 300ml)。有机相经硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 然后残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (1.06g, 56%)。

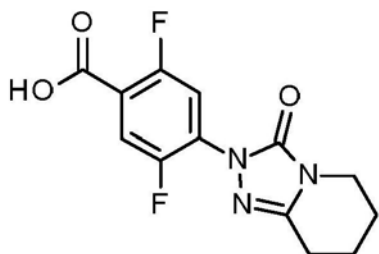
[4445] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.91\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 277 [M+H]^+$

[4446] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.194 (16.00), 1.896 (1.10), 1.898 (1.22), 1.905 (1.49), 1.914 (3.31), 1.920 (3.80), 1.926 (4.48), 1.936 (4.46), 1.941 (5.07), 1.944 (3.41), 1.953 (2.17), 1.957 (2.32), 1.978 (2.44), 1.982 (2.02), 1.992 (4.35), 1.997 (4.41), 2.008 (4.81), 2.013 (3.80), 2.019 (2.76), 2.022 (3.01), 2.028 (1.50), 2.035 (1.36), 2.050 (0.42), 2.776 (7.63), 2.793 (13.88), 2.808 (8.54), 3.218 (5.28), 3.691 (9.78), 3.707 (15.57), 3.722 (6.87), 7.448 (5.53), 7.462 (5.56), 7.472 (5.65), 7.486 (5.47), 7.644 (5.43), 7.658 (5.52), 7.667 (5.42), 7.682 (5.28)。

[4447] 中间体8

[4448] 2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸

[4449]



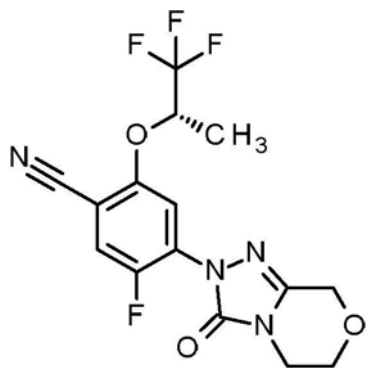
[4450] 向2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲腈(中间体7) (4.3g, 15.67mmol) 于乙醇 (30ml) 的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 300ml), 然后将所得混悬液加热至85℃保持一小时。得到的澄清红色溶液冷却至室温, 用1N 氢氯酸水溶液调节至pH 1, 并用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到米棕色固体 (3.93g, 85%), 将其用于下一步。

[4451] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.73\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 296 [M+H]^+$

[4452] 中间体9

[4453] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈

[4454]



[4455] 将4-溴-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体5) (2.43g, 7.79mmol), 2,5,6,8-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-酮 (1.0g, 7.09mmol),

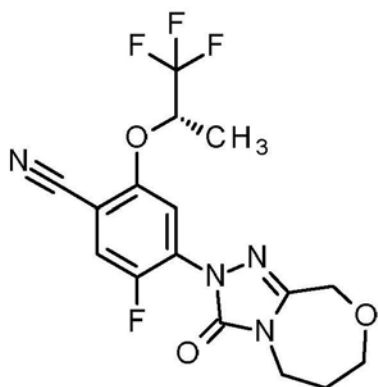
三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (195mg, 0.21mmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(369mg, 0.64mmol)和碳酸铯(3.46g, 10.6mmol)的混合物放置在氩气气氛下。然后向该混合物中加入氩气鼓泡的1,4-二噁烷(14.2ml),之后将所得反应混合物在105℃加热两天,然后冷却至室温。所述混合物用乙酸乙酯稀释,通过Celite塞过滤并减压浓缩,得到泡沫状深橙色固体(3.54g)。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为黄色固体(2.53g, 98%纯度, 94%)。

[4456] LC-MS(方法B): $R_t=1.04\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=373[M+H]^+$

[4457] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.526(6.26), 1.542(8.45), 1.544(7.59), 3.713(2.80), 3.726(3.96), 3.729(2.71), 3.740(3.60), 3.999(3.80), 4.009(2.74), 4.012(3.99), 4.025(3.13), 4.607(0.44), 4.623(1.07), 4.638(1.33), 4.653(1.08), 4.673(16.00), 7.338(3.00), 7.353(3.00), 7.381(3.98), 7.405(4.00)。

[4458] 中间体10

[4459] 5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈



[4460]

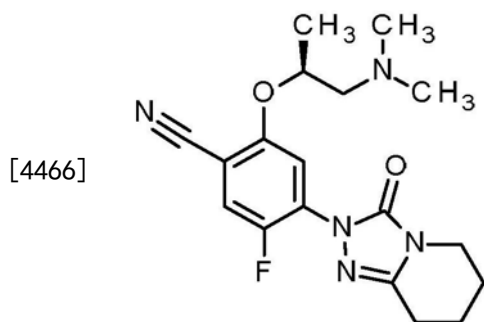
[4461] 将4-溴-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体5) (8.24g, 26.4mmol), 2,6,7,9-四氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-酮(中间体37) (3.72g, 24.0mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (659mg, 720 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(1.25g, 2.16mmol)和碳酸铯(11.7g, 36.0mmol)的混合物放置在氩气气氛下。然后向该混合物中加入氩气鼓泡的1,4-二噁烷(48ml),之后将所得反应混合物在105℃加热两天,然后冷却至室温。所述混合物用乙酸乙酯稀释,通过Celite塞过滤并减压浓缩,得到深色泡沫(3.54g)。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(8.56g, 90%)。

[4462] LC-MS(方法A): $R_t=1.07\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=387.2[M+H]^+$

[4463] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.584(3.78), 1.587(1.48), 1.603(6.18), 1.618(6.41), 1.620(6.42), 2.011(0.70), 2.017(0.65), 2.024(1.24), 2.038(1.84), 2.050(1.28), 2.063(0.74), 3.989(2.42), 3.996(1.08), 4.001(1.79), 4.004(1.76), 4.017(2.33), 4.057(2.76), 4.069(2.30), 4.081(2.72), 4.595(16.00), 4.684(0.45), 4.699(1.08), 4.714(1.33), 4.729(1.04), 4.744(0.41), 7.390(3.04), 7.404(3.01), 7.454(4.08), 7.477(4.04)。

[4464] 中间体11

[4465] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基) 苯甲腈

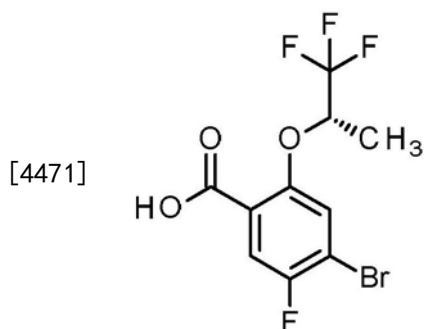


[4467] 向(S) - (+) -1-二甲基氨基-2-丙醇 (2.26g, 25mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 的溶液中加入氢化钠 (1.0g, 60%纯度, 25.1mmol) 并将混悬液在室温搅拌一小时。然后滴加2,5-二氟-4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基) 苯甲腈 (中间体7) (3.46g, 12.5mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 的溶液, 然后将反应混合物搅拌三小时, 然后倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为棕色泡沫状油状物 (2.1g, 47%)。

[4468] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.52\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 360.2 [M+H]^+$

[4469] 中间体12

[4470] 4-溴-5-氟-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基] 氧基} 苯甲酸



[4472] 向4-溴-5-氟-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基] 氧基} 苯甲腈 (中间体5) (27.4g, 87.9mmol) 于乙醇 (90ml) 的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (2N, 140ml), 然后将所得反应混合物加热至90℃保持20小时。将得到的溶液冷却至室温, 用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。水相用2N氢氯酸水溶液 (pH 2) 酸化, 此时白色固体析出。将混悬液再搅拌15分钟, 将固体滤除, 用水洗涤并真空干燥, 得到灰白色固体 (25.97g, 89%), 将其用于下一步而无需进一步纯化。

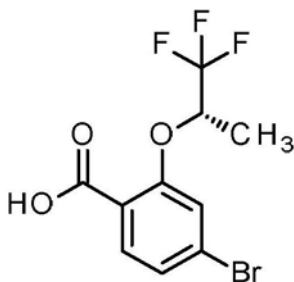
[4473] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 331 [M+H]^+$

[4474] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.396 (15.96), 1.411 (16.00), 1.469 (0.69), 1.484 (0.45), 2.518 (3.48), 2.523 (2.36), 5.288 (1.19), 5.304 (2.89), 5.320 (3.73), 5.336 (2.70), 5.352 (1.05), 7.612 (11.35), 7.634 (11.12), 7.743 (7.88), 7.757 (7.91)。

[4475] 中间体13

[4476] 4-溴-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基] 氧基} 苯甲酸

[4477]



[4478] 向4-溴-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体6) (5.00g, 17.0mmol)于乙醇(18ml)的溶液中加入氢氧化钠水溶液(2N,28ml),然后将所得反应混合物加热至90℃保持21小时。将得到的溶液冷却至室温,用水稀释,并用二氯甲烷萃取。水相用2N氢氯酸水溶液(pH 2)酸化,此时白色固体析出。将混悬液再搅拌15分钟,将固体滤除,用水洗涤并真空干燥,得到白色固体4.76g(89%),将其用于下一步而无需进一步纯化。

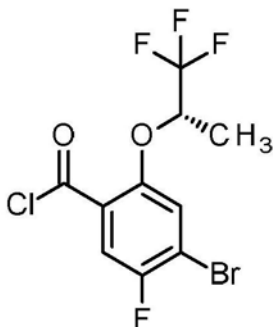
[4479] LC-MS(方法A): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESI_{neg}): $m/z=311[M-H]^-$

[4480] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.403(15.87),1.419(16.00),2.518(2.74),2.523(1.80),5.352(1.13),5.368(2.86),5.383(3.71),5.400(2.72),5.416(1.03),7.299(6.49),7.304(6.51),7.320(6.97),7.324(7.05),7.584(13.85),7.596(8.97),7.600(8.84),7.605(12.52)。

[4481] 中间体14

[4482] 4-溴-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯

[4483]



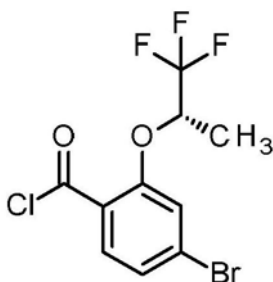
[4484] 向4-溴-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体12) (15.0g, 45.3mmol)于二氯甲烷(230ml)的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(350 μ l),然后滴加乙二酰二氯(4.7ml,54mmol)。将反应混合物在室温搅拌一小时,然后减压浓缩。获得标题化合物,为棕色油状物(15.84g,定量),将其用于下一步而无需纯化。对于分析,少量的产物用甲醇处理,得到相应的甲基酯,其通过LC-MS检测。

[4485] LC-MS(方法A)[甲基酯]: $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESI_{pos}): $m/z=345[M+H]^+$

[4486] 中间体15

[4487] 4-溴-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯

[4488]



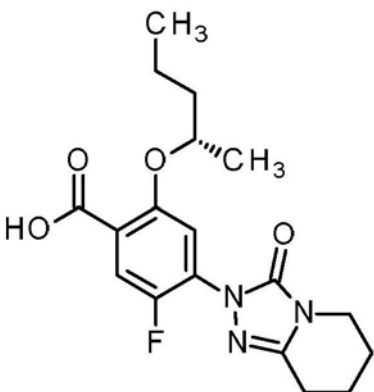
[4489] 向4-溴-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体13) (2.6g, 8.3mmol) 于二氯甲烷(42ml)的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(870 μ l), 然后滴加乙二酰二氯(870 μ l, 10mmol)。将反应混合物在室温搅拌一小时, 然后减压浓缩。获得标题化合物, 为棕色油状物(15.84g, 定量), 将其用于下一步而无需纯化。对于分析, 少量的产物用甲醇处理, 得到相应的甲基酯, 其通过LC-MS检测。

[4490] LC-MS (方法A) [甲基酯]: $R_t = 1.33\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 327 [M+H]^+$

[4491] 中间体16

[4492] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸

[4493]



[4494] 向(S)-(+)-2-戊醇(1.16g, 13.2mmol)于无水四氢呋喃(13.2ml)的-10 $^{\circ}$ C的搅拌的溶液逐滴加入1.0M的六甲基二硅氮烷钾盐(potassium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan-2-ide)于四氢呋喃中的溶液(7.20ml, 7.20mmol)。所得反应混合物然后在-10 $^{\circ}$ C搅拌1小时, 此后将得到的醇盐溶液滴加至2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体2) (2.11g, 6.00mmol)于无水四氢呋喃(6.00ml)的搅拌的溶液。得到的橙色溶液在-10 $^{\circ}$ C搅拌2小时, 然后减压浓缩, 得到橙色固体。残余物经快速色谱纯化, 得到酯的混合物, 为无色油状物。残余物悬浮于4:1比例的1,4-二噁烷/水(30.0ml)中, 此后一次性加入氢氧化锂(2.16g, 90.0mmol)。所得反应混合物在70 $^{\circ}$ C加热16小时并冷却至室温。将水(20ml)加至混合物, 接着用乙醚(20ml)洗涤。水层用浓盐酸酸化至pH 2.0, 然后用乙醚萃取(3x 20ml)。合并的有机萃取物用盐水洗涤(20ml), 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 得到乳膏状固体。残余物经快速色谱纯化, 得到5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸, 为乳膏状固体(1.06g, 48%)。

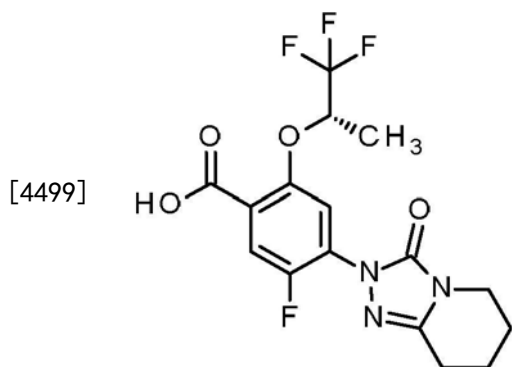
[4495] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.05\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 364 [M+H]^+$

[4496] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.958 (6.44) , 0.976 (15.81) , 0.983 (0.74) ,

0.995 (7.41), 1.002 (0.81), 1.400 (0.49), 1.418 (0.89), 1.426 (0.78), 1.435 (16.00), 1.444 (1.77), 1.450 (15.70), 1.459 (1.02), 1.462 (1.04), 1.471 (0.41), 1.478 (1.05), 1.484 (0.68), 1.490 (0.68), 1.497 (0.84), 1.504 (0.84), 1.509 (0.68), 1.516 (0.45), 1.523 (0.87), 1.542 (0.50), 1.675 (0.56), 1.689 (0.98), 1.700 (0.47), 1.704 (0.57), 1.710 (0.90), 1.714 (0.89), 1.724 (1.46), 1.728 (0.53), 1.734 (0.83), 1.739 (0.76), 1.749 (1.27), 1.763 (0.57), 1.811 (0.71), 1.825 (0.85), 1.827 (0.85), 1.837 (0.71), 1.841 (0.83), 1.846 (0.58), 1.851 (0.76), 1.853 (0.79), 1.860 (0.58), 1.862 (0.60), 1.867 (0.68), 1.872 (0.50), 1.876 (0.48), 1.888 (0.49), 1.902 (0.78), 1.910 (0.62), 1.919 (1.38), 1.926 (1.59), 1.931 (1.81), 1.942 (1.81), 1.946 (2.01), 1.959 (0.85), 1.962 (0.92), 1.984 (0.96), 1.990 (0.88), 1.999 (1.79), 2.003 (1.85), 2.014 (1.99), 2.019 (1.58), 2.028 (1.19), 2.042 (0.52), 2.793 (3.08), 2.808 (5.61), 2.825 (3.35), 3.701 (3.92), 3.712 (9.14), 3.717 (6.28), 3.732 (2.69), 4.674 (0.99), 4.689 (1.93), 4.704 (1.90), 4.720 (0.95), 5.308 (1.24), 7.464 (3.89), 7.478 (3.90), 8.012 (4.97), 8.040 (4.91), 11.113 (0.43)。

[4497] 中间体17

[4498] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



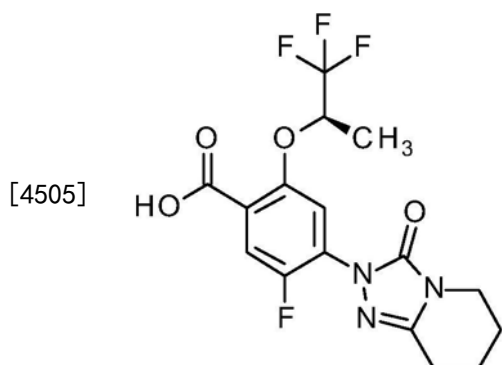
[4500] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(S)-1,1,1-三氟丙醇[CAS 3539-97-7] (5.01g, 44.0mmol)和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体2) (7.03g, 20.0mmol),得到标题化合物,7.15g (98%纯度,90%)。

[4501] LC-MS(方法A): $R_t=0.93\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=390[M+H]^+$

[4502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.578 (0.49), 1.607 (15.92), 1.623 (16.00), 1.908 (1.01), 1.923 (2.89), 1.935 (4.07), 1.950 (4.27), 1.966 (2.10), 1.988 (2.08), 2.007 (4.12), 2.018 (4.38), 2.032 (2.70), 2.046 (1.12), 2.054 (0.61), 2.798 (5.21), 2.814 (10.12), 2.830 (5.64), 3.709 (6.22), 3.725 (10.71), 3.739 (4.89), 4.821 (1.08), 4.836 (2.54), 4.851 (3.26), 4.866 (2.46), 4.882 (1.00), 7.504 (6.48), 7.519 (6.42), 7.954 (6.94), 7.981 (6.82)。

[4503] 中间体18

[4504] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



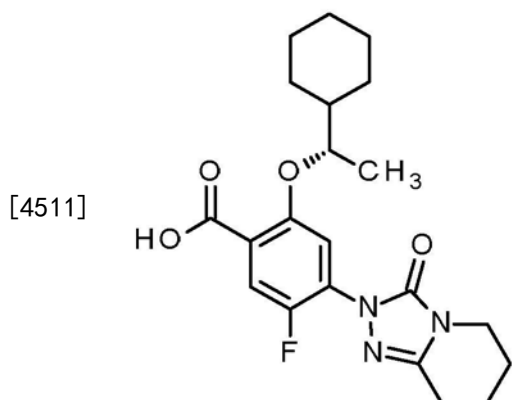
[4506] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(R)-1,1,1-三氟丙醇[CAS 17628-73-8] (714mg, 6.26mmol) 和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体2) (1.0g, 2.85mmol), 得到标题化合物, 800mg (72%)。

[4507] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.92\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 390 [M+H]^+$

[4508] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.400 (15.93), 1.416 (16.00), 1.512 (1.30), 1.769 (0.97), 1.784 (2.84), 1.796 (4.11), 1.810 (4.29), 1.823 (2.12), 1.864 (2.02), 1.878 (4.18), 1.889 (4.40), 1.903 (2.82), 1.917 (1.14), 2.083 (9.11), 2.326 (0.48), 2.683 (4.64), 2.699 (9.32), 2.715 (5.05), 3.549 (5.37), 3.564 (9.81), 3.579 (4.60), 5.184 (1.05), 5.200 (2.59), 5.216 (3.40), 5.232 (2.48), 5.248 (1.00), 7.481 (6.42), 7.497 (6.44), 7.645 (7.67), 7.671 (7.48), 13.231 (1.18)。

[4509] 中间体19

[4510] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸



[4512] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(1S)-1-环己基乙醇(14.96g, 116.7mmol), 2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]

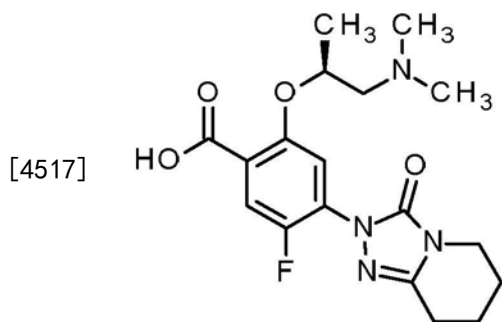
吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体2)(20g,56.9mmol),得到标题化合物,并使用2-甲基丙-2-醇钾代替六甲基二硅氮烷钾盐作为碱。获得标题化合物,为白色固体,13.03g(57%)。

[4513] LC-MS(方法A): $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=404[M+H]^+$

[4514] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:-0.008(0.83),0.008(0.90),1.025(0.44),1.056(1.55),1.086(2.87),1.106(2.47),1.118(3.29),1.148(3.68),1.166(15.87),1.182(16.00),1.535(1.26),1.616(1.40),1.645(1.48),1.692(4.71),1.721(4.07),1.766(0.90),1.781(2.33),1.793(3.31),1.808(3.63),1.824(2.93),1.857(2.93),1.875(3.52),1.886(3.49),1.899(2.18),1.914(0.86),2.675(3.71),2.691(7.09),2.707(3.89),3.542(4.20),3.557(7.48),3.572(3.50),4.203(0.54),4.218(1.95),4.233(2.74),4.247(1.91),4.262(0.51),5.758(0.53),7.227(4.58),7.243(4.56),7.542(5.25),7.568(5.18),12.923(4.84)。

[4515] 中间体20

[4516] 2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸



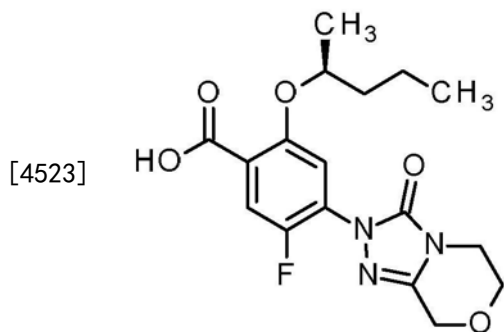
[4518] 向2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体11)(2.1g,5.84mmol)于乙醇(12ml)的溶液中加入氢氧化钠水溶液(120ml,1.0M,120mmol),然后将混合物加热至85℃保持七小时。所述混合物然后冷却至室温并用乙酸乙酯萃取。然后将水溶液用1M氢氯酸水溶液调节至pH 5并减压浓缩。残余物经反相柱色谱纯化(Biotage[®] SNAP ULTRA C18,水,乙腈0-40%),得到产物,为米黄色固体(1.9g,86%)。

[4519] LC-MS(方法B): $R_t=0.51\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=377[M-H]^-$

[4520] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿- d) δ [ppm]:1.497(4.39),1.513(4.38),1.909(0.76),1.921(1.07),1.936(1.12),1.993(1.11),2.003(1.14),2.595(16.00),2.766(0.86),2.772(0.98),2.781(1.40),2.797(3.05),2.812(1.46),3.115(0.65),3.143(0.81),3.174(0.57),3.689(1.55),3.704(2.60),3.718(1.30),4.599(0.48),7.289(1.65),7.304(1.61),7.724(1.76),7.751(1.72)。

[4521] 中间体21

[4522] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸

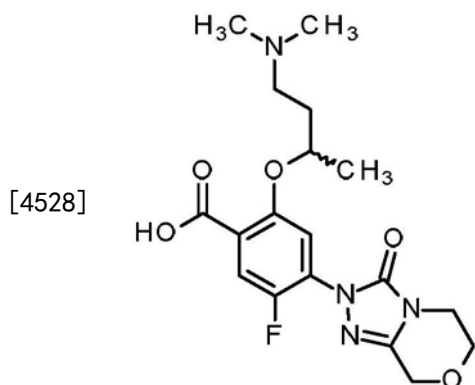


[4524] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(S)-戊-2-醇(440 μ l, 4.0mmol)和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体3)(650mg, 1.84mmol),得到标题化合物,200mg(30%)。

[4525] LC-MS(方法A): $R_t=0.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=366.2[M+H]^+$

[4526] 中间体22

[4527] 外消旋-2-{[(2S)-4-(二甲基氨基)丁-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸

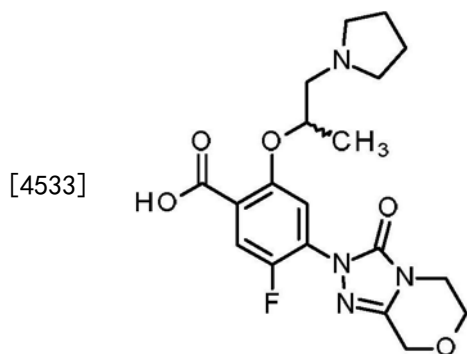


[4529] 外消旋-2-{[(2S)-4-(二甲基氨基)丁-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用外消旋-4-(二甲基氨基)丁-2-醇(136mg, 1.16mmol)和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体3)(200mg, 0.566mmol),得到标题化合物,64mg(52%)。

[4530] LC-MS(方法B): $R_t=0.49\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=395[M+H]^+$

[4531] 中间体23

[4532] 外消旋-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-{[1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基}苯甲酸

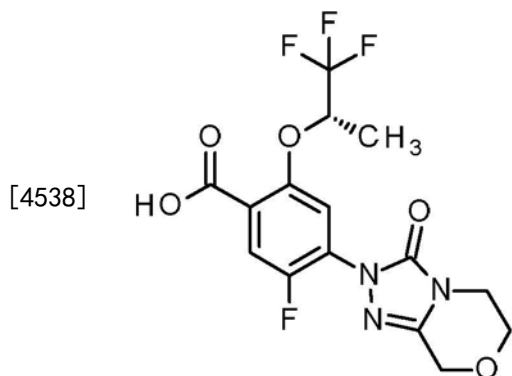


[4534] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用外消旋-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-醇(187mg,1.45mmol)和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体3)(250mg,0.707mmol),得到标题化合物,117mg(41%)。

[4535] LC-MS(方法B): $R_t=0.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=407[M+H]^+$

[4536] 中间体24

[4537] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[2(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



[4539] 方法1:

[4540] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[2(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(S)-1,1,1-三氟丙醇[CAS 3539-97-7](461mg,4.0mmol)和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体3)(650mg,1.8mmol),得到标题化合物,356mg(49%)。

[4541] 方法2:

[4542] 向5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[2(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体9)(1.12g,3.0mmol)于水(3.00ml)中搅拌的混悬液中加入浓硫酸(8.40ml,158mmol)和乙酸(8.40ml,147mmol)。所得反应混合物在120℃加热2天,然后冷却至室温。所述混合物倒在冰水上并用乙醚萃取(3x 50ml),此后合并的有机萃取物用2.0M氢氧化钠水溶液涤(4x 25ml)。得到的水层用浓盐酸水溶液酸化

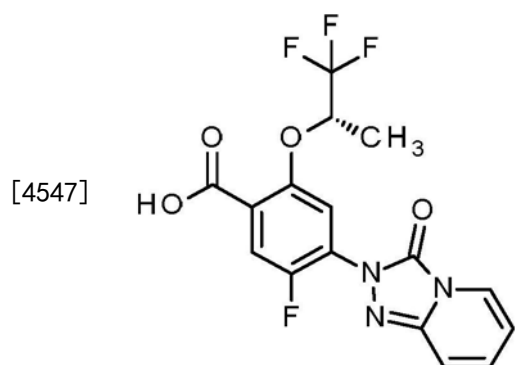
至pH 2.5并用乙醚萃取(3x 50ml)。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到酸,为灰白色固体(1.07g,98%纯度,89%)。

[4543] LC-MS(方法A): $R_t=0.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=392[M+H]^+$

[4544] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.400(8.86), 1.416(8.88), 1.513(1.37), 2.083(3.03), 2.326(0.67), 2.331(0.48), 2.518(3.05), 2.522(2.02), 2.668(0.70), 2.673(0.49), 3.653(3.00), 3.666(4.91), 3.680(3.47), 4.016(3.69), 4.030(5.03), 4.043(3.10), 4.736(16.00), 5.177(0.60), 5.193(1.49), 5.209(1.93), 5.225(1.38), 5.241(0.55), 7.484(2.92), 7.499(2.85), 7.640(3.36), 7.666(3.30)。

[4545] 中间体25

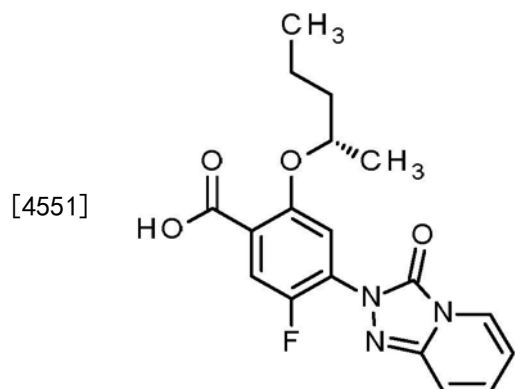
[4546] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸



[4548] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(S)-1,1,1-三氟丙醇[CAS 3539-97-7]和2,5-二氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体4)。

[4549] 中间体26

[4550] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸



[4552] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(S)-戊-2-醇和2,5-二氟-4-

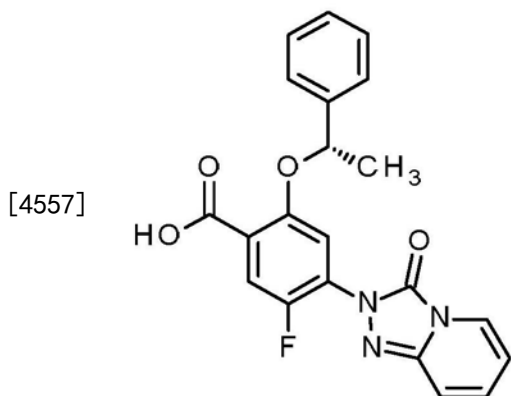
(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体4)。

[4553] MS (ESI^{neg}): $m/z = 358 [M-H]^-$

[4554] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.39-1.57 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 6.57 (ddd, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.82 (td, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.04 (br, 1H)。

[4555] 中间体27

[4556] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸



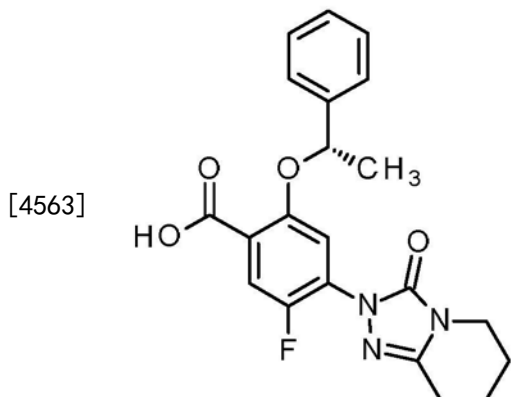
[4558] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(1S)-1-苯基乙醇和2,5-二氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体4)。

[4559] MS (ESI^{neg}): $m/z = 392 [M-H]^-$

[4560] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 1.83 (d, 3H), 5.63 (q, 1H), 6.55 (ddd, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.79 (td, 1H), 8.05 (d, 1H), 11.04 (br, 1H)。

[4561] 中间体28

[4562] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸



[4564] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸如就5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)所述那样制备,使用(1S)-1-苯

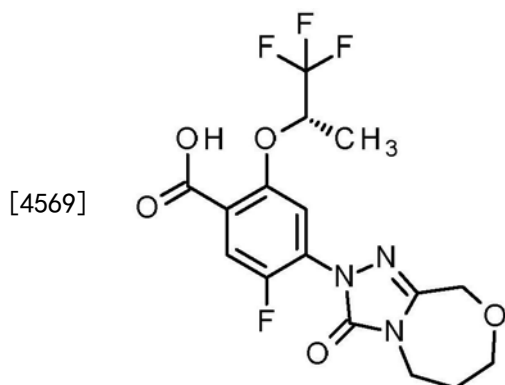
基乙醇和2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸叔丁酯(中间体2)。

[4565] MS (ESIpos) : $m/z = 398 [M+H]^+$

[4566] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.80 (d, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 5.61 (q, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)。

[4567] 中间体29

[4568] 5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



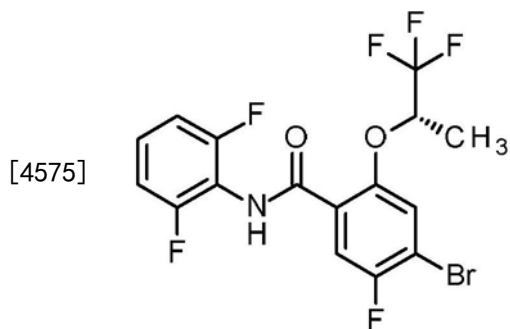
[4570] 向5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体10) (2.61g, 6.76mmol) 于水(6.76ml)中搅拌的混悬液中加入浓硫酸(18.9ml)和乙酸(18.9ml)。所得反应混合物在120℃加热两天,然后冷却至室温。所述混合物倒在冰水上并用乙醚萃取(3x 100ml),此后合并的有机萃取物用2.0M氢氧化钠水溶液涤(4x 50ml)。得到的水层用浓盐酸酸化至pH 2.5并用乙醚萃取(3x 100ml)。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到酸,为米黄色固体(2.1g, 85%纯度, 65%)。将该物质用于下一步而无需进一步纯化。

[4571] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.89\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 406 [M+H]^+$

[4572] ^1H -NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.817 (0.46), 0.837 (0.88), 0.842 (0.90), 0.849 (0.81), 0.858 (0.73), 0.887 (0.43), 1.262 (1.08), 1.293 (0.99), 1.379 (0.51), 1.624 (9.21), 1.640 (9.17), 2.019 (3.78), 2.032 (1.73), 2.045 (2.48), 2.057 (1.91), 2.065 (1.03), 2.070 (1.21), 3.709 (0.48), 3.723 (0.65), 3.737 (0.45), 4.001 (2.93), 4.016 (2.36), 4.028 (3.00), 4.041 (0.80), 4.062 (3.28), 4.075 (3.04), 4.087 (3.03), 4.609 (16.00), 4.694 (2.34), 4.821 (0.61), 4.837 (1.44), 4.852 (1.82), 4.868 (1.38), 4.883 (0.56), 7.445 (3.54), 7.459 (3.54), 7.473 (0.55), 7.488 (0.51), 7.971 (0.86), 7.977 (4.10), 7.998 (0.88), 8.003 (4.03)。

[4573] 中间体30

[4574] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



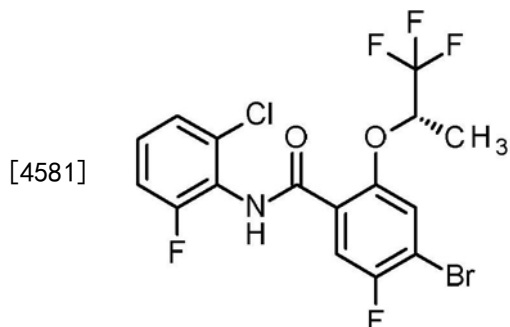
[4576] 在氩气下,将4-溴-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯(中间体14) (17.0g, 48.6mmol) 于二氯甲烷(200ml) 的溶液在室温加至2,6-二氟苯胺(5.8ml, 54mmol) 和三乙胺(7.5ml, 54mmol) 于二氯甲烷(350ml) 的溶液中,然后将混合物在室温搅拌一小时。然后将反应混合物减压浓缩。残余物溶于150ml甲醇中,然后用水研磨(300ml)。将所得固体过滤,用水洗涤,且真空干燥,得到标题化合物(20.6g, 96%), 为灰白色固体。

[4577] LC-MS(方法A): $R_t = 1.40\text{min}$; MS (ESI_{neg}): $m/z = 440 [M-H]^-$

[4578] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.147 (1.01), 1.165 (1.91), 1.184 (1.01), 1.339 (0.56), 1.356 (0.62), 1.394 (0.97), 1.411 (1.35), 1.430 (16.00), 1.446 (15.69), 1.486 (0.42), 2.331 (0.97), 2.518 (4.44), 2.522 (3.02), 2.673 (0.97), 5.366 (1.11), 5.383 (2.64), 5.399 (3.30), 5.415 (2.46), 5.430 (1.04), 7.183 (4.93), 7.203 (10.41), 7.224 (6.52), 7.367 (1.18), 7.382 (2.50), 7.403 (3.68), 7.419 (1.98), 7.424 (1.91), 7.440 (0.83), 7.555 (7.05), 7.576 (6.98), 7.808 (6.25), 7.822 (6.18), 9.886 (0.42), 9.918 (10.17)。

[4579] 中间体31

[4580] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4582] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺如就4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体30) 所述那样制备,使用4-溴-5-氟-2-[[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯(中间体14) (10.6g, 30.3mmol) 和2-氯-6-氟苯胺(4.86g, 33.4mmol), 得到标题化合物, 12.5g (90%)。

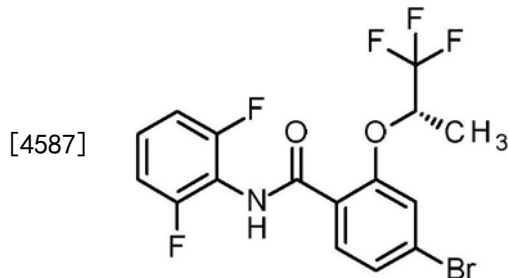
[4583] LC-MS(方法A): $R_t = 1.44\text{min}$; MS (ESI_{pos}): $m/z = 458 [M+H]^+$

[4584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.343 (1.25), 1.356 (1.38), 1.387 (1.01), 1.404 (1.10), 1.437 (16.00), 1.453 (15.85), 2.327 (0.96), 2.669 (0.99), 5.401 (1.31), 5.417 (2.76), 5.432 (3.40), 5.449 (2.53), 5.465 (1.17), 7.328 (1.83), 7.347 (4.04), 7.363

(2.55), 7.371 (2.93), 7.383 (2.30), 7.403 (4.05), 7.416 (5.56), 7.425 (9.27), 7.431 (9.39), 7.445 (2.51), 7.482 (0.62), 7.528 (5.87), 7.549 (5.79), 7.679 (0.57), 7.820 (5.53), 7.834 (5.48), 9.977 (10.39)。

[4585] 中间体32

[4586] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



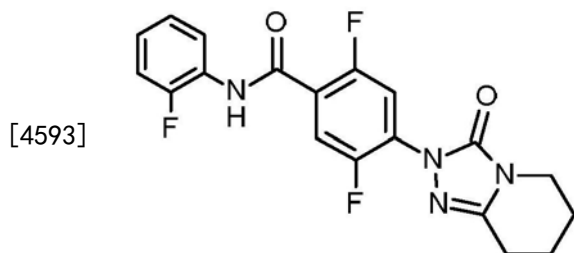
[4588] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺如就4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(中间体30)所述那样制备,使用4-溴-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氯(中间体15)(2.65g, 7.99mmol)和2,6-二氟苯胺(950 μ l, 8.8mmol),得到标题化合物,3.11g(92%)。

[4589] LC-MS(方法A): $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=424[M+H]^+$

[4590] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.054(0.42), 1.350(0.40), 1.365(0.42), 1.445(16.00), 1.461(15.92), 2.518(4.30), 2.523(2.73), 5.433(1.17), 5.449(2.71), 5.465(3.50), 5.481(2.57), 5.497(1.09), 7.176(4.91), 7.197(10.19), 7.217(6.29), 7.362(4.96), 7.365(4.80), 7.382(7.32), 7.385(6.93), 7.395(4.03), 7.411(2.04), 7.433(0.82), 7.493(7.91), 7.514(5.84), 7.667(8.70), 9.794(12.87)。

[4591] 中间体33

[4592] 2,5-二氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[4594] 向2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体8)(195mg, 660 μ mol)于N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(502mg, 1.32mmol),然后将混合物在室温搅拌15分钟。然后,先后加入2-氟苯胺(80.7mg, 727 μ mol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(350 μ l, 2.0mmol),且将反应混合物在室温搅拌四小时。反应溶液直接进行反相柱色谱(Biotage[®] SNAP ULTRA C18, 水, 乙腈10-90%),得到产物,为米黄色固体(110mg, 43%)。

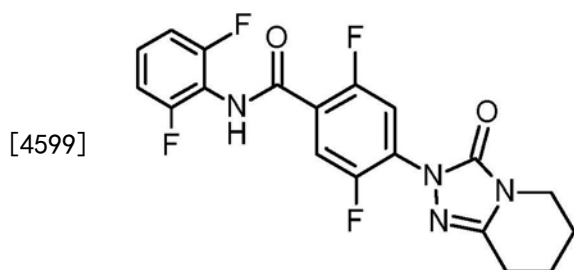
[4595] LC-MS(方法A): $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=389.8[M+H]^+$

[4596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.844(0.47), 1.108(8.91), 1.145(0.50),

1.198 (0.42) , 1.232 (0.92) , 1.775 (1.68) , 1.790 (4.64) , 1.802 (6.53) , 1.817 (6.65) , 1.829 (3.29) , 1.870 (3.21) , 1.884 (6.59) , 1.895 (7.01) , 1.909 (4.27) , 1.923 (1.68) , 2.074 (7.34) , 2.323 (1.28) , 2.327 (1.68) , 2.331 (1.23) , 2.523 (4.80) , 2.669 (1.90) , 2.674 (1.59) , 2.689 (7.65) , 2.705 (15.02) , 2.721 (8.15) , 3.559 (9.08) , 3.575 (16.00) , 3.589 (7.23) , 4.190 (0.84) , 7.216 (1.90) , 7.229 (5.00) , 7.234 (5.72) , 7.247 (6.51) , 7.253 (7.20) , 7.263 (4.94) , 7.270 (4.22) , 7.275 (5.36) , 7.281 (2.23) , 7.291 (5.31) , 7.310 (2.29) , 7.317 (4.75) , 7.338 (2.32) , 7.342 (1.95) , 7.600 (3.24) , 7.614 (3.60) , 7.626 (3.55) , 7.640 (3.24) , 7.742 (3.55) , 7.757 (3.80) , 7.768 (3.80) , 7.783 (3.49) , 7.823 (2.18) , 7.840 (3.85) , 7.856 (2.12) , 10.315 (8.04) 。

[4597] 中间体34

[4598] N-(2,6-二氟苯基)-2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

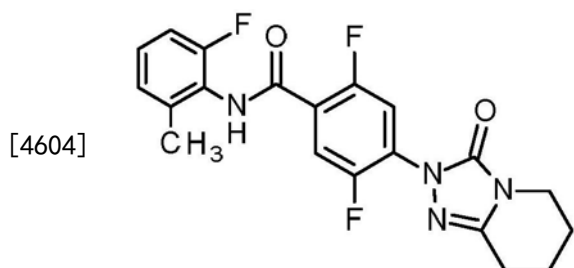


[4600] 向2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体8)(195mg,660 μ mol)于N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(502mg,1.32mmol),然后将混合物在室温搅拌15分钟。然后,先后加入2,6-二氟苯胺(93.8mg,727 μ mol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(350 μ l,2.0mmol),且将反应混合物在室温搅拌四小时。反应溶液直接进行反相柱色谱(Biotage[®] SNAP ULTRA C18,水,乙腈10-90%),得到产物,为米黄色固体(292mg,40%纯度,44%收率)。

[4601] LC-MS(方法A): $R_t=0.99$ min;MS(ESIpos): $m/z=407.8[M+H]^+$

[4602] 中间体35

[4603] 2,5-二氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[4605] 向2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体8)(1.4g,4.74mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(110ml)的溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(10.1g,

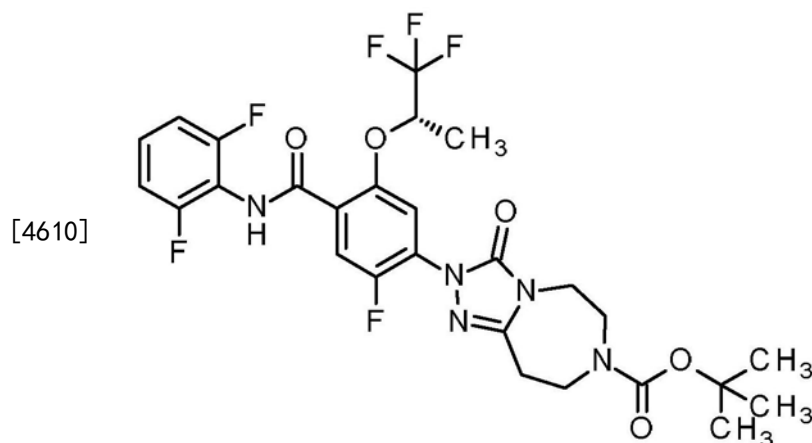
26.6mmol), 且将混合物在室温搅拌15分钟。然后, 先后加入2-氟-6-甲基苯胺(1.83g, 14.6mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(7.0ml, 40mmol), 且将反应混合物在室温搅拌四小时。反应溶液直接进行反相柱色谱(Biotage[®] SNAP ULTRA C18, 0.1%氨水, 乙腈1-100%), 得到产物, 为米黄色固体(1.1g, 57%)。

[4606] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.03\text{min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 403.3 [M-H]^-$

[4607] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.273 (0.85), 1.290 (0.98), 1.316 (0.46), 1.579 (0.83), 1.907 (0.43), 1.914 (0.55), 1.923 (1.11), 1.930 (1.33), 1.934 (1.51), 1.946 (1.48), 1.950 (1.61), 1.962 (0.70), 1.966 (0.76), 1.986 (0.85), 1.990 (0.77), 2.000 (1.48), 2.005 (1.53), 2.016 (1.58), 2.021 (1.29), 2.030 (0.97), 2.044 (0.43), 2.203 (2.58), 2.336 (16.00), 2.796 (2.27), 2.813 (4.24), 2.829 (2.49), 3.710 (3.20), 3.725 (4.84), 3.740 (2.05), 7.001 (0.69), 7.023 (1.39), 7.046 (0.86), 7.072 (1.29), 7.091 (1.72), 7.190 (0.87), 7.204 (0.96), 7.210 (1.30), 7.224 (1.29), 7.230 (0.65), 7.243 (0.59), 7.625 (1.26), 7.639 (1.27), 7.655 (1.27), 7.670 (1.24), 7.974 (0.80), 8.012 (0.86), 8.020 (1.51), 8.036 (1.31), 8.047 (1.29), 8.064 (1.25)。

[4608] 中间体36

[4609] 2-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]-苯基)-3-氧代-2,3,5,6,8,9-六氢-7H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚三烯-7-甲酸叔丁酯



[4611] 在氩气下将4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体30)(100mg, 226 μmol), 3-氧代-2,3,5,6,8,9-六氢-7H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚三烯-7-甲酸叔丁酯[CAS 1424939-96-7](86.3mg, 339 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钪(0)(20.7mg, 22.6 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(39.3mg, 67.8 μmol), 和碳酸铯(147mg, 452 μmol)置于微波小瓶中。加入脱气的二噁烷(2.0ml), 将小瓶封盖且将混合物加热至110 $^{\circ}\text{C}$ 保持40小时。所得混悬液经celite过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 然后将滤液减压浓缩。残余物经制备性HPLC纯化, 得到标题化合物, 为米黄色结晶固体(67.2mg, 90%纯度, 43%)。

[4612] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32\text{min}$; MS (ESI^{pos}) : $m/z = 616.2 [M+H]^+$

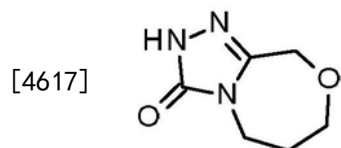
[4613] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.430 (1.97), 1.449 (16.00), 2.518 (1.77), 2.522 (1.16), 2.907 (0.55), 3.634 (0.66), 3.833 (0.70), 7.190 (0.52), 7.204 (0.70), 7.211

(1.04), 7.231 (0.64), 7.386 (0.40), 7.408 (0.40), 7.554 (0.62), 7.570 (1.11), 7.596 (0.67), 9.996 (1.53)。

[4614] 中间体37-41通过文献中所述的方法制备(类似的三唑酮衍生物的合成描述于例如Chemische Berichte(1957), 90,909-21; Journal of Medicinal Chemistry(1992), 35 (1), 189-94; DE 19901846 A1)。

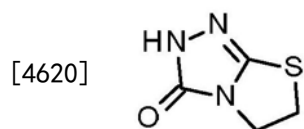
[4615] 中间体37

[4616] 2,6,7,9-四氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-酮



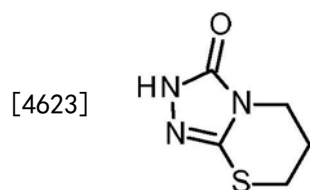
[4618] 中间体38

[4619] 5,6-二氢[1,3]噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑-3(2H)-酮



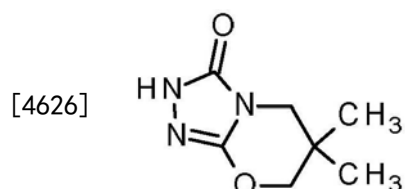
[4621] 中间体39

[4622] 6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-3(2H)-酮



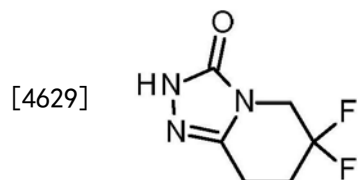
[4624] 中间体40

[4625] 6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-3(2H)-酮



[4627] 中间体41

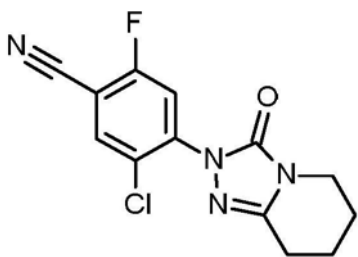
[4628] 6,6-二氟-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



[4630] 中间体42

[4631] 5-氯-2-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲腈

[4632]



[4633] 将5-氯-2,4-二氟苯甲腈[CAS 146780-26-9] (540mg, 3.11mmol), 5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮[CAS 118801-67-5] (476mg, 3.42mmol), 和碳酸钾(860mg, 6.22mmol) 在乙腈(5.1ml)的混合物在油浴中在95°C浴温度加热3.5小时。冷却至室温后,将混合物倒至水中,且所得反应混合物用二氯甲烷萃取。有机级份经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物,为黄色油状物(1g, 38%-UV), 将其用于下一步而无需纯化。

[4634] 出于分析的目的,在相同条件下用50.0mg (288 μ mol) 5-氯-2,4-二氟苯甲腈, 5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(44.1mg, 317 μ mol), 和碳酸钾(79.6mg, 576 μ mol) 于0.4ml乙腈中重复反应。粗物质经制备性HPLC纯化(XBridge Prep C18 5 μ 0BD; 溶剂:水(+0.1%氨), 乙腈; 梯度:5%-95%乙腈, 历时10min; 流速:30ml/min), 得到5-氯-2-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲腈(16mg, 19%收率, 100%-UV)。

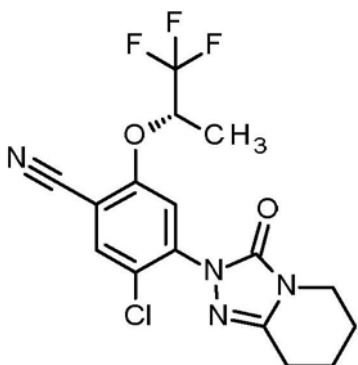
[4635] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 293 [M+H]^+$

[4636] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : -0.006 (0.53), 0.000 (13.44), 0.007 (0.47), 1.242 (0.55), 1.780 (1.49), 1.786 (1.73), 1.793 (4.36), 1.799 (4.35), 1.803 (5.95), 1.812 (4.83), 1.815 (6.38), 1.824 (2.21), 1.827 (2.42), 1.873 (2.41), 1.878 (2.20), 1.885 (5.83), 1.889 (5.08), 1.897 (6.55), 1.902 (4.54), 1.908 (4.03), 1.920 (1.58), 2.077 (1.08), 2.519 (1.18), 2.523 (0.96), 2.527 (0.73), 2.687 (8.10), 2.700 (15.19), 2.713 (7.92), 3.216 (0.91), 3.557 (8.68), 3.569 (16.00), 3.581 (7.93), 7.765 (10.96), 7.784 (11.13), 8.374 (10.26), 8.387 (10.04)。

[4637] 中间体43

[4638] 5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈

[4639]



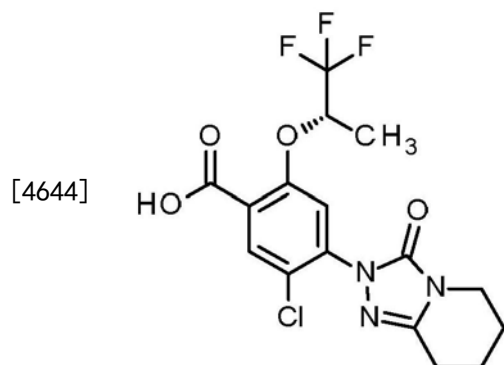
[4640] 在0°C向(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇(468mg, 4.10mmol)于四氢呋喃(5ml)的溶液中分批加入氢化钠(164mg, 60%于矿物油中, 4.10mmol)。搅拌30min后,加入5-氯-2-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲腈(中间体42, 粗产物, 来

自前一步, 1.00g, 38% -UV) 的溶液且将混合物在0℃搅拌1.5h。然后将所述混合物倒入饱和氯化钠水溶液(5ml)中, 并用乙酸乙酯萃取。有机级份经硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物(1.16g, 50% -UV) 无需纯化即使用。

[4641] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.12\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 387 [M+H]^+$

[4642] 中间体44

[4643] 5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸

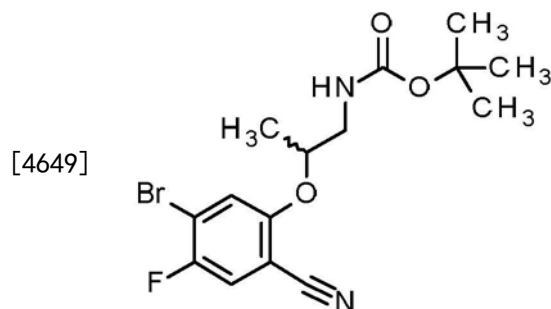


[4645] 向5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲腈(中间体43, 粗产物, 来自前一步, 1.16g, 50% -UV) 于乙醇(90ml)的溶液中加入氢氧化钠水溶液(62ml, 1.0M, 62mmol) 且将混合物在80℃搅拌2d。冷却至室温后, 反应混合物用乙酸乙酯萃取两次。弃去有机相, 然后使用1N氢氯酸水溶液将水相调节至酸性pH并用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗产物(0.73g, 80% -UV), 将无需进一步纯化即使用。

[4646] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 404 [M-H]^-$

[4647] 中间体45

[4648] 外消旋-N-[2-(5-溴-2-氰基-4-氟-苯氧基)丙基]氨基甲酸叔丁酯



[4650] 在0℃向氢化钠(4.04g, 100mmol, 60%纯度)于THF(25mL)的悬浮液中加入N-(2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(8.84g, 50.5mmol)。所得反应混合物在0℃搅拌0.5h, 然后加入4-溴-2,5-二氟苯甲腈(10g, 45.9mmol)于THF(25mL)的溶液。所述混合物在0℃搅拌0.5h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物, 其经柱色谱纯化(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1), 得到期望的产物(13g, 34.8mmol, 76%收率), 为白色固体。

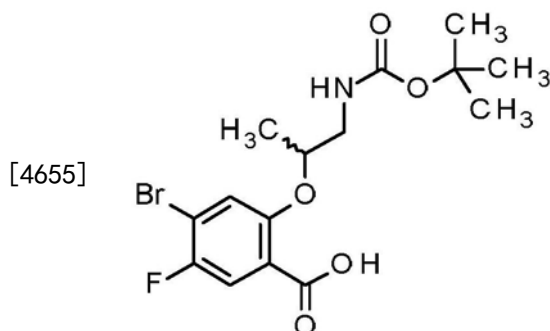
[4651] MS ($M+H^+$) : 397.1

[4652] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] : 7.33-7.30 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.24 (t, $J=6\text{Hz}$,

1H), 4.99 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 1.62-1.45 (q, 9H), 1.36-1.26 (m, 3H)。

[4653] 中间体46

[4654] 外消旋-4-溴-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1-甲基-乙氧基]-5-氟-苯甲酸



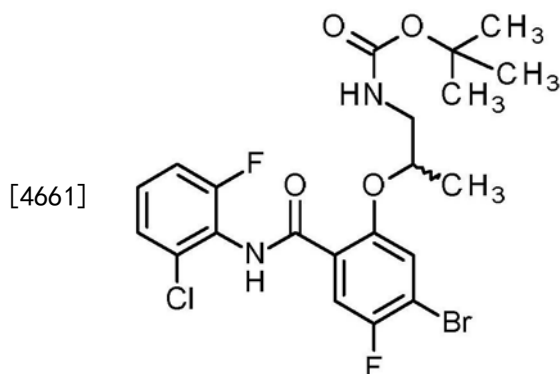
[4656] 在25℃向N-[2-(5-溴-2-氰基-4-氟-苯氧基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(13g, 34.8mmol)于乙醇(60mL)的溶液中加入氢氧化钠(5M的水溶液, 69.7mL), 所得反应混合物在90℃搅拌12小时。将反应混合物真空蒸发, 残余物用水稀释(60mL), 用氢氯酸水溶液(1N)酸化至pH=4~5, 用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到期望的产物(11g, 粗制), 为黄色油状物, 将其用于下一步而无需进一步纯化。

[4657] MS (M+H⁺): 336.2

[4658] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=8Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 1.44-1.39 (t, J=10Hz, 9H), 1.32-1.25 (m, 3H)。

[4659] 中间体47

[4660] 外消旋-(2-{5-溴-2-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯



[4662] 在0℃在氮气下将粗制中间体46(10g, 25.5mmol)和2-氯-6-氟苯胺(3.71g, 25.5mmol)悬浮于吡啶(50mL)中, 一次性加入磷酰氯(15.6g, 102mmol, 9.5mL)。所得反应混合物在25℃搅拌10min。将反应混合物通过加入水(300mL)淬灭并用乙酸乙酯萃取(300mLx2)。合并的有机层用盐水洗涤(150mL x 2), 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)得到期望的产物(8.22g, 15.2mmol, 59%收率, 96%纯度)。

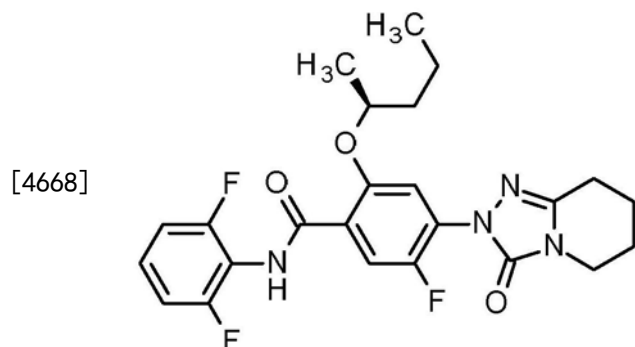
[4663] MS (M+H⁺): 421.1

[4664] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 9.46 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.28 (q, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25-7.13 (t, $J=24\text{Hz}$, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.78-4.73 (q, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 1.58-1.42 (q, 3H), 1.38 (s, 9H)。

[4665] 实验部分-实施例

[4666] 实施例1

[4667] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4669] 向5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)(100mg, 275 μmol)和催化性的N,N-二甲基甲酰胺于无水二氯甲烷(1.5ml)中的0 $^\circ\text{C}$ 的搅拌的溶液中加入草酰氯(28 μl , 330 μmol)。所得反应混合物温热至室温,搅拌90分钟并减压浓缩。将残余物于无水二氯甲烷(1.0ml)的溶液滴加至2,6-二氟苯胺(39mg, 303 μmol)和三乙胺(42 μl , 300 μmol)于无水DCM(2.0ml)中的0 $^\circ\text{C}$ 的搅拌的溶液。加入完成后,混合物温热至室温并搅拌1小时。将1.0M氢氯酸水溶液加至混合物并用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到期望的产物(111mg, 85%)。

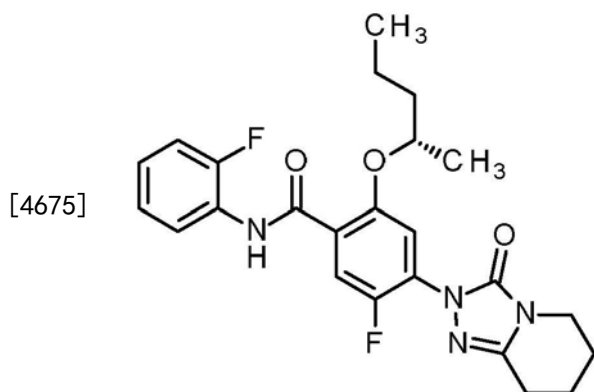
[4670] MS (ESIpos): $m/z=475$ (M+H) $^+$

[4671] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 1H), 1.78-2.06 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[4672] 实施例2-23如实施例1所述那样制备,起始于5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)和相应的胺,如示出的那样。将产物通过快速色谱纯化,或如果明确提及,通过制备性HPLC纯化。

[4673] 实施例2

[4674] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



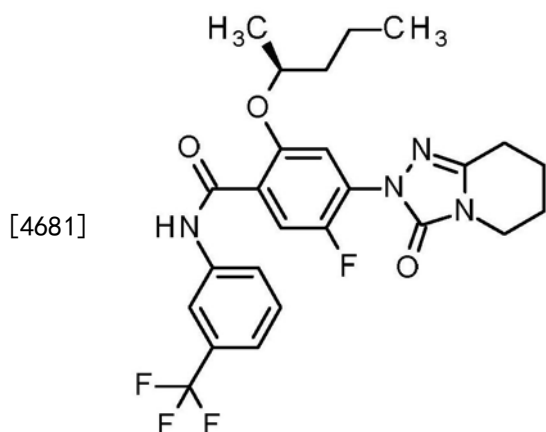
[4676] 起始于中间体16和2-氟苯胺。

[4677] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.46\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 457 [M+H]^+$

[4678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.875 (6.76) , 0.894 (16.00) , 0.912 (7.62) , 1.346 (11.35) , 1.361 (11.28) , 1.389 (1.11) , 1.397 (1.00) , 1.408 (1.06) , 1.427 (0.96) , 1.446 (0.91) , 1.452 (0.92) , 1.470 (0.90) , 1.670 (1.13) , 1.695 (0.88) , 1.790 (2.28) , 1.798 (2.94) , 1.803 (3.29) , 1.814 (3.07) , 1.818 (3.31) , 1.829 (1.73) , 1.833 (1.63) , 1.866 (1.21) , 1.871 (1.23) , 1.881 (2.35) , 1.885 (2.56) , 1.897 (2.70) , 1.902 (2.20) , 1.911 (1.61) , 2.518 (1.69) , 2.523 (1.18) , 2.692 (3.05) , 2.708 (6.06) , 2.725 (3.28) , 3.559 (3.63) , 3.575 (6.53) , 3.590 (2.88) , 4.725 (0.82) , 4.740 (1.56) , 4.755 (1.53) , 7.173 (1.45) , 7.178 (1.33) , 7.186 (1.38) , 7.192 (1.85) , 7.197 (1.30) , 7.205 (1.32) , 7.210 (1.26) , 7.221 (1.64) , 7.225 (1.93) , 7.241 (2.22) , 7.245 (2.44) , 7.260 (0.98) , 7.264 (0.94) , 7.333 (1.53) , 7.337 (1.50) , 7.353 (1.33) , 7.357 (1.44) , 7.362 (1.62) , 7.366 (1.53) , 7.382 (1.18) , 7.386 (1.16) , 7.486 (3.45) , 7.501 (3.41) , 7.883 (4.33) , 7.911 (4.28) , 8.358 (1.21) , 8.362 (1.26) , 8.378 (2.31) , 8.382 (2.25) , 8.398 (1.19) , 8.402 (1.12) , 10.342 (3.06) , 10.348 (2.99) 。

[4679] 实施例3

[4680] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺



[4682] 起始于中间体16和3-(三氟甲基)苯胺。

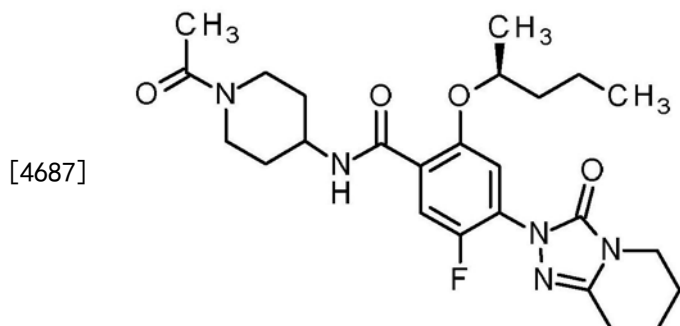
[4683] MS (ESIpos) : $m/z = 507 (M+H)^+$

[4684] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H) , 1.47 (d, 3H) , 1.49-1.57 (m, 2H) , 1.64-

2.05 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.4 (s, 1H)。

[4685] 实施例4

[4686] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4688] 起始于中间体16和1-(4-氨基哌啶-1-基)乙酮。

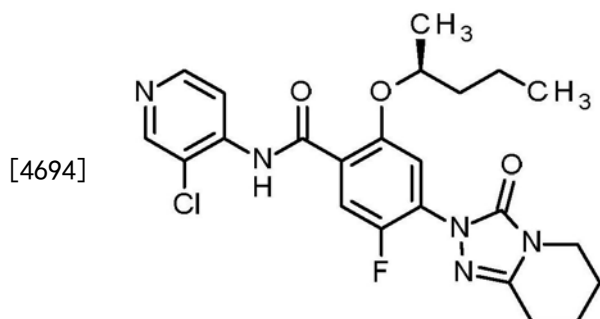
[4689] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%氨水, 乙腈)。

[4690] LC-MS (方法A): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 488$ [M+H]⁺

[4691] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.935 (1.11), 0.946 (1.23), 0.953 (2.59), 0.964 (2.55), 0.972 (1.38), 0.982 (1.24), 1.361 (2.55), 1.375 (4.76), 1.390 (3.06), 1.404 (0.96), 1.423 (0.84), 1.432 (0.82), 1.448 (0.64), 1.461 (0.52), 1.626 (0.45), 1.646 (0.60), 1.652 (0.68), 1.660 (0.70), 1.676 (0.56), 1.684 (0.44), 1.908 (0.72), 1.916 (0.86), 1.920 (0.96), 1.932 (0.99), 1.936 (1.05), 1.948 (0.47), 1.952 (0.50), 1.972 (0.55), 1.988 (0.95), 1.993 (1.00), 2.003 (1.08), 2.009 (0.94), 2.016 (0.88), 2.031 (0.54), 2.133 (16.00), 2.783 (1.51), 2.800 (2.90), 2.815 (1.68), 2.874 (0.54), 3.253 (0.64), 3.259 (0.42), 3.694 (1.93), 3.709 (3.09), 3.724 (1.36), 3.791 (0.45), 4.516 (0.43), 4.541 (0.72), 4.556 (1.22), 4.572 (0.94), 4.587 (0.47), 7.292 (1.89), 7.307 (1.87), 8.044 (1.37), 8.073 (1.35), 8.163 (0.53), 8.177 (0.52)。

[4692] 实施例5

[4693] N-(3-氯吡啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4695] 起始于中间体16和3-氯吡啶-4-胺。

[4696] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%氨水, 乙腈)。

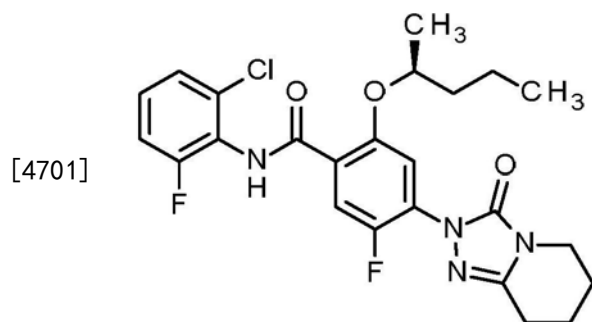
[4697] LC-MS (方法A): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474$ [M+H]⁺

[4698] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.929 (6.69), 0.947 (16.00), 0.965 (7.53),

1.259 (0.42), 1.282 (2.30), 1.391 (0.52), 1.409 (0.86), 1.416 (0.65), 1.424 (0.75), 1.427 (0.77), 1.435 (1.09), 1.442 (0.78), 1.452 (1.27), 1.462 (15.62), 1.471 (1.85), 1.477 (15.87), 1.489 (1.00), 1.496 (0.90), 1.501 (0.72), 1.509 (0.50), 1.515 (0.87), 1.529 (0.41), 1.534 (0.49), 1.665 (0.61), 1.679 (1.13), 1.689 (0.57), 1.694 (0.66), 1.699 (0.88), 1.704 (0.95), 1.714 (1.39), 1.719 (0.58), 1.724 (0.79), 1.728 (0.73), 1.739 (1.16), 1.753 (0.57), 1.914 (1.01), 1.926 (1.90), 1.931 (2.19), 1.939 (2.40), 1.944 (1.98), 1.948 (2.56), 1.952 (2.80), 1.956 (2.11), 1.961 (1.37), 1.965 (1.56), 1.969 (1.62), 1.979 (0.80), 1.990 (1.48), 2.004 (2.30), 2.009 (1.99), 2.019 (2.08), 2.024 (1.70), 2.034 (1.28), 2.047 (0.58), 2.803 (3.02), 2.819 (5.65), 2.836 (3.35), 3.713 (3.80), 3.729 (6.23), 3.744 (2.68), 4.655 (0.91), 4.671 (1.72), 4.687 (1.72), 4.703 (0.89), 7.467 (3.74), 7.481 (3.72), 8.101 (5.26), 8.130 (5.22), 8.463 (1.02), 8.476 (1.14), 8.589 (1.77), 8.626 (1.79), 8.640 (1.55), 10.429 (2.68)。

[4699] 实施例6

[4700] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4702] 起始于中间体16和2-氯-6-氟苯胺。

[4703] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

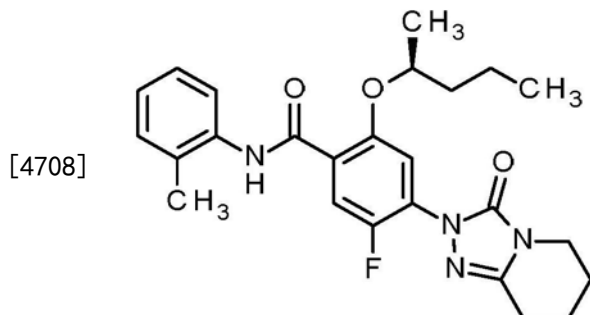
[4704] LC-MS(方法A): $R_t=1.35\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=491[M+H]^+$

[4705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.937 (6.73), 0.955 (16.00), 0.974 (7.56), 1.414 (0.59), 1.432 (1.21), 1.444 (15.10), 1.459 (15.32), 1.473 (0.81), 1.476 (0.89), 1.486 (0.68), 1.491 (0.81), 1.500 (0.77), 1.505 (0.72), 1.511 (0.80), 1.518 (0.84), 1.525 (0.90), 1.530 (0.75), 1.538 (0.54), 1.544 (0.93), 1.558 (0.50), 1.563 (0.58), 1.577 (0.46), 1.629 (1.09), 1.670 (0.75), 1.685 (1.13), 1.696 (0.58), 1.700 (0.71), 1.705 (0.93), 1.710 (0.91), 1.719 (1.45), 1.724 (0.61), 1.730 (0.84), 1.734 (0.80), 1.744 (1.16), 1.759 (0.54), 1.846 (0.69), 1.860 (0.87), 1.872 (0.75), 1.876 (0.88), 1.881 (0.68), 1.888 (0.87), 1.897 (0.77), 1.902 (1.02), 1.907 (1.03), 1.911 (1.08), 1.920 (2.00), 1.933 (2.11), 1.945 (2.04), 1.948 (2.17), 1.960 (0.98), 1.964 (1.01), 1.985 (1.07), 2.000 (1.96), 2.004 (2.05), 2.015 (2.16), 2.020 (1.77), 2.029 (1.29), 2.043 (0.53), 2.801 (3.05), 2.818 (5.83), 2.834 (3.34), 3.711 (3.77), 3.727 (6.13), 3.741 (2.72), 4.663 (1.01), 4.679 (1.98), 4.694 (1.95), 4.709 (0.96), 7.107 (1.11), 7.110 (1.15), 7.128 (1.92), 7.131 (2.59), 7.151 (1.69), 7.155 (1.72), 7.195 (1.24), 7.209 (1.23), 7.215 (2.50), 7.229 (2.53), 7.236 (1.58), 7.249 (1.61), 7.280 (2.67), 7.294

(1.25), 7.297 (1.90), 7.300 (1.30), 7.418 (3.77), 7.433 (3.71), 8.152 (5.03), 8.181 (4.88), 9.727 (3.12)。

[4706] 实施例7

[4707] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4709] 起始于中间体16和邻甲苯胺。

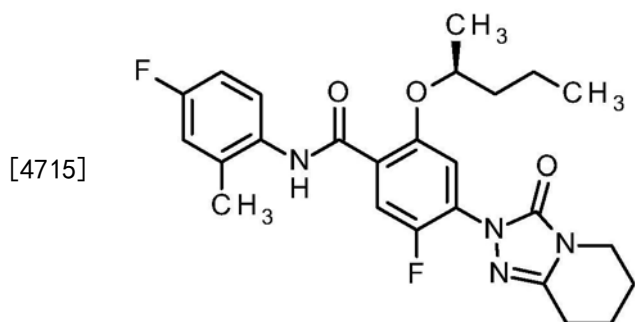
[4710] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[4711] LC-MS(方法A): $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=453[M+H]^+$

[4712] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.929(5.14),0.947(12.73),0.965(5.84),1.419(0.88),1.426(11.38),1.442(11.90),1.452(0.70),1.459(0.98),1.473(0.65),1.478(0.95),1.484(0.58),1.492(0.65),1.497(0.73),1.503(0.55),1.516(0.67),1.582(1.77),1.640(0.44),1.655(0.80),1.670(0.49),1.674(0.66),1.679(0.66),1.689(1.08),1.695(0.41),1.699(0.59),1.704(0.55),1.714(0.85),1.728(0.42),1.819(0.51),1.833(0.61),1.836(0.59),1.845(0.52),1.849(0.63),1.853(0.48),1.858(0.58),1.861(0.59),1.867(0.51),1.874(0.51),1.879(0.40),1.895(0.41),1.908(0.51),1.913(0.50),1.922(1.05),1.929(1.24),1.934(1.40),1.945(1.46),1.949(1.57),1.961(0.69),1.965(0.72),1.986(0.74),1.992(0.66),2.001(1.37),2.006(1.44),2.016(1.52),2.021(1.25),2.031(0.93),2.044(0.41),2.355(16.00),2.801(2.27),2.817(4.37),2.833(2.54),3.712(2.98),3.727(4.80),3.743(2.08),4.637(0.73),4.652(1.45),4.668(1.46),4.683(0.71),7.098(0.76),7.102(0.78),7.117(1.86),7.120(1.91),7.135(1.30),7.138(1.28),7.232(1.83),7.252(2.22),7.290(0.74),7.404(2.81),7.419(2.84),8.010(1.88),8.028(1.72),8.030(1.70),8.167(3.90),8.196(3.88),9.656(1.79)。

[4713] 实施例8

[4714] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4716] 起始于中间体16和4-氟-2-甲基苯胺。

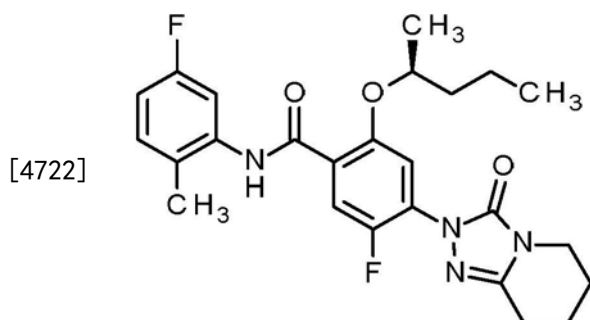
[4717] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[4718] LC-MS(方法A): $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=471[M+H]^+$

[4719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.931(4.92),0.950(12.09),0.968(5.64),1.419(0.81),1.427(11.60),1.442(11.68),1.452(0.73),1.459(0.90),1.463(0.75),1.472(0.67),1.477(0.95),1.483(0.60),1.490(0.62),1.496(0.78),1.501(0.52),1.515(0.65),1.577(5.23),1.643(0.40),1.658(0.73),1.673(0.45),1.677(0.64),1.682(0.62),1.692(1.04),1.702(0.57),1.707(0.53),1.717(0.83),1.806(0.49),1.820(0.62),1.822(0.61),1.832(0.50),1.836(0.61),1.841(0.47),1.848(0.59),1.856(0.50),1.862(0.51),1.914(0.44),1.922(1.01),1.929(1.20),1.934(1.36),1.946(1.39),1.950(1.52),1.962(0.66),1.965(0.71),1.986(0.71),1.991(0.64),2.002(1.34),2.006(1.40),2.017(1.50),2.022(1.23),2.031(0.91),2.332(16.00),2.801(2.22),2.817(4.18),2.833(2.46),3.712(2.81),3.727(4.58),3.742(2.00),4.639(0.72),4.655(1.44),4.670(1.44),4.686(0.70),6.939(2.37),6.944(1.08),6.946(1.12),6.962(1.97),6.969(1.21),6.975(1.03),7.405(2.76),7.419(2.77),7.856(1.10),7.870(1.32),7.881(1.32),7.894(1.10),8.150(3.76),8.179(3.68),9.591(1.88)。

[4720] 实施例9

[4721] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4723] 起始于中间体16和5-氟-2-甲基苯胺。

[4724] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

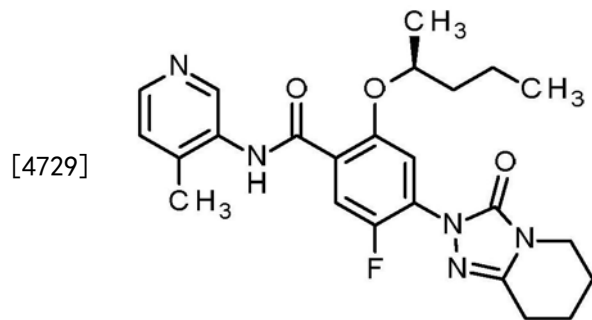
[4725] LC-MS(方法A): $R_t=1.40\text{min}$;MS(ESIneg): $m/z=469[M-H]^-$

[4726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.929(6.51),0.948(16.00),0.966(7.35),1.397(0.48),1.415(0.87),1.430(14.73),1.445(14.06),1.454(1.16),1.458(1.00),

1.467 (0.87) , 1.473 (1.17) , 1.478 (0.79) , 1.486 (0.79) , 1.492 (0.99) , 1.497 (0.66) , 1.505 (0.45) , 1.511 (0.83) , 1.530 (0.47) , 1.586 (8.72) , 1.639 (0.55) , 1.655 (0.99) , 1.664 (0.46) , 1.670 (0.59) , 1.674 (0.83) , 1.679 (0.78) , 1.689 (1.31) , 1.694 (0.50) , 1.698 (0.70) , 1.703 (0.66) , 1.714 (1.07) , 1.728 (0.49) , 1.820 (0.60) , 1.834 (0.76) , 1.836 (0.73) , 1.846 (0.64) , 1.850 (0.74) , 1.854 (0.59) , 1.862 (0.71) , 1.870 (0.61) , 1.875 (0.63) , 1.879 (0.50) , 1.884 (0.50) , 1.896 (0.51) , 1.910 (0.64) , 1.914 (0.62) , 1.922 (1.30) , 1.929 (1.54) , 1.934 (1.72) , 1.946 (1.77) , 1.950 (1.91) , 1.962 (0.83) , 1.965 (0.88) , 1.986 (0.91) , 1.993 (0.83) , 2.002 (1.69) , 2.006 (1.78) , 2.017 (1.90) , 2.022 (1.54) , 2.031 (1.13) , 2.045 (0.48) , 2.316 (15.27) , 2.801 (2.86) , 2.817 (5.28) , 2.833 (3.11) , 3.712 (3.54) , 3.727 (5.83) , 3.742 (2.50) , 4.640 (0.90) , 4.656 (1.79) , 4.671 (1.80) , 4.687 (0.87) , 6.779 (1.00) , 6.786 (1.08) , 6.799 (1.92) , 6.806 (2.07) , 6.820 (1.12) , 6.826 (1.17) , 7.134 (1.45) , 7.152 (1.58) , 7.155 (1.47) , 7.171 (1.27) , 7.422 (3.43) , 7.437 (3.47) , 7.996 (1.87) , 8.003 (1.86) , 8.024 (1.89) , 8.031 (1.84) , 8.149 (4.55) , 8.178 (4.52) , 9.690 (2.14) 。

[4727] 实施例10

[4728] 5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4730] 起始于中间体16和4-甲基吡啶-3-胺。

[4731] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

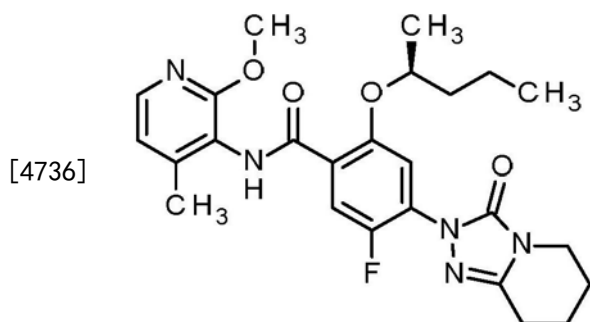
[4732] LC-MS(方法A): $R_t=0.92$ min;MS(ESIpos): $m/z=454$ [M+H]⁺

[4733] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.940(4.74) , 0.958(11.64) , 0.977(5.45) , 1.261(0.41) , 1.430(0.69) , 1.444(10.59) , 1.459(10.71) , 1.470(1.00) , 1.484(0.68) , 1.489(0.97) , 1.494(0.62) , 1.503(0.67) , 1.508(0.80) , 1.513(0.58) , 1.522(0.42) , 1.527(0.72) , 1.546(0.48) , 1.560(0.43) , 1.605(1.27) , 1.660(0.55) , 1.675(0.79) , 1.684(0.42) , 1.689(0.50) , 1.694(0.69) , 1.699(0.64) , 1.709(1.05) , 1.714(0.43) , 1.719(0.58) , 1.723(0.55) , 1.734(0.85) , 1.813(0.48) , 1.827(0.63) , 1.839(0.50) , 1.843(0.61) , 1.847(0.45) , 1.854(0.59) , 1.862(0.50) , 1.868(0.49) , 1.917(0.49) , 1.925(1.05) , 1.933(1.22) , 1.937(1.39) , 1.948(1.39) , 1.952(1.50) , 1.964(0.69) , 1.969(0.73) , 1.990(0.75) , 1.996(0.69) , 2.005(1.36) , 2.009(1.42) , 2.020(1.50) , 2.025(1.23) , 2.034(0.91) , 2.048(0.40) , 2.352(16.00) , 2.805(2.18) , 2.820(4.09) , 2.837(2.36) , 3.714(2.77) , 3.729(4.41) , 3.744(1.94) , 4.659(0.69) , 4.674(1.38) , 4.690(1.36) , 4.705(0.68) , 7.185(2.04) , 7.197(2.07) , 7.437(2.63) , 7.451(2.61) , 8.158

(3.51), 8.187 (3.38), 8.350 (2.62), 8.362 (2.53), 9.056 (4.07), 9.699 (1.94)。

[4734] 实施例11

[4735] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4737] 起始于中间体16和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

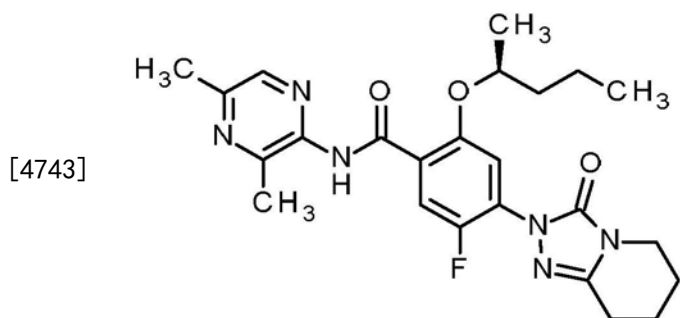
[4738] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[4739] LC-MS(方法A): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=484[M+H]^+$

[4740] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.946(2.63),0.964(6.58),0.983(2.99),1.438(5.62),1.453(5.79),1.477(0.40),1.495(0.44),1.601(1.14),1.720(0.54),1.745(0.43),1.916(0.46),1.920(0.54),1.930(0.75),1.944(0.72),1.948(0.78),1.999(0.67),2.004(0.72),2.015(0.75),2.020(0.62),2.029(0.46),2.284(9.26),2.800(1.13),2.816(2.12),2.832(1.25),3.711(1.45),3.726(2.32),3.741(1.02),3.970(16.00),4.664(0.73),4.679(0.72),6.829(1.38),6.842(1.43),7.391(1.43),7.405(1.44),7.938(1.92),7.951(1.85),8.116(1.95),8.146(1.95),9.681(1.15)。

[4741] 实施例12

[4742] N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4744] 起始于中间体16和3,5-二甲基吡嗪-2-胺。

[4745] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

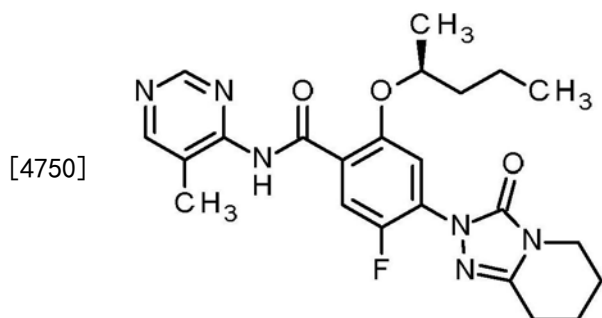
[4746] LC-MS(方法A): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=469[M+H]^+$

[4747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.939(4.46),0.957(10.95),0.976(5.06),1.454(9.68),1.470(10.05),1.483(0.51),1.493(0.84),1.508(0.70),1.511(0.66),1.517(0.51),1.525(0.64),1.531(0.64),1.535(0.53),1.544(0.44),1.549(0.74),1.554(0.44),1.582(2.57),1.696(0.64),1.712(0.40),1.716(0.57),1.721(0.54),1.731(0.90),1.741(0.52),1.746(0.48),1.756(0.76),1.842(0.45),1.856(0.56),1.867

(0.46), 1.872 (0.54), 1.876 (0.41), 1.883 (0.52), 1.892 (0.44), 1.897 (0.47), 1.902 (0.43), 1.906 (0.62), 1.918 (0.80), 1.922 (0.95), 1.932 (1.30), 1.946 (1.26), 1.950 (1.33), 1.962 (0.60), 1.965 (0.62), 1.987 (0.65), 1.993 (0.60), 2.002 (1.20), 2.007 (1.25), 2.017 (1.33), 2.023 (1.07), 2.031 (0.79), 2.557 (14.74), 2.562 (16.00), 2.801 (1.88), 2.817 (3.63), 2.833 (2.09), 3.712 (2.44), 3.727 (3.93), 3.742 (1.71), 4.639 (0.63), 4.655 (1.26), 4.670 (1.24), 4.686 (0.61), 7.412 (2.47), 7.427 (2.45), 8.131 (3.31), 8.161 (3.30), 8.174 (3.72), 10.076 (1.90)。

[4748] 实施例13

[4749] 5-氟-N-(5-甲基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4751] 起始于中间体16和5-甲基嘧啶-4-胺。

[4752] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

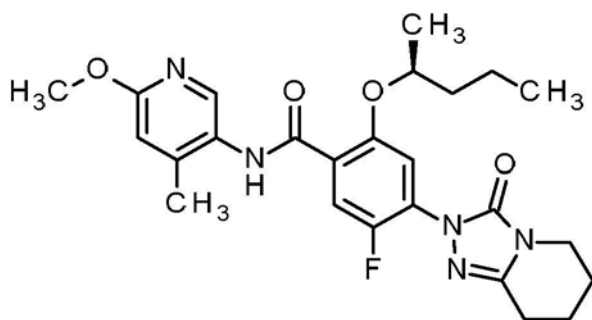
[4753] LC-MS(方法A): $R_t=1.07\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=455[M+H]^+$

[4754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.950(4.72),0.968(11.18),0.986(5.34),1.464(11.05),1.480(11.04),1.490(0.63),1.498(0.95),1.513(0.68),1.516(0.91),1.523(0.59),1.531(0.68),1.537(0.72),1.542(0.59),1.550(0.45),1.556(0.76),1.570(0.56),1.575(0.75),1.594(1.86),1.694(0.41),1.708(0.72),1.723(0.46),1.728(0.62),1.733(0.61),1.743(0.99),1.747(0.40),1.753(0.58),1.758(0.54),1.768(0.82),1.866(0.48),1.880(0.63),1.891(0.53),1.896(0.64),1.900(0.54),1.908(0.95),1.915(0.98),1.922(1.43),1.931(1.65),1.936(1.55),1.947(1.51),1.951(1.59),1.955(1.24),1.963(0.70),1.967(0.74),1.988(0.78),2.003(1.43),2.008(1.47),2.018(1.56),2.023(1.25),2.032(0.93),2.047(0.40),2.318(16.00),2.802(2.17),2.818(4.14),2.834(2.35),2.877(0.64),3.101(0.58),3.712(2.81),3.727(4.44),3.742(1.95),4.648(0.71),4.663(1.42),4.679(1.41),4.694(0.70),7.437(2.73),7.452(2.73),8.114(3.58),8.143(3.55),8.560(3.85),8.929(4.40),10.249(2.13)。

[4755] 实施例14

[4756] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4757]



[4758] 起始于中间体16和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

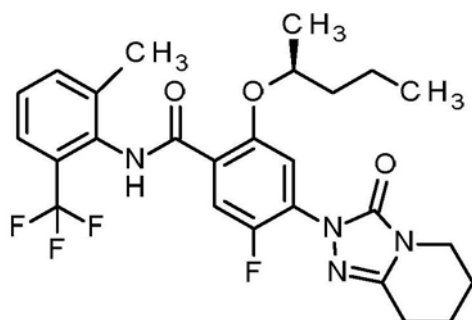
[4759] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[4760] LC-MS(方法A): $R_t=1.24$ min;MS(ESIpos): $m/z=484$ [M+H]⁺

[4761] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.934(2.43),0.952(6.05),0.970(2.77),1.428(5.60),1.443(5.62),1.463(0.45),1.481(0.42),1.697(0.53),1.722(0.43),1.920(0.49),1.927(0.58),1.933(0.65),1.943(0.67),1.948(0.72),2.000(0.64),2.005(0.68),2.015(0.72),2.020(0.59),2.029(0.44),2.281(7.18),2.800(1.03),2.815(2.00),2.832(1.16),3.709(1.33),3.725(2.13),3.739(0.96),3.939(16.00),4.651(0.69),4.667(0.70),6.661(2.10),7.407(1.34),7.421(1.33),8.137(1.86),8.167(1.77),8.422(2.61),9.506(1.09)。

[4762] 实施例15

[4763] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4764]



[4765] 起始于中间体16和2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺。

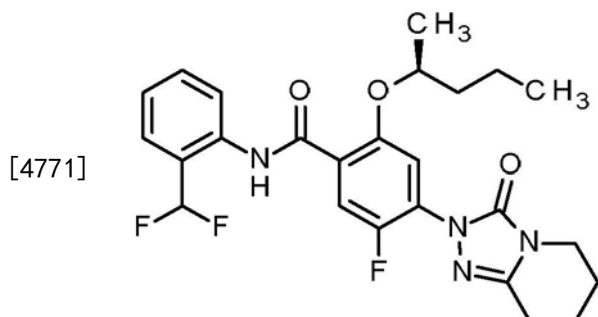
[4766] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。[4767] LC-MS(方法A): $R_t=1.41$ min;MS(ESIpos): $m/z=521$ [M+H]⁺

[4768] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.915(1.53),0.932(2.74),0.950(1.66),1.411(3.45),1.425(3.35),1.454(0.92),1.570(9.08),1.615(0.46),1.631(0.81),1.646(0.51),1.650(0.74),1.655(0.65),1.665(1.14),1.670(0.48),1.674(0.62),1.680(0.58),1.689(0.91),1.705(0.42),1.796(0.47),1.819(0.52),1.829(0.48),1.908(0.47),1.915(0.61),1.923(1.32),1.931(1.57),1.936(1.76),1.947(1.79),1.951(1.92),1.963(0.84),1.966(0.88),1.988(0.94),1.993(0.86),2.002(1.72),2.007(1.81),2.018(1.88),2.023(1.53),2.032(1.13),2.045(0.48),2.321(16.00),2.804(2.80),2.820(5.25),2.836(3.03),3.715(3.64),3.731(5.74),3.746(2.48),4.656(0.81),4.672(1.63),4.687(1.62),4.702(0.79),7.322(1.03),7.341(2.38),7.361

(1.47), 7.401 (3.23), 7.416 (3.19), 7.506 (2.05), 7.525 (1.64), 7.552 (2.05), 7.571 (1.71), 8.152 (3.39), 8.181 (3.40), 9.766 (0.50)。

[4769] 实施例16

[4770] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4772] 起始于中间体16和2-(二氟甲基)苯胺。

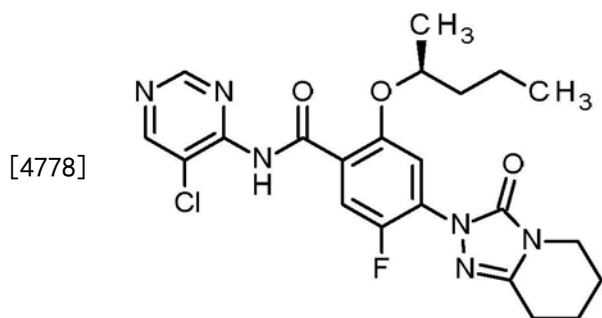
[4773] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[4774] LC-MS(方法A): $R_t = 1.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 489 [M+H]^+$

[4775] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.908 (6.25), 0.926 (15.09), 0.945 (7.37), 1.225 (0.41), 1.259 (0.70), 1.364 (0.46), 1.382 (0.80), 1.389 (0.59), 1.397 (0.77), 1.400 (0.83), 1.407 (1.25), 1.417 (12.87), 1.433 (12.64), 1.441 (1.71), 1.448 (0.86), 1.456 (0.90), 1.462 (0.95), 1.467 (0.71), 1.475 (0.53), 1.481 (0.87), 1.495 (0.42), 1.499 (0.48), 1.600 (16.00), 1.621 (1.11), 1.631 (0.54), 1.637 (0.64), 1.640 (0.80), 1.646 (0.79), 1.655 (1.18), 1.660 (0.54), 1.666 (0.67), 1.670 (0.64), 1.680 (0.92), 1.695 (0.44), 1.825 (0.54), 1.840 (0.72), 1.850 (0.62), 1.854 (0.73), 1.859 (0.62), 1.866 (0.72), 1.873 (0.66), 1.880 (0.63), 1.884 (0.52), 1.889 (0.50), 1.900 (0.61), 1.906 (0.57), 1.914 (0.95), 1.922 (1.46), 1.929 (1.73), 1.934 (1.94), 1.945 (1.97), 1.949 (2.11), 1.961 (0.96), 1.965 (1.00), 1.986 (1.02), 1.992 (0.95), 2.000 (1.90), 2.006 (2.01), 2.016 (2.10), 2.021 (1.73), 2.030 (1.28), 2.044 (0.54), 2.802 (3.02), 2.817 (5.72), 2.834 (3.25), 3.713 (3.70), 3.728 (6.16), 3.743 (2.70), 4.613 (0.79), 4.628 (1.58), 4.644 (1.59), 4.659 (0.79), 6.615 (1.84), 6.753 (3.62), 6.892 (1.75), 7.286 (1.13), 7.305 (2.40), 7.324 (1.44), 7.404 (3.60), 7.419 (3.60), 7.528 (1.21), 7.547 (2.08), 7.556 (2.52), 7.567 (1.24), 7.575 (2.03), 7.975 (2.34), 7.996 (2.11), 8.130 (4.67), 8.159 (4.69), 9.954 (2.50)。

[4776] 实施例17

[4777] N-(5-氯嘧啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4779] 起始于中间体16和5-氯吡啶-4-胺。

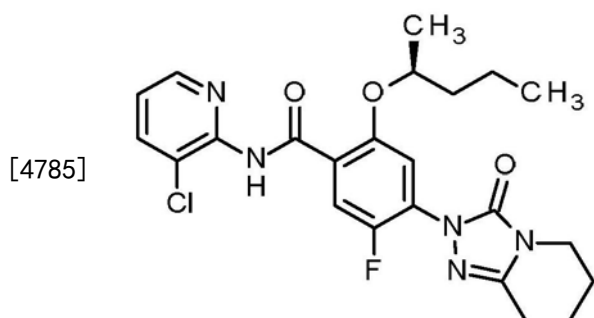
[4780] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

[4781] LC-MS(方法A): $R_t=1.14$ min;MS(ESIpos): $m/z=475$ [M+H]⁺

[4782] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.931(3.70),0.950(8.84),0.969(4.20),1.261(0.51),1.416(0.51),1.432(0.46),1.435(0.50),1.442(0.72),1.450(0.56),1.461(9.31),1.476(9.27),1.486(0.55),1.494(0.63),1.500(0.56),1.505(0.45),1.518(0.53),1.575(16.00),1.582(8.92),1.679(0.62),1.699(0.50),1.704(0.52),1.714(0.80),1.724(0.45),1.728(0.42),1.739(0.65),1.908(0.71),1.917(0.77),1.925(1.18),1.934(1.46),1.939(1.37),1.948(1.54),1.952(1.54),1.956(1.12),1.964(0.81),1.968(0.88),1.982(0.45),1.989(0.63),2.003(1.14),2.009(1.17),2.019(1.28),2.024(1.00),2.033(0.74),2.803(1.76),2.819(3.30),2.835(1.90),3.712(2.19),3.727(3.61),3.742(1.55),4.662(0.55),4.678(1.04),4.693(1.04),4.709(0.53),7.473(2.15),7.488(2.14),8.140(2.85),8.169(2.83),8.669(7.42),9.008(5.44),10.680(1.64)。

[4783] 实施例18

[4784] N-(3-氯吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4786] 起始于中间体16和3-氯吡啶-2-胺。

[4787] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

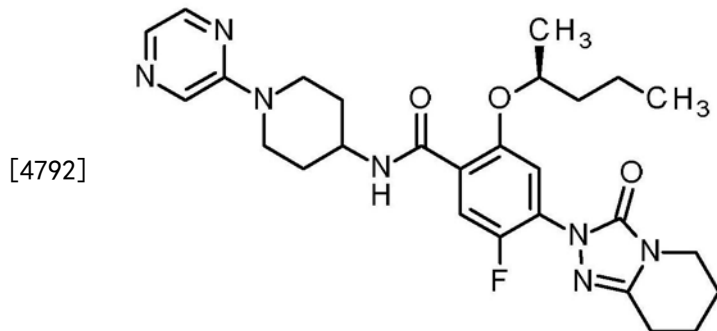
[4788] LC-MS(方法A): $R_t=1.20$ min;MS(ESIpos): $m/z=474$ [M+H]⁺

[4789] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.920(6.70),0.939(16.00),0.957(7.63),1.257(0.54),1.399(0.56),1.410(0.43),1.417(0.94),1.425(0.76),1.432(1.07),1.443(15.74),1.459(15.85),1.467(1.16),1.476(0.99),1.481(0.99),1.486(0.80),1.493(0.91),1.500(0.89),1.506(0.95),1.511(0.81),1.519(0.56),1.525(0.94),1.539(0.47),1.544(0.54),1.655(0.65),1.670(1.14),1.681(0.61),1.685(0.74),1.690

(0.94), 1.695 (0.99), 1.704 (1.46), 1.710 (0.68), 1.715 (0.87), 1.719 (0.85), 1.730 (1.19), 1.744 (0.59), 1.879 (0.75), 1.893 (0.93), 1.896 (1.01), 1.905 (1.19), 1.909 (1.63), 1.918 (2.34), 1.930 (2.86), 1.935 (2.42), 1.941 (2.61), 1.944 (2.88), 1.956 (1.62), 1.961 (1.28), 1.969 (0.81), 1.982 (1.18), 1.988 (1.11), 1.997 (2.14), 2.002 (2.24), 2.013 (2.35), 2.017 (1.96), 2.026 (1.46), 2.040 (0.66), 2.797 (3.07), 2.814 (5.99), 2.829 (3.43), 3.709 (3.89), 3.725 (6.43), 3.740 (2.86), 4.643 (1.00), 4.659 (1.94), 4.674 (1.91), 4.690 (0.98), 7.095 (3.31), 7.106 (3.37), 7.114 (3.66), 7.126 (3.66), 7.406 (3.92), 7.421 (3.90), 7.760 (3.83), 7.765 (3.65), 7.780 (3.51), 7.784 (3.68), 8.181 (4.98), 8.210 (5.09), 8.481 (3.09), 8.486 (3.25), 8.493 (3.20), 8.498 (2.97), 10.484 (3.08)。

[4790] 实施例19

[4791] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-(2S)-戊-2-基氧基]-N-[1-(吡嗪-2-基)哌啶-4-基]苯甲酰胺



[4793] 起始于中间体16和1-(吡嗪-2-基)哌啶-4-胺。

[4794] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

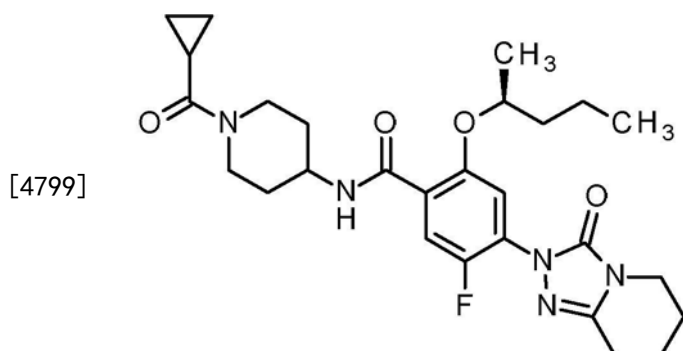
[4795] LC-MS(方法B): $R_t=1.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=524[M+H]^+$

[4796] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.894 (6.91), 0.913 (16.00), 0.931 (7.84), 1.357 (15.59), 1.372 (15.66), 1.384 (0.86), 1.393 (0.92), 1.395 (0.93), 1.403 (1.21), 1.410 (0.79), 1.421 (1.25), 1.430 (0.56), 1.438 (1.28), 1.443 (0.88), 1.449 (0.83), 1.457 (1.01), 1.463 (1.05), 1.467 (0.82), 1.482 (1.24), 1.495 (1.09), 1.501 (1.03), 1.521 (1.82), 1.528 (1.51), 1.552 (1.84), 1.572 (0.67), 1.580 (0.82), 1.590 (1.02), 1.604 (0.96), 1.614 (0.58), 1.618 (0.75), 1.625 (1.20), 1.628 (1.01), 1.639 (2.21), 1.650 (4.72), 1.663 (1.77), 1.678 (0.75), 1.698 (0.86), 1.712 (1.09), 1.724 (0.89), 1.729 (1.03), 1.733 (0.75), 1.740 (1.01), 1.749 (0.73), 1.754 (0.82), 1.758 (0.59), 1.763 (0.53), 1.774 (0.53), 1.891 (0.61), 1.906 (1.73), 1.918 (2.34), 1.930 (2.36), 1.934 (2.50), 1.950 (1.20), 1.971 (1.24), 1.986 (2.30), 1.990 (2.40), 2.001 (2.53), 2.006 (2.08), 2.014 (1.77), 2.029 (0.67), 2.179 (1.65), 2.187 (1.64), 2.202 (1.54), 2.211 (1.49), 2.782 (3.36), 2.798 (6.55), 2.814 (3.65), 3.142 (1.66), 3.149 (1.87), 3.170 (2.09), 3.176 (3.46), 3.182 (2.07), 3.204 (1.93), 3.211 (1.61), 3.692 (4.15), 3.707 (6.96), 3.722 (3.05), 4.236 (0.56), 4.261 (3.66), 4.271 (2.25), 4.281 (2.15), 4.293 (2.97), 4.531 (1.11), 4.546 (2.07), 4.561 (2.04), 4.576 (1.06), 7.288 (4.32), 7.302 (4.24), 7.844 (5.22), 7.851 (5.51), 8.058 (5.55), 8.068 (3.56), 8.072 (4.06), 8.074

(3.78), 8.079 (3.56), 8.088 (5.35), 8.184 (2.24), 8.195 (6.10), 8.198 (6.16)。

[4797] 实施例20

[4798] N-[1-(环丙基羰基)哌啶-4-基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4800] 起始于中间体16和(4-氨基哌啶-1-基)(环丙基)甲酮。

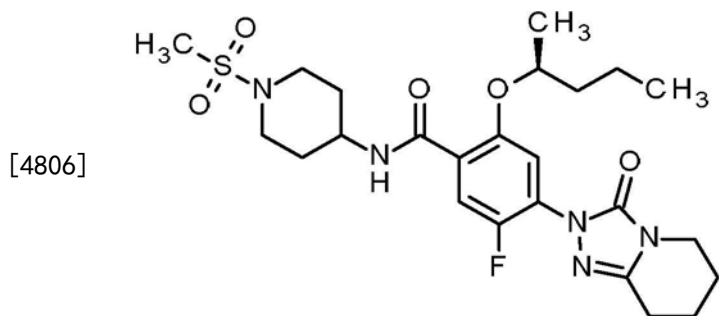
[4801] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[4802] LC-MS (方法B): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 514$ [M+H]⁺

[4803] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.739 (2.24), 0.749 (8.60), 0.757 (9.81), 0.770 (8.61), 0.777 (10.19), 0.786 (2.76), 0.921 (6.84), 0.939 (13.91), 0.958 (10.83), 0.967 (11.75), 0.974 (9.50), 0.979 (11.09), 0.986 (8.74), 0.996 (2.88), 1.353 (11.57), 1.367 (12.46), 1.402 (4.89), 1.423 (5.15), 1.461 (3.04), 1.498 (0.88), 1.516 (0.48), 1.592 (0.85), 1.607 (1.46), 1.627 (1.89), 1.641 (2.60), 1.651 (1.80), 1.655 (1.67), 1.665 (2.00), 1.680 (0.97), 1.700 (1.40), 1.715 (2.14), 1.726 (1.82), 1.730 (2.06), 1.740 (3.55), 1.752 (4.51), 1.760 (4.46), 1.763 (3.17), 1.771 (6.46), 1.780 (2.57), 1.783 (3.26), 1.792 (3.20), 1.803 (1.33), 1.865 (9.27), 1.873 (2.21), 1.882 (2.04), 1.890 (4.00), 1.897 (4.77), 1.902 (5.26), 1.914 (5.46), 1.918 (5.68), 1.930 (2.67), 1.934 (2.75), 1.955 (2.83), 1.961 (2.75), 1.970 (5.28), 1.975 (5.53), 1.985 (5.99), 1.990 (5.16), 1.997 (4.69), 2.005 (2.88), 2.013 (2.73), 2.203 (1.47), 2.764 (7.72), 2.780 (14.85), 2.796 (8.44), 2.866 (0.99), 2.895 (1.68), 2.924 (1.02), 3.283 (1.01), 3.312 (1.67), 3.342 (0.98), 3.675 (9.57), 3.690 (16.00), 3.704 (6.90), 4.153 (1.54), 4.167 (1.65), 4.178 (2.27), 4.188 (2.49), 4.195 (2.83), 4.205 (2.81), 4.214 (2.18), 4.223 (2.36), 4.232 (1.77), 4.250 (0.95), 4.260 (0.48), 4.487 (1.54), 4.510 (1.86), 4.525 (3.68), 4.540 (5.10), 4.556 (4.74), 4.571 (2.42), 4.586 (0.53), 7.288 (9.79), 8.027 (11.72), 8.056 (11.80), 8.157 (4.23), 8.176 (4.12)。

[4804] 实施例21

[4805] 5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4807] 起始于中间体16和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺。

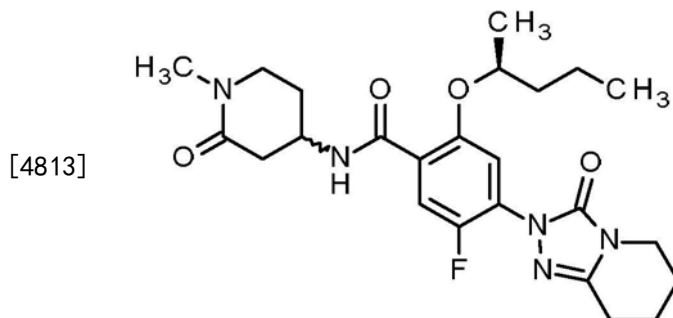
[4808] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[4809] LC-MS(方法A): $R_t=1.07$ min;MS(ESIpos): $m/z=524$ [M+H]⁺

[4810] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.955(2.98),0.973(7.37),0.991(3.43),1.378(6.54),1.393(6.64),1.407(0.42),1.433(0.51),1.448(0.49),1.450(0.53),1.466(0.61),1.485(0.46),1.490(0.44),1.509(0.44),1.600(1.54),1.618(0.94),1.624(1.00),1.639(0.55),1.649(0.47),1.653(0.49),1.659(0.66),1.673(0.67),1.683(0.41),1.697(0.53),1.743(0.46),1.759(0.42),1.770(0.41),1.910(0.68),1.922(0.91),1.934(0.93),1.937(0.99),1.949(0.46),1.953(0.47),1.975(0.49),1.989(0.89),1.994(0.95),2.005(0.99),2.010(0.81),2.017(0.64),2.179(0.63),2.189(0.64),2.785(1.37),2.801(2.70),2.820(16.00),2.835(0.78),2.841(0.81),2.866(1.36),2.871(1.29),2.895(0.79),2.901(0.66),3.696(1.69),3.711(2.82),3.726(1.24),3.817(1.00),3.847(0.93),4.100(0.43),4.119(0.43),4.552(0.44),4.567(0.85),4.582(0.85),4.597(0.43),7.299(1.76),7.314(1.72),8.034(2.31),8.064(2.24),8.190(0.77),8.209(0.76)。

[4811] 实施例22

[4812] 5-氟-N-(1-甲基-2-氧代哌啶-(4R,S)-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,非对映异构体的混合物



[4814] 起始于中间体16和外消旋-4-氨基-1-甲基哌啶-2-酮。

[4815] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[4816] LC-MS(方法A): $R_t=0.97$ min;MS(ESIpos): $m/z=474$ [M+H]⁺

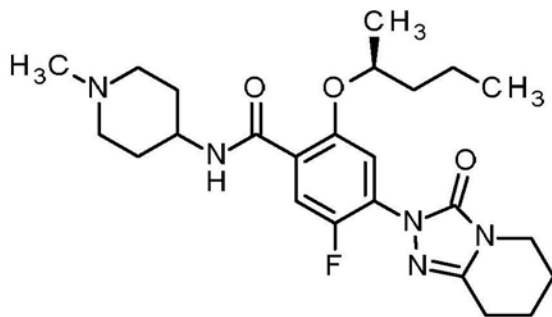
[4817] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.941(1.17),0.952(1.22),0.959(2.87),0.970(2.72),0.977(1.37),0.989(1.22),1.279(16.00),1.350(2.40),1.365(4.96),1.381(2.72),1.621(1.15),1.635(0.69),1.640(0.47),1.645(0.41),1.901(0.44),1.909(0.70),1.922(0.96),1.933(0.88),1.936(0.88),1.941(0.69),1.954(0.45),1.988

(0.66), 1.993 (0.68), 2.004 (0.72), 2.009 (0.58), 2.018 (0.42), 2.300 (0.45), 2.320 (0.41), 2.342 (0.48), 2.363 (0.48), 2.784 (1.03), 2.800 (2.04), 2.816 (1.52), 2.990 (7.27), 3.362 (0.42), 3.378 (0.78), 3.385 (0.42), 3.392 (0.44), 3.397 (0.44), 3.694 (1.26), 3.709 (2.09), 3.725 (0.90), 4.570 (0.43), 4.582 (0.41), 7.304 (1.27), 7.319 (1.24), 8.042 (1.74), 8.071 (1.70), 8.239 (0.55), 8.256 (0.53)。

[4818] 实施例23

[4819] 5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4820]



[4821] 起始于中间体16和1-甲基哌啶-4-胺。

[4822] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

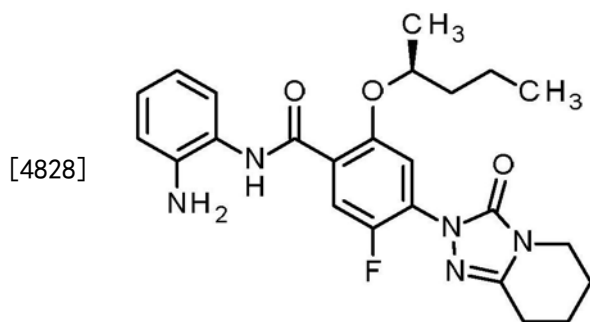
[4823] LC-MS(方法B): $R_t = 1.11$ min;MS(ESIpos): $m/z = 460$ [M+H]⁺

[4824] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.919(4.45),0.937(10.63),0.955(5.06),1.344(9.61),1.359(9.80),1.378(0.64),1.385(0.48),1.393(0.54),1.396(0.55),1.403(0.72),1.411(0.52),1.419(0.61),1.421(0.73),1.427(0.48),1.436(0.59),1.440(0.67),1.446(0.53),1.452(0.54),1.459(0.60),1.465(0.65),1.470(0.51),1.484(0.66),1.503(0.64),1.516(0.55),1.538(1.01),1.564(1.07),1.590(0.80),1.604(0.81),1.618(0.46),1.624(0.67),1.628(0.54),1.639(0.96),1.649(0.59),1.652(0.56),1.662(0.75),1.721(0.48),1.735(0.63),1.737(0.61),1.747(0.53),1.751(0.62),1.755(0.48),1.761(0.58),1.762(0.58),1.769(0.45),1.772(0.47),1.776(0.49),1.878(0.52),1.887(1.10),1.894(1.33),1.899(1.48),1.910(1.51),1.914(1.58),1.926(0.75),1.930(0.78),1.951(0.81),1.958(0.79),1.966(1.50),1.971(1.55),1.982(1.65),1.987(1.37),1.995(1.08),2.010(0.77),2.031(1.40),2.041(1.27),2.052(1.16),2.063(1.19),2.131(0.68),2.162(1.17),2.189(0.67),2.298(16.00),2.761(2.44),2.777(4.83),2.793(3.09),3.672(2.59),3.688(4.25),3.703(1.92),3.977(0.48),3.986(0.46),3.995(0.48),4.520(0.68),4.535(1.29),4.551(1.27),4.566(0.65),7.261(2.67),8.031(3.34),8.061(3.30),8.121(1.02),8.141(1.00)。

[4825] 实施例24-27根据上述一般方法类似地制备。

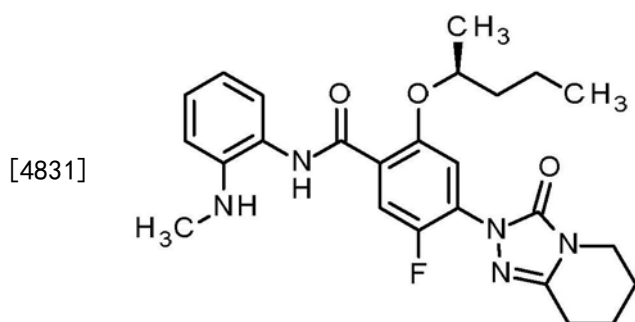
[4826] 实施例24

[4827] N-(2-氨基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



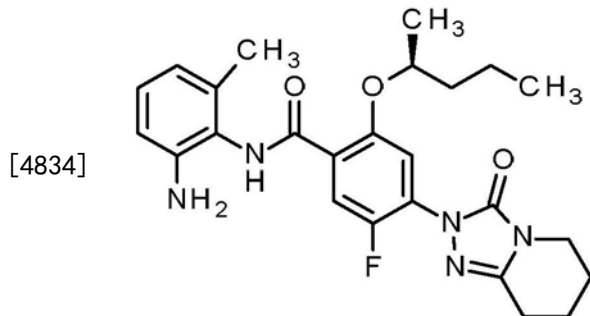
[4829] 实施例25

[4830] 5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4832] 实施例26

[4833] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



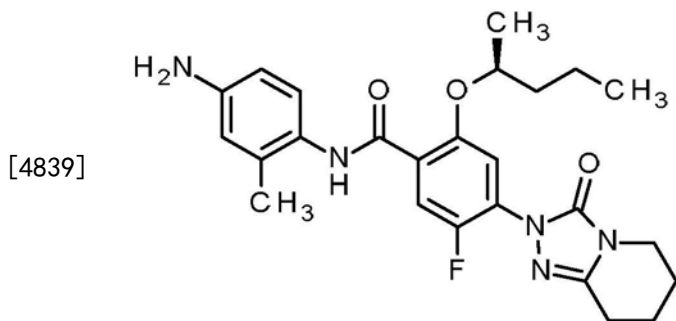
[4835] MS (ESIpos) : $m/z = 468.3 [M+H]^+$

[4836] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : -0.149 (0.42) , -0.008 (4.72) , 0.008 (3.65) , 0.146 (0.42) , 0.863 (4.75) , 0.882 (11.10) , 0.900 (5.34) , 1.275 (9.68) , 1.290 (9.59) , 1.323 (0.45) , 1.341 (0.71) , 1.356 (0.71) , 1.366 (0.89) , 1.374 (0.68) , 1.384 (0.89) , 1.403 (0.83) , 1.415 (0.71) , 1.423 (0.74) , 1.428 (0.80) , 1.447 (0.80) , 1.527 (0.42) , 1.541 (0.68) , 1.561 (0.74) , 1.575 (1.04) , 1.585 (0.71) , 1.599 (0.77) , 1.655 (0.53) , 1.670 (0.74) , 1.685 (0.77) , 1.695 (0.71) , 1.710 (0.62) , 1.730 (0.42) , 1.794 (1.42) , 1.806 (2.02) , 1.821 (2.08) , 1.833 (1.04) , 1.888 (2.08) , 1.898 (2.14) , 1.912 (1.31) , 2.146 (16.00) , 2.368 (1.10) , 2.525 (2.49) , 2.671 (0.45) , 2.691 (2.32) , 2.706 (4.63) , 2.723 (2.43) , 3.557 (2.70) , 3.572 (4.78) , 3.587 (2.20) , 4.560 (0.77) , 4.575 (1.45) , 4.590 (1.45) , 4.605 (0.74) , 4.874 (1.37) , 6.458 (2.05) , 6.476 (2.20) , 6.583 (2.05) , 6.601 (2.35) , 6.886 (1.96) , 6.906 (3.06) , 6.925 (1.57) , 7.301 (3.00) , 7.316 (2.91) , 7.641

(3.62), 7.667 (3.56), 9.262 (4.36)。

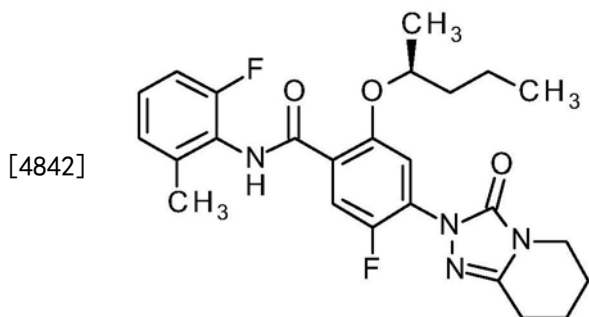
[4837] 实施例27

[4838] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4840] 实施例28

[4841] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4843] 实施例28如实施例1所述制备,起始于5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体16)和2-氟-6-甲基苯胺。

[4844] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

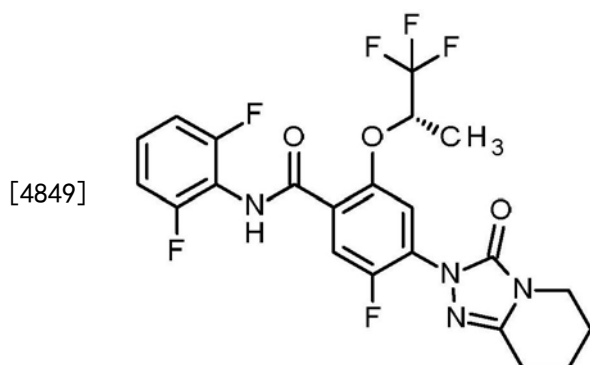
[4845] LC-MS(方法A): $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=471.3[M+H]^+$

[4846] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.936(5.02),0.954(12.41),0.972(5.77),1.430(11.33),1.445(11.53),1.458(0.59),1.466(0.57),1.469(0.63),1.477(0.49),1.484(0.61),1.491(0.54),1.496(0.48),1.503(0.61),1.510(0.57),1.516(0.61),1.522(0.49),1.535(0.64),1.582(4.28),1.655(0.40),1.670(0.72),1.684(0.44),1.689(0.63),1.695(0.58),1.704(1.04),1.715(0.57),1.719(0.54),1.729(0.83),1.811(0.48),1.825(0.61),1.837(0.52),1.841(0.61),1.846(0.44),1.853(0.58),1.860(0.46),1.867(0.49),1.902(0.44),1.912(0.44),1.921(1.01),1.928(1.20),1.933(1.35),1.945(1.39),1.948(1.50),1.960(0.66),1.964(0.69),1.985(0.71),1.991(0.63),2.000(1.32),2.005(1.39),2.015(1.48),2.020(1.21),2.029(0.90),2.326(16.00),2.801(2.19),2.817(4.23),2.833(2.45),3.711(2.82),3.727(4.62),3.741(2.00),4.641(0.70),4.656(1.38),4.671(1.36),4.687(0.68),6.986(0.71),7.006(1.53),7.031(0.92),7.060(1.26),7.080(1.83),7.151(1.05),7.164(1.09),7.171(1.44),7.185(1.42),7.190(0.67),7.204(0.62),7.399(2.84),7.414(2.80),8.131

(3.86), 8.160 (3.73), 9.562 (2.06)。

[4847] 实施例29

[4848] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4850] 向5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体17) (80.0mg, 205 μ mol) 和催化性的N,N-二甲基甲酰胺(3滴)于无水二氯甲烷(1.5ml)的0 $^{\circ}$ C的搅拌的溶液加入草酰氯(21 μ l, 250 μ mol)。所得反应混合物温热至室温,搅拌90分钟并减压浓缩。然后将粗制酰氯于二氯甲烷(1.0ml)的溶液滴加至2,6-二氟苯胺(29mg, 226 μ mol)和三乙胺(32 μ l, 230 μ mol)于无水二氯甲烷(2.0ml)中的0 $^{\circ}$ C的搅拌的溶液。加入完成后,混合物温热至室温,搅拌2小时并减压浓缩。残余物溶于DMSO,通过聚四氟乙烯过滤器过滤,然后经反相色谱纯化(乙腈,0.1%甲酸水溶液),得到酰胺,为白色固体(88mg, 86%)。

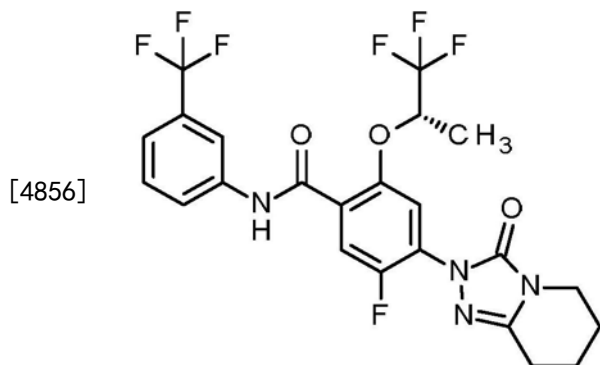
[4851] LC-MS(方法A): $R_t=1.19$ min;MS(ESI $^{-}$): $m/z=499$ [M-H] $^{-}$

[4852] 1 H-NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.035 (0.67), 1.052 (1.37), 1.070 (0.72), 1.428 (16.00), 1.444 (15.78), 1.512 (0.72), 1.795 (3.93), 1.807 (5.48), 1.818 (5.46), 1.822 (5.57), 1.835 (2.76), 1.875 (2.76), 1.890 (5.66), 1.900 (5.84), 1.905 (4.85), 1.914 (3.60), 1.929 (1.37), 2.331 (0.92), 2.518 (5.21), 2.522 (3.46), 2.673 (1.15), 2.678 (0.76), 2.696 (6.07), 2.712 (11.84), 2.729 (6.22), 3.561 (7.12), 3.577 (12.72), 3.591 (5.80), 5.272 (1.15), 5.287 (2.63), 5.304 (3.39), 5.319 (2.47), 5.335 (1.03), 7.187 (4.79), 7.208 (9.78), 7.228 (6.02), 7.367 (1.03), 7.382 (2.36), 7.403 (3.28), 7.424 (1.73), 7.440 (0.72), 7.541 (5.75), 7.560 (8.40), 7.585 (6.27), 9.985 (10.67)。

[4853] 实施例30-112如实施例29所述制备,起始于5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体17)和相应的胺,如示出的那样。将产物通过快速色谱纯化,或如果明确提及,通过制备性HPLC纯化。实施例52通过脱保护氮杂环丁烷的氮从实施例51制备,如下文所述。

[4854] 实施例30

[4855] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



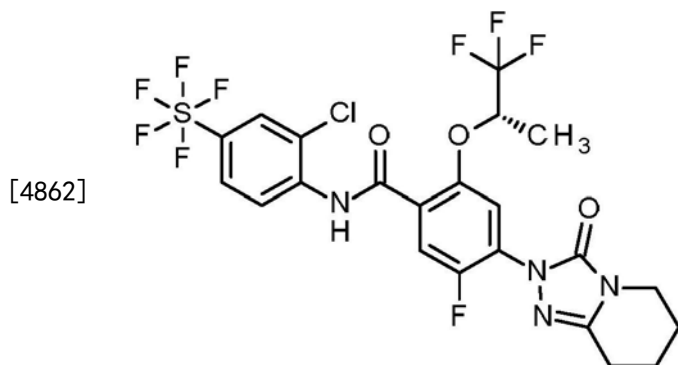
[4857] 起始于中间体17和3-(三氟甲基)苯胺。

[4858] MS (ESIpos) : $m/z = 533 (M+H)^+$

[4859] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.851 (0.68), 1.172 (0.55), 1.233 (2.37), 1.404 (16.00), 1.420 (15.81), 1.796 (3.05), 1.808 (4.25), 1.823 (4.35), 1.835 (2.17), 1.890 (4.32), 1.901 (4.51), 1.929 (1.17), 1.987 (1.33), 2.006 (0.52), 2.322 (1.49), 2.326 (1.98), 2.331 (1.36), 2.522 (5.42), 2.537 (1.56), 2.664 (1.62), 2.669 (2.08), 2.673 (1.53), 2.697 (5.03), 2.713 (9.83), 2.730 (5.32), 3.562 (5.87), 3.577 (10.45), 3.592 (4.64), 5.246 (1.10), 5.262 (2.66), 5.278 (3.47), 5.294 (2.50), 5.309 (1.04), 7.464 (3.44), 7.483 (4.51), 7.527 (6.46), 7.542 (6.39), 7.587 (2.89), 7.607 (5.13), 7.626 (2.56), 7.652 (8.63), 7.678 (8.37), 7.835 (3.83), 7.856 (3.18), 8.173 (6.78), 10.616 (10.19)。

[4860] 实施例31

[4861] N-[2-氯-4-(五氟- λ^6 -硫基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4863] 起始于中间体17和2-氯-4-(五氟- λ^6 -硫基)苯胺。

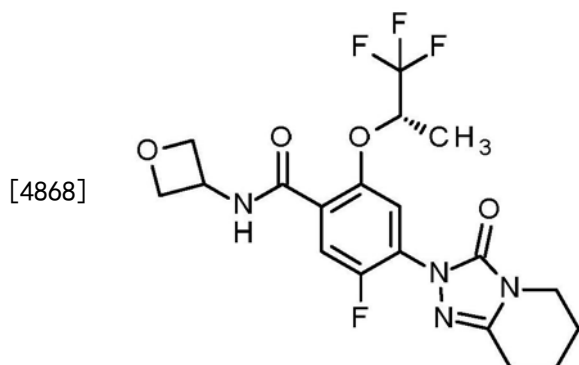
[4864] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.54\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 625 [M+H]^+$

[4865] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm] : 1.421 (0.43), 1.623 (5.93), 1.656 (16.00), 1.673 (15.82), 1.914 (0.94), 1.929 (2.69), 1.941 (3.70), 1.953 (3.71), 1.957 (3.96), 1.969 (1.86), 1.972 (1.92), 1.994 (1.90), 2.000 (1.88), 2.009 (3.60), 2.014 (3.79), 2.024 (3.99), 2.029 (3.33), 2.038 (2.44), 2.052 (1.02), 2.805 (5.06), 2.821 (9.80), 2.838 (5.50), 3.713 (6.39), 3.729 (10.67), 3.744 (4.78), 4.879 (1.07), 4.895 (2.48), 4.910 (3.22), 4.926 (2.38), 4.941 (0.96), 7.542 (6.43), 7.556 (6.39), 7.708 (3.70), 7.715 (4.06), 7.732 (3.82), 7.738 (4.24), 7.839 (9.64), 7.845 (8.84), 8.086 (8.20), 8.114

(8.14), 8.727 (4.11), 8.750 (3.83), 9.870 (5.68)。

[4866] 实施例32

[4867] 5-氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



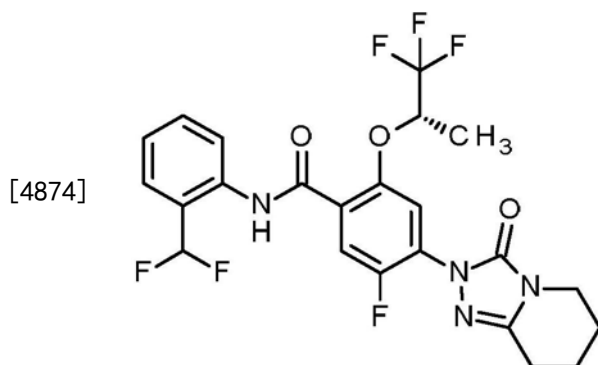
[4869] 起始于中间体17和氧杂环丁烷-3-胺。

[4870] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.92\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 445 [M+H]^+$

[4871] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.631 (15.14), 1.647 (16.00), 1.902 (0.83), 1.909 (1.06), 1.918 (2.41), 1.925 (2.82), 1.930 (3.26), 1.941 (3.31), 1.945 (3.53), 1.957 (1.59), 1.961 (1.66), 1.983 (1.64), 1.989 (1.61), 1.998 (3.18), 2.003 (3.32), 2.014 (3.61), 2.019 (2.89), 2.028 (2.22), 2.042 (0.93), 2.624 (3.46), 2.715 (0.82), 2.790 (4.94), 2.805 (9.55), 2.822 (5.51), 2.993 (1.49), 3.697 (6.16), 3.713 (9.97), 3.728 (4.49), 4.392 (0.50), 4.563 (5.46), 4.580 (10.99), 4.596 (6.03), 4.839 (0.98), 4.854 (2.28), 4.870 (2.97), 4.885 (2.19), 4.900 (0.88), 4.977 (3.73), 4.981 (3.73), 4.995 (7.31), 4.998 (7.15), 5.013 (3.94), 5.016 (4.02), 5.201 (0.60), 5.219 (1.71), 5.235 (3.29), 5.253 (3.05), 5.269 (1.38), 7.391 (6.46), 7.405 (6.37), 8.033 (8.67), 8.062 (8.84), 8.104 (2.07), 8.121 (2.03)。

[4872] 实施例33

[4873] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4875] 起始于中间体17和2-(二氟甲基)苯胺。

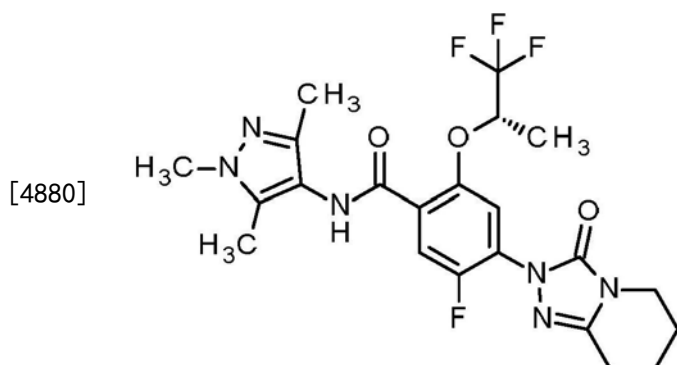
[4876] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 515 [M+H]^+$

[4877] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.625 (15.67), 1.641 (16.00), 1.710 (0.58), 1.905 (1.16), 1.920 (3.18), 1.932 (4.51), 1.944 (4.50), 1.947 (4.77), 1.959 (2.44), 1.963

(2.46), 1.985 (2.34), 2.004 (4.62), 2.015 (4.86), 2.028 (3.12), 2.043 (1.34), 2.316 (0.45), 2.796 (5.56), 2.812 (10.82), 2.829 (6.17), 3.705 (6.59), 3.721 (11.38), 3.735 (5.40), 4.864 (1.06), 4.880 (2.49), 4.895 (3.25), 4.911 (2.46), 4.926 (1.07), 6.614 (3.39), 6.753 (6.73), 6.891 (3.29), 7.302 (2.16), 7.320 (4.82), 7.339 (2.98), 7.485 (6.25), 7.499 (6.34), 7.525 (2.39), 7.547 (7.45), 7.568 (5.51), 7.919 (4.68), 7.938 (4.17), 8.098 (7.10), 8.127 (6.95), 9.384 (4.86)。

[4878] 实施例34

[4879] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



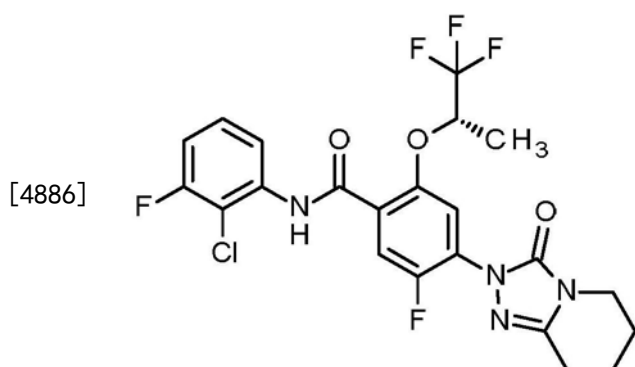
[4881] 起始于中间体17和1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-胺。

[4882] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.97\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$

[4883] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.463 (4.62), 1.479 (4.72), 1.761 (1.74), 1.775 (1.78), 1.844 (1.99), 2.007 (16.00), 2.625 (1.74), 2.640 (3.09), 2.656 (1.75), 3.532 (1.92), 3.546 (3.26), 3.561 (2.02), 3.584 (9.16), 4.733 (0.76), 4.748 (0.98), 4.763 (0.75), 7.108 (1.50), 7.284 (1.71), 7.946 (2.04), 7.976 (1.77), 8.376 (1.94)。

[4884] 实施例35

[4885] N-(2-氯-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4887] 起始于中间体17和2-氯-3-氟苯胺。

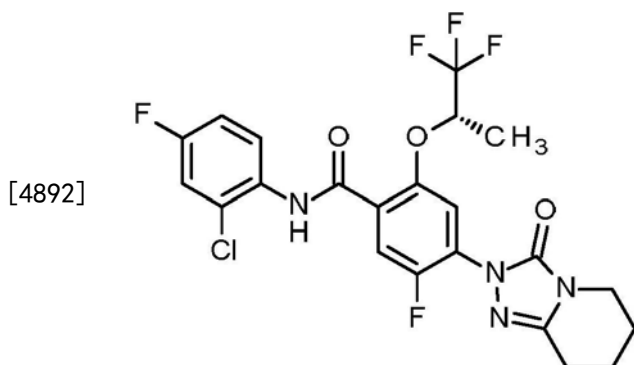
[4888] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[4889] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.571 (16.00), 1.657 (1.59), 1.673 (1.59), 2.807 (0.55), 2.822 (1.04), 2.839 (0.60), 3.716 (0.71), 3.731 (1.15), 3.746 (0.50), 6.975 (0.55), 6.979 (0.54), 7.295 (0.46), 7.310 (0.45), 7.515 (0.69), 7.529 (0.77), 8.099

(0.87), 8.128 (0.86), 8.357 (0.46), 8.378 (0.45), 9.748 (0.44)。

[4890] 实施例36

[4891] N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



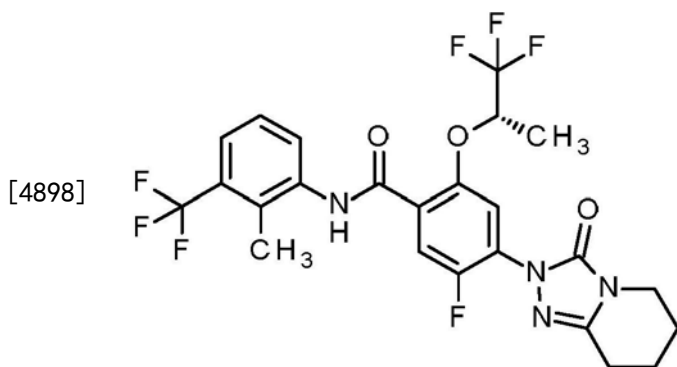
[4893] 起始于中间体17和2-氯-4-氟苯胺。

[4894] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[4895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.574 (16.00), 1.647 (3.49), 1.662 (3.53), 1.929 (0.58), 1.941 (0.79), 1.953 (0.78), 1.956 (0.86), 1.972 (0.41), 1.993 (0.40), 2.009 (0.76), 2.013 (0.80), 2.019 (1.12), 2.024 (0.87), 2.029 (0.70), 2.038 (0.53), 2.805 (1.20), 2.821 (2.28), 2.837 (1.33), 3.714 (1.55), 3.730 (2.55), 3.744 (1.11), 4.887 (0.57), 4.903 (0.74), 4.918 (0.55), 7.039 (0.48), 7.046 (0.53), 7.058 (0.53), 7.062 (0.56), 7.065 (0.61), 7.069 (0.61), 7.081 (0.49), 7.089 (0.54), 7.176 (1.26), 7.183 (1.16), 7.197 (1.25), 7.204 (1.15), 7.498 (1.48), 7.512 (1.50), 8.106 (1.91), 8.135 (1.83), 8.448 (0.98), 8.462 (1.01), 8.471 (0.99), 8.485 (0.94), 9.613 (1.04)。

[4896] 实施例37

[4897] 5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4899] 起始于中间体17和2-甲基-3-(三氟甲基)苯胺。

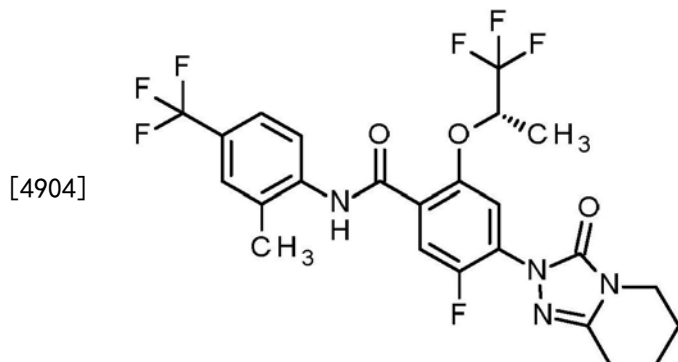
[4900] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

[4901] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.577 (16.00), 1.644 (2.65), 1.660 (2.67), 1.933 (0.46), 1.945 (0.63), 1.956 (0.63), 1.960 (0.69), 2.013 (0.61), 2.018 (0.68), 2.028 (0.69), 2.033 (0.57), 2.042 (0.43), 2.407 (3.39), 2.810 (0.92), 2.826 (1.80), 2.842 (1.05), 3.717 (1.15), 3.733 (1.93), 3.748 (0.86), 4.927 (0.42), 4.942 (0.54), 4.958

(0.41), 5.310 (0.41), 7.360 (0.76), 7.380 (0.44), 7.497 (1.12), 7.511 (1.11), 7.535 (0.85), 7.555 (0.68), 7.983 (0.74), 8.003 (0.70), 8.153 (1.37), 8.181 (1.34), 9.136 (0.83)。

[4902] 实施例38

[4903] 5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



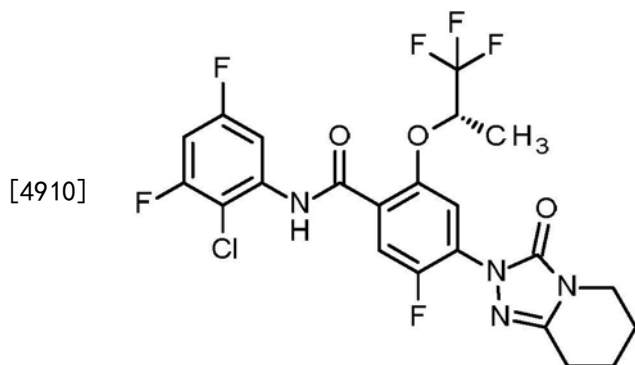
[4905] 起始于中间体17和2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺。

[4906] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 547 [M+H]^+$

[4907] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.572 (16.00), 1.628 (1.48), 1.644 (1.48), 2.374 (3.61), 2.809 (0.53), 2.825 (1.01), 2.841 (0.59), 3.717 (0.68), 3.732 (1.13), 3.748 (0.48), 7.499 (0.63), 7.507 (0.71), 7.522 (0.84), 8.132 (0.78), 8.161 (0.77), 8.185 (0.43), 8.206 (0.40), 9.156 (0.43)。

[4908] 实施例39

[4909] N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



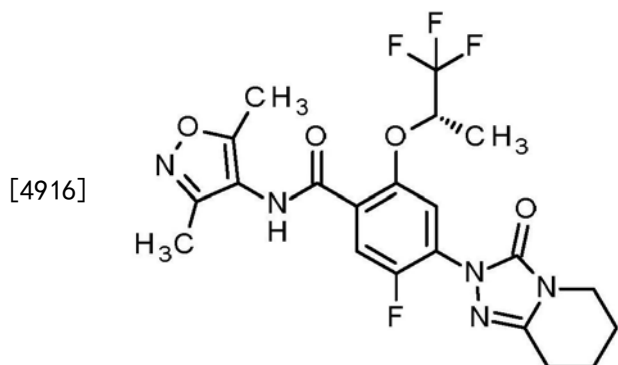
[4911] 起始于中间体17和2-氯-3,5-二氟苯胺。

[4912] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.43\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[4913] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.571 (16.00), 1.657 (0.75), 1.674 (0.75), 2.823 (0.49), 3.731 (0.56), 8.076 (0.44), 8.105 (0.45)。

[4914] 实施例40

[4915] N-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



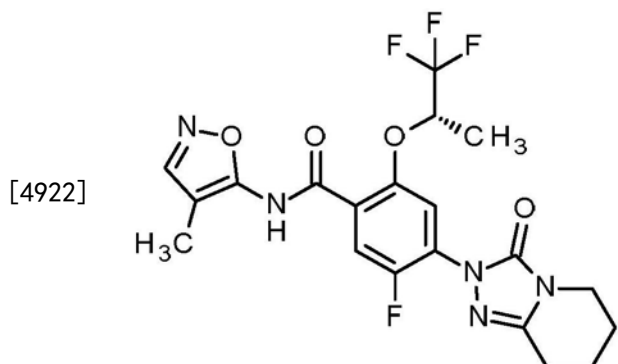
[4917] 起始于中间体17和3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-胺。

[4918] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.05\text{min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 482 [M-H]^-$

[4919] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.599 (10.02) , 1.656 (3.90) , 1.672 (3.91) , 1.931 (0.67) , 1.938 (0.78) , 1.943 (0.89) , 1.954 (0.90) , 1.958 (0.96) , 1.970 (0.42) , 1.974 (0.45) , 1.997 (0.47) , 2.002 (0.44) , 2.011 (0.88) , 2.018 (1.08) , 2.026 (0.95) , 2.032 (0.77) , 2.041 (0.57) , 2.204 (0.58) , 2.235 (16.00) , 2.378 (11.94) , 2.806 (1.42) , 2.822 (2.62) , 2.839 (1.55) , 3.712 (1.74) , 3.727 (2.76) , 3.743 (1.22) , 4.919 (0.60) , 4.934 (0.79) , 4.949 (0.57) , 7.477 (1.73) , 7.491 (1.74) , 8.123 (2.47) , 8.152 (2.50) , 8.553 (1.23) 。

[4920] 实施例41

[4921] 5-氟-N-(4-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



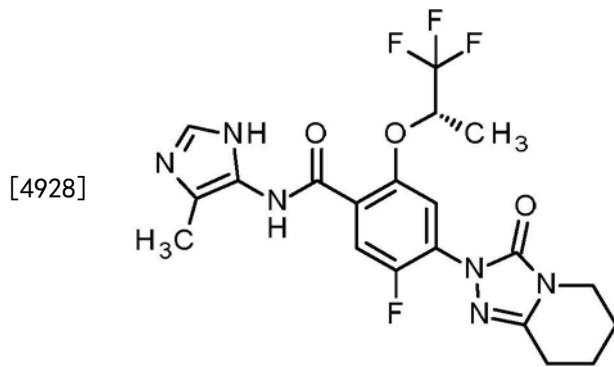
[4923] 起始于中间体17和4-甲基-1,2-噁唑-5-胺。

[4924] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07\text{min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 468 [M-H]^-$

[4925] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.000 (3.05) , 1.183 (0.56) , 1.419 (1.13) , 1.434 (1.18) , 1.500 (16.00) , 1.862 (0.90) , 1.873 (0.57) , 1.932 (0.69) , 1.944 (0.57) , 2.105 (0.45) , 2.717 (0.52) , 2.733 (0.95) , 2.749 (0.56) , 2.977 (0.62) , 3.631 (0.62) , 3.646 (1.02) , 3.661 (0.44) , 7.268 (0.40) , 7.277 (0.41) , 7.452 (0.42) 。

[4926] 实施例42

[4927] 5-氟-N-(4-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



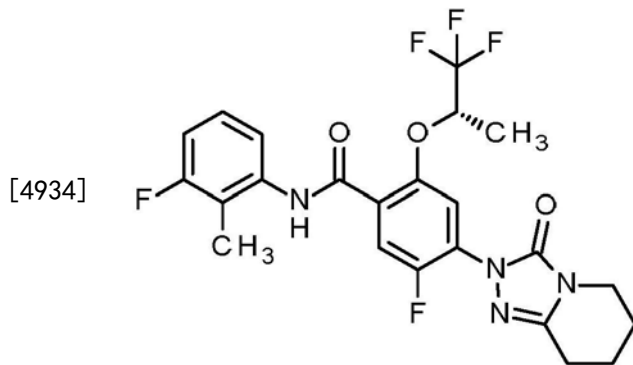
[4929] 起始于中间体17和4-甲基-1H-咪唑-5-胺。

[4930] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.78\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 469.2 [M+H]^+$

[4931] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.184 (0.68) , 1.533 (0.84) , 1.549 (0.77) , 1.580 (3.47) , 1.589 (6.33) , 1.595 (4.79) , 1.605 (6.10) , 1.852 (2.06) , 1.863 (2.83) , 1.878 (2.87) , 1.895 (1.40) , 1.937 (2.77) , 1.948 (2.73) , 1.961 (1.66) , 1.975 (0.62) , 2.159 (1.26) , 2.294 (10.47) , 2.373 (1.94) , 2.378 (1.35) , 2.401 (6.22) , 2.571 (16.00) , 2.726 (2.76) , 2.741 (5.10) , 2.757 (2.60) , 2.924 (0.48) , 3.629 (3.04) , 3.635 (2.70) , 3.645 (4.93) , 3.650 (3.79) , 3.659 (2.75) , 3.728 (0.70) , 4.805 (0.49) , 4.821 (0.67) , 4.837 (0.83) , 4.852 (1.08) , 4.868 (1.18) , 4.883 (0.85) , 6.931 (0.49) , 7.386 (1.14) , 7.401 (1.64) , 7.406 (2.32) , 7.420 (2.23) , 7.453 (0.59) , 7.744 (0.60) , 7.917 (1.53) , 7.945 (2.75) , 8.019 (3.33) , 8.031 (1.41) , 8.059 (1.26) , 8.164 (0.73) , 8.187 (0.94) , 9.012 (2.30) , 9.047 (0.75) , 9.433 (1.76) 。

[4932] 实施例43

[4933] 5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4935] 起始于中间体17和3-氟-2-甲基苯胺。

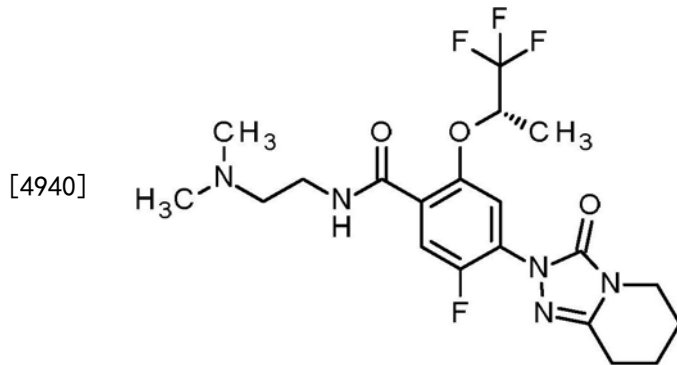
[4936] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M-H]^+$

[4937] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.504 (16.00) , 1.554 (3.10) , 1.570 (3.08) , 1.854 (0.54) , 1.866 (0.72) , 1.877 (0.73) , 1.881 (0.78) , 1.934 (0.71) , 1.939 (0.74) , 1.949 (0.79) , 1.954 (0.64) , 1.963 (0.48) , 2.142 (4.42) , 2.146 (4.41) , 2.730 (1.10) , 2.747 (2.14) , 2.762 (1.23) , 3.638 (1.42) , 3.654 (2.31) , 3.669 (1.01) , 4.824 (0.50) , 4.840 (0.65) , 4.855 (0.48) , 6.833 (0.44) , 6.855 (0.89) , 6.877 (0.51) , 7.133 (0.62) , 7.149 (0.62) , 7.407 (1.30) , 7.422 (1.30) , 7.605 (0.93) , 7.625 (0.86) , 8.061 (1.61) , 8.091

(1.62), 9.008 (0.83)。

[4938] 实施例44

[4939] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



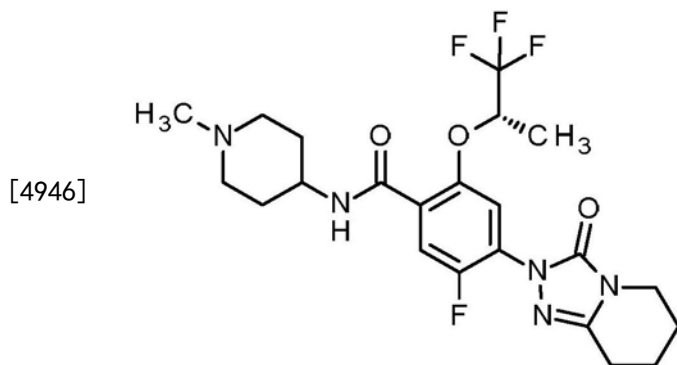
[4941] 起始于中间体17和N,N-二甲基乙-1,2-二胺。

[4942] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 459.8 [M+H]^+$

[4943] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.436 (0.45), 1.449 (0.75), 1.464 (0.62), 1.523 (13.22), 1.539 (13.33), 1.824 (0.94), 1.830 (1.22), 1.838 (2.56), 1.846 (3.02), 1.851 (3.46), 1.862 (3.45), 1.866 (3.76), 1.878 (1.73), 1.882 (1.83), 1.903 (1.86), 1.910 (1.81), 1.919 (3.39), 1.923 (3.56), 1.934 (3.73), 1.939 (3.12), 1.945 (2.26), 1.948 (2.32), 1.962 (1.07), 2.247 (0.41), 2.366 (16.00), 2.655 (2.48), 2.711 (5.18), 2.726 (9.50), 2.742 (5.45), 2.810 (1.37), 2.854 (1.32), 3.034 (1.50), 3.598 (2.63), 3.608 (2.70), 3.620 (7.79), 3.636 (10.88), 3.650 (4.81), 4.715 (0.99), 4.731 (2.28), 4.746 (3.01), 4.762 (2.20), 4.777 (0.89), 7.282 (6.13), 7.296 (6.17), 7.886 (1.28), 7.899 (2.19), 7.911 (1.23), 7.937 (6.99), 7.966 (6.77)。

[4944] 实施例45

[4945] 5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4947] 起始于中间体17和1-甲基哌啶-4-胺。

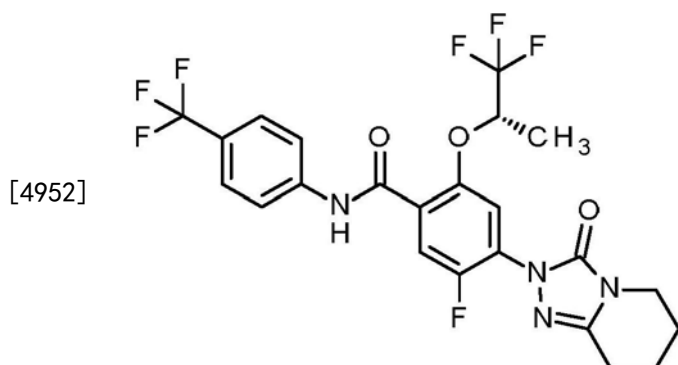
[4948] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.72 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 486.1 [M+H]^+$

[4949] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.510 (13.94), 1.526 (13.91), 1.647 (1.39), 1.671 (1.57), 1.824 (0.89), 1.831 (1.11), 1.839 (2.41), 1.847 (2.81), 1.852 (3.22), 1.863 (3.26), 1.867 (3.54), 1.879 (1.60), 1.883 (1.72), 1.905 (1.71), 1.911 (1.63), 1.920

(3.19), 1.925 (3.34), 1.935 (3.53), 1.940 (2.89), 1.949 (2.27), 1.963 (1.05), 1.994 (1.47), 2.010 (0.95), 2.032 (2.32), 2.068 (1.25), 2.254 (1.85), 2.345 (16.00), 2.550 (0.58), 2.712 (4.93), 2.728 (9.27), 2.744 (5.48), 2.811 (0.50), 2.893 (1.77), 2.918 (1.64), 3.033 (0.54), 3.619 (6.19), 3.635 (10.03), 3.650 (4.44), 3.919 (0.45), 3.936 (0.86), 3.945 (1.06), 3.954 (0.94), 3.963 (1.06), 3.973 (0.84), 3.990 (0.44), 4.713 (0.93), 4.728 (2.21), 4.743 (2.85), 4.759 (2.09), 4.774 (0.85), 7.273 (6.29), 7.287 (6.21), 7.434 (2.21), 7.453 (2.17), 7.968 (8.02), 7.997 (7.92)。

[4950] 实施例46

[4951] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



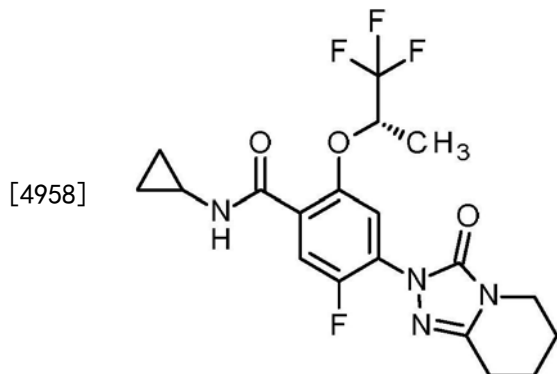
[4953] 起始于中间体17和4-(三氟甲基)苯胺。

[4954] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.38\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 533 [M+H]^+$

[4955] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.513 (16.00), 1.585 (3.48), 1.599 (3.49), 1.857 (0.66), 1.862 (0.66), 1.867 (0.88), 1.875 (0.79), 1.879 (0.95), 1.936 (0.82), 1.941 (0.76), 1.948 (0.99), 1.953 (0.69), 1.960 (0.57), 2.732 (1.29), 2.745 (2.43), 2.758 (1.38), 3.638 (1.63), 3.651 (2.69), 3.663 (1.23), 4.853 (0.54), 4.865 (0.69), 4.877 (0.51), 7.406 (1.56), 7.417 (1.53), 7.550 (1.68), 7.567 (2.06), 7.711 (1.94), 7.728 (1.53), 8.089 (1.84), 8.113 (1.77), 9.557 (1.01)。

[4956] 实施例47

[4957] N-环丙基-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



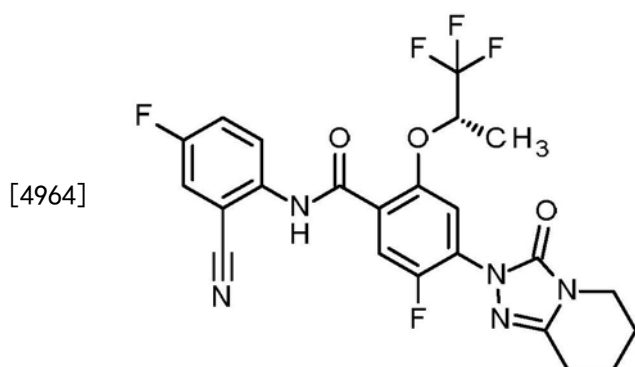
[4959] 起始于中间体17和环丙基胺。

[4960] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 429.2 [M+H]^+$

[4961] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.500 (0.91), 0.503 (0.94), 0.508 (0.86), 0.510 (0.93), 0.514 (0.96), 0.516 (0.89), 0.526 (0.42), 0.777 (0.46), 0.781 (1.02), 0.785 (1.02), 0.799 (1.23), 0.801 (0.76), 1.483 (2.67), 1.498 (2.76), 1.515 (16.00), 1.838 (0.43), 1.845 (0.49), 1.850 (0.58), 1.861 (0.58), 1.865 (0.64), 1.918 (0.57), 1.923 (0.59), 1.933 (0.64), 1.939 (0.51), 2.710 (0.94), 2.726 (1.77), 2.742 (1.04), 2.903 (0.61), 2.913 (0.60), 3.617 (1.19), 3.633 (1.90), 3.648 (0.85), 4.694 (0.45), 4.709 (0.59), 4.725 (0.43), 7.251 (1.25), 7.265 (1.21), 8.001 (1.54), 8.030 (1.52)。

[4962] 实施例48

[4963] N-(2-氰基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺



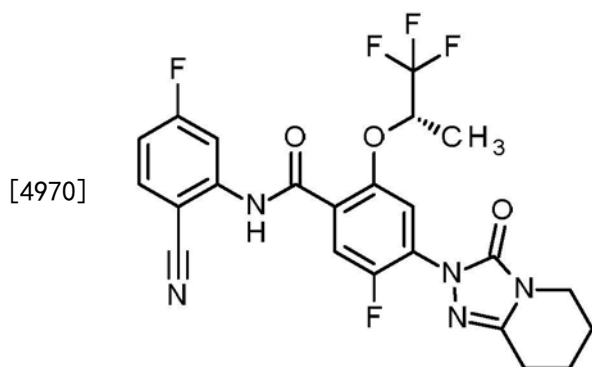
[4965] 起始于中间体17和2-氨基-5-氟苯甲腈。

[4966] LC-MS (方法A): $R_t = 1.21\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 508 [M+H]^+$

[4967] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.497 (16.00), 1.674 (1.05), 1.690 (1.06), 2.747 (0.72), 2.762 (0.42), 3.638 (0.48), 3.653 (0.79), 7.269 (0.42), 7.288 (0.41), 7.439 (0.50), 7.453 (0.55), 8.016 (0.63), 8.044 (0.64)。

[4968] 实施例49

[4969] N-(2-氰基-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺



[4971] 起始于中间体17和2-氨基-4-氟苯甲腈。

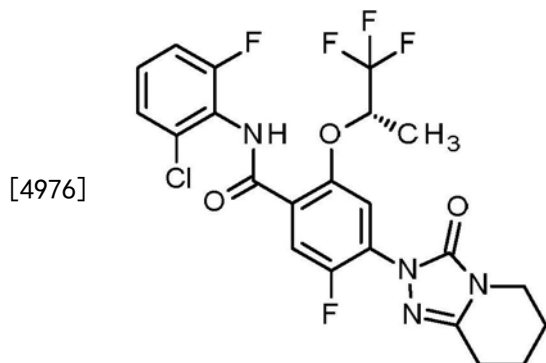
[4972] LC-MS (方法A): $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 508 [M+H]^+$

[4973] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.496 (16.00), 1.695 (1.63), 1.711 (1.65), 1.882 (0.41), 1.949 (0.40), 2.731 (0.60), 2.747 (1.13), 2.763 (0.67), 3.638 (0.72), 3.654 (1.21), 3.669 (0.52), 7.450 (0.81), 7.465 (0.77), 7.543 (0.55), 7.557 (0.56), 7.564

(0.54), 7.579 (0.52), 7.983 (1.04), 8.012 (1.02), 8.334 (0.47), 8.340 (0.50), 8.362 (0.48), 8.368 (0.47), 9.792 (0.48)。

[4974] 实施例50

[4975] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-((2S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酰胺



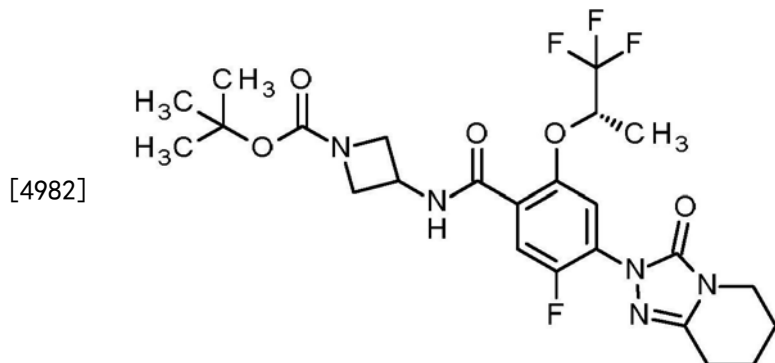
[4977] 起始于中间体17和2-氯-6-氟苯胺。

[4978] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[4979] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.260 (2.60), 1.566 (15.66), 1.651 (15.46), 1.667 (16.00), 1.914 (0.91), 1.920 (1.16), 1.928 (2.65), 1.936 (3.12), 1.941 (3.61), 1.953 (3.68), 1.956 (3.99), 1.960 (2.64), 1.968 (1.74), 1.972 (1.87), 1.993 (1.84), 1.999 (1.68), 2.009 (3.52), 2.014 (3.68), 2.024 (3.94), 2.030 (3.17), 2.035 (2.27), 2.038 (2.38), 2.045 (1.34), 2.052 (1.06), 2.807 (5.60), 2.824 (10.65), 2.840 (6.20), 3.713 (7.20), 3.729 (11.72), 3.744 (5.11), 4.918 (1.08), 4.934 (2.52), 4.949 (3.27), 4.964 (2.42), 4.979 (0.98), 7.006 (0.73), 7.109 (2.08), 7.112 (2.21), 7.129 (3.34), 7.133 (4.49), 7.136 (2.62), 7.152 (2.91), 7.156 (3.08), 7.216 (2.02), 7.230 (1.97), 7.237 (4.68), 7.250 (4.82), 7.257 (3.44), 7.281 (5.08), 7.285 (6.29), 7.288 (5.16), 7.302 (2.07), 7.305 (2.58), 7.308 (2.15), 7.502 (6.93), 7.516 (6.96), 7.528 (0.77), 8.170 (7.37), 8.199 (7.34), 9.033 (4.66)。

[4980] 实施例51

[4981] 3-[[5-氟-4-((2S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酰胺基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



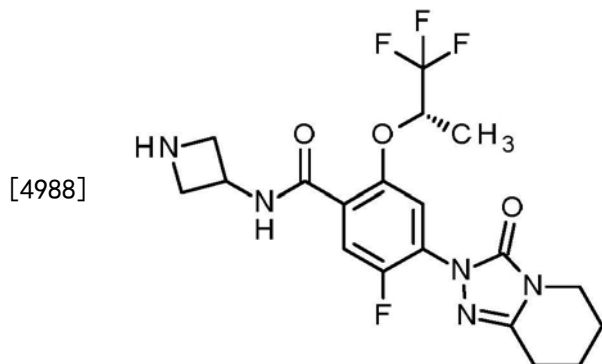
[4983] 起始于中间体17和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

[4984] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 544 [M+H]^+$

[4985] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.378 (16.00), 1.403 (1.63), 1.420 (1.61), 2.518 (0.78), 2.523 (0.58), 2.682 (0.48), 2.698 (0.94), 2.715 (0.51), 3.547 (0.56), 3.563 (1.01), 3.577 (0.44), 7.458 (0.74), 7.473 (0.73), 7.499 (0.96), 7.525 (0.93), 8.786 (0.50), 8.803 (0.49)。

[4986] 实施例52

[4987] N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4989] 向3-[[5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(实施例51) (56.3mg, 0.10mmol, 1.00eq.) 于二氯甲烷 (0.50ml) 室温搅拌的溶液中加入三氟乙酸 (0.12ml)。所得反应混合物在室温搅拌1小时, 然后减压浓缩, 得到无色油状物。残余物溶于DMSO, 通过聚四氟乙烯滤器过滤, 然后经反相色谱纯化 (15-55% 乙腈, 0.1% 氨水), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (13.7mg, 28%)。

[4990] LC-MS (方法A): $R_t = 0.70\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 444.4 [M+H]^+$

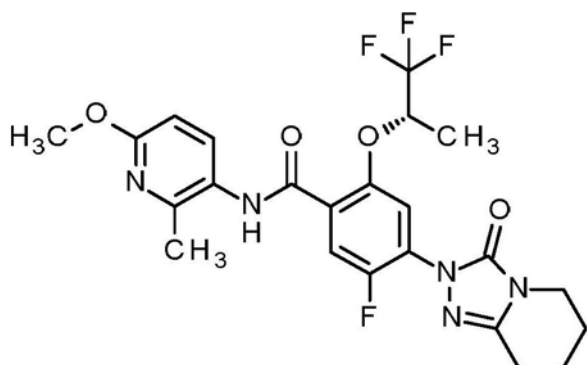
[4991] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 0.000 (0.53), 0.811 (0.53), 1.149 (0.41), 1.158 (4.66), 1.165 (0.51), 1.175 (10.45), 1.184 (2.82), 1.193 (5.41), 1.209 (0.72), 1.227 (0.68), 1.543 (7.53), 1.560 (10.35), 1.567 (15.08), 1.583 (14.09), 1.827 (1.49), 1.843 (4.17), 1.854 (5.70), 1.866 (5.72), 1.870 (6.08), 1.882 (2.89), 1.886 (2.94), 1.909 (2.90), 1.914 (3.11), 1.923 (5.48), 1.928 (6.01), 1.939 (5.94), 1.943 (5.34), 1.950 (3.77), 1.957 (3.65), 1.966 (1.52), 1.978 (0.53), 1.994 (0.51), 2.557 (16.00), 2.646 (1.88), 2.668 (0.63), 2.715 (7.65), 2.731 (14.31), 2.747 (8.08), 2.875 (1.09), 2.923 (1.23), 2.949 (1.37), 3.053 (1.23), 3.456 (0.48), 3.621 (7.02), 3.629 (4.80), 3.636 (11.70), 3.646 (7.94), 3.651 (5.79), 3.664 (5.24), 3.681 (1.74), 3.728 (1.76), 3.742 (1.83), 3.750 (1.84), 3.763 (1.74), 3.888 (0.46), 3.901 (0.51), 3.913 (0.50), 3.927 (0.46), 4.019 (0.43), 4.031 (0.43), 4.044 (0.43), 4.092 (2.78), 4.259 (1.38), 4.267 (1.42), 4.279 (2.25), 4.286 (2.20), 4.301 (1.42), 4.308 (1.37), 4.326 (1.13), 4.339 (1.96), 4.363 (3.16), 4.387 (1.91), 4.412 (0.55), 4.513 (0.48), 4.727 (1.11), 4.742 (2.83), 4.758 (3.88), 4.774 (3.33), 4.791 (1.91), 4.811 (0.67), 4.859 (0.84), 4.877 (1.45), 4.895 (1.40), 4.912 (0.72), 6.931 (0.80), 7.309 (3.42), 7.318 (6.51), 7.323 (4.29), 7.332 (7.15), 7.346 (1.20), 7.454 (0.97), 7.876 (6.03), 7.904 (5.98), 7.936 (1.78), 7.945 (1.02), 7.955 (6.56), 7.974 (0.89), 7.984 (5.05), 8.106 (2.92), 8.123

(2.87), 8.287 (1.33)。

[4992] 实施例53

[4993] 5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4994]



[4995] 起始于中间体17和6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺。

[4996] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

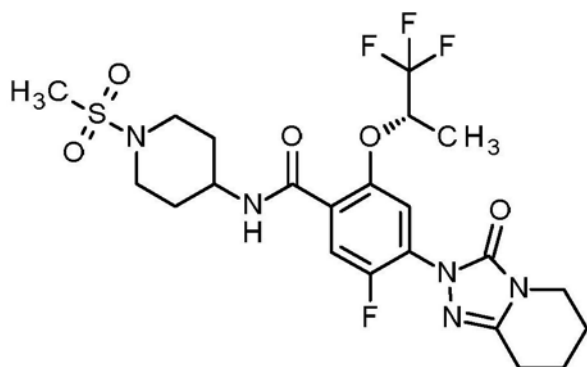
[4997] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ min; MS (ESI neg) : $m/z = 508$ [M-H]⁻

[4998] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.579 (0.96), 1.638 (3.37), 1.654 (3.40), 1.929 (0.54), 1.937 (0.63), 1.941 (0.73), 1.953 (0.75), 1.957 (0.81), 2.010 (0.72), 2.015 (0.77), 2.018 (0.99), 2.025 (0.81), 2.030 (0.66), 2.039 (0.49), 2.446 (9.49), 2.806 (1.15), 2.822 (2.19), 2.838 (1.29), 3.713 (1.47), 3.729 (2.42), 3.744 (1.05), 3.934 (16.00), 4.906 (0.55), 4.922 (0.73), 4.938 (0.52), 6.634 (1.37), 6.655 (1.41), 7.473 (1.49), 7.487 (1.49), 7.931 (1.72), 7.953 (1.62), 8.140 (1.97), 8.169 (1.91), 8.946 (1.11)。

[4999] 实施例54

[5000] 5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5001]



[5002] 起始于中间体17和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺。

[5003] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5004] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.06$ min; MS (ESI pos) : $m/z = 551$ [M+H]⁺

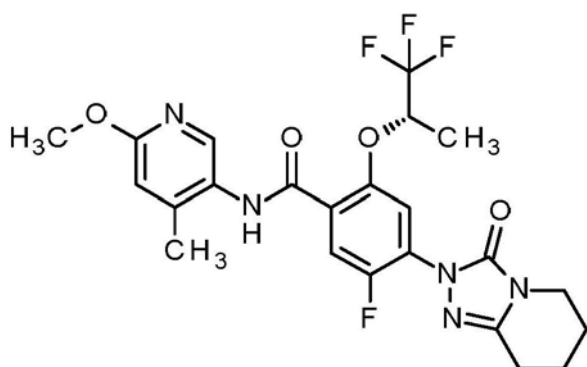
[5005] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.595 (6.63), 1.612 (4.96), 1.630 (0.60), 1.639 (0.80), 1.918 (0.68), 1.930 (0.91), 1.941 (0.92), 1.945 (1.00), 1.957 (0.43), 1.962 (0.47), 1.984 (0.46), 1.990 (0.45), 1.998 (0.91), 2.003 (0.96), 2.014 (1.01), 2.017

(0.95), 2.028 (0.61), 2.140 (0.42), 2.165 (0.79), 2.791 (1.40), 2.806 (2.89), 2.817 (16.00), 2.822 (2.10), 2.838 (0.44), 2.845 (0.75), 2.850 (0.48), 2.874 (1.33), 2.898 (0.48), 2.904 (0.72), 3.698 (1.75), 3.713 (2.94), 3.728 (1.27), 3.801 (0.98), 3.832 (0.94), 4.093 (0.43), 4.111 (0.43), 4.817 (0.68), 4.832 (0.87), 4.847 (0.64), 7.362 (1.90), 7.376 (1.87), 7.549 (0.76), 7.567 (0.75), 8.050 (2.34), 8.079 (2.33)。

[5006] 实施例55

[5007] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5008]



[5009] 起始于中间体17和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[5010] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

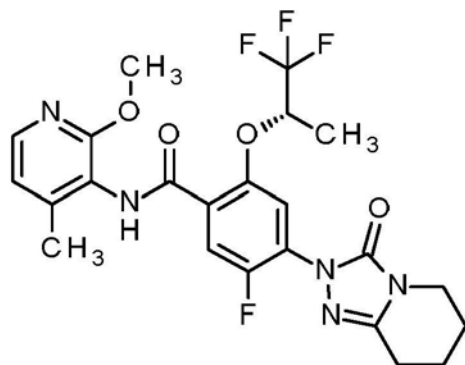
[5011] LC-MS(方法A): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=511[M+H]^+$

[5012] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.599(0.49),1.637(3.77),1.653(3.74),1.927(0.60),1.935(0.70),1.939(0.82),1.951(0.83),1.955(0.90),1.971(0.42),1.993(0.42),2.008(0.80),2.013(0.85),2.017(1.34),2.023(0.91),2.028(0.74),2.037(0.54),2.261(8.80),2.805(1.25),2.820(2.43),2.836(1.39),3.711(1.62),3.726(2.64),3.741(1.15),3.940(16.00),4.896(0.61),4.911(0.80),4.927(0.58),6.666(2.45),7.473(1.64),7.488(1.65),8.132(2.12),8.161(2.11),8.335(2.99),8.875(1.25)。

[5013] 实施例56

[5014] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5015]



[5016] 起始于中间体17和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

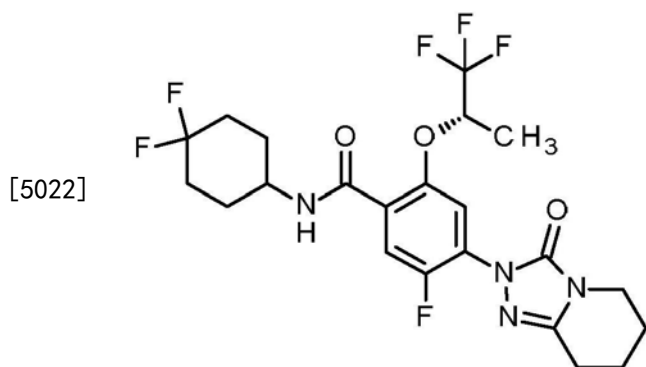
[5017] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5018] LC-MS (方法A) : $R_t=1.22\text{min}$;MS (ESI_{neg}) : $m/z=508[M-H]^-$

[5019] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.605 (0.71), 1.652 (3.93), 1.669 (3.92), 1.927 (0.63), 1.934 (0.73), 1.939 (0.86), 1.951 (0.86), 1.955 (0.94), 1.967 (0.40), 1.971 (0.44), 1.992 (0.44), 1.998 (0.41), 2.007 (0.84), 2.012 (0.89), 2.017 (0.63), 2.023 (0.94), 2.028 (0.76), 2.036 (0.57), 2.278 (11.08), 2.805 (1.33), 2.821 (2.56), 2.837 (1.48), 3.713 (1.74), 3.728 (2.82), 3.743 (1.22), 3.958 (16.00), 4.919 (0.64), 4.935 (0.83), 4.950 (0.60), 6.826 (1.67), 6.838 (1.71), 7.464 (1.73), 7.479 (1.68), 7.954 (2.20), 7.967 (2.13), 8.128 (2.21), 8.157 (2.19), 8.972 (1.33)。

[5020] 实施例57

[5021] N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5023] 起始于中间体17和4,4-二氟环己基胺。

[5024] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μm OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

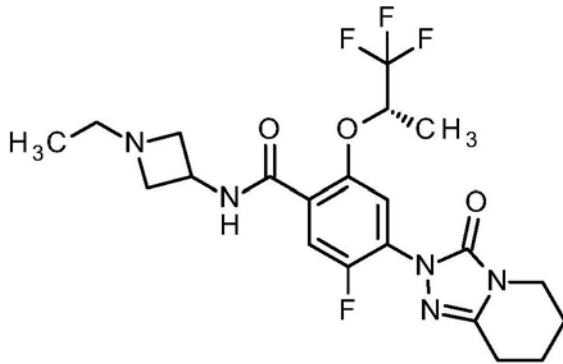
[5025] LC-MS (方法A) : $R_t=1.26\text{min}$;MS (ESI_{pos}) : $m/z=507[M+H]^+$

[5026] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.261 (0.55), 1.580 (16.00), 1.589 (13.98), 1.605 (12.82), 1.626 (2.04), 1.650 (1.01), 1.847 (0.51), 1.881 (1.07), 1.903 (1.26), 1.909 (1.53), 1.918 (2.73), 1.925 (2.88), 1.930 (3.15), 1.941 (3.16), 1.945 (3.53), 1.957 (2.21), 1.961 (2.26), 1.984 (1.89), 1.989 (1.77), 1.998 (2.93), 2.003 (2.85), 2.014 (2.88), 2.019 (2.37), 2.028 (1.73), 2.042 (0.76), 2.100 (2.55), 2.120 (3.85), 2.142 (2.59), 2.174 (0.57), 2.791 (4.12), 2.806 (7.78), 2.823 (4.59), 3.698 (5.24), 3.713 (8.51), 3.728 (3.72), 4.084 (0.90), 4.102 (0.91), 4.796 (0.84), 4.811 (1.95), 4.827 (2.57), 4.842 (1.85), 4.857 (0.73), 7.357 (5.44), 7.372 (5.39), 7.498 (1.71), 7.517 (1.67), 7.529 (0.60), 8.055 (6.90), 8.084 (6.82)。

[5027] 实施例58

[5028] N-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5029]



[5030] 起始于中间体17和1-乙基氮杂环丁烷-3-胺。

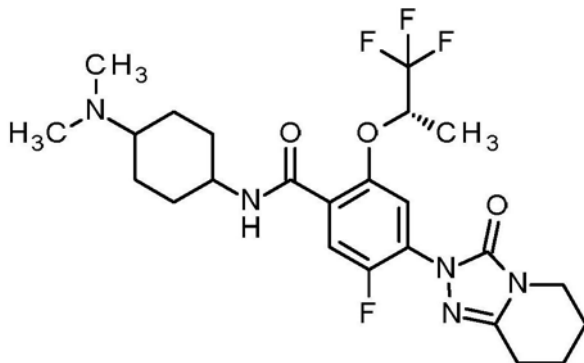
[5031] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.75\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 472 [M+H]^+$

[5032] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.972 (7.23) , 0.990 (16.00) , 1.008 (7.51) , 1.450 (0.44) , 1.466 (0.47) , 1.608 (10.98) , 1.625 (11.42) , 1.902 (0.62) , 1.909 (0.81) , 1.917 (1.78) , 1.925 (2.14) , 1.930 (2.38) , 1.941 (2.49) , 1.945 (2.59) , 1.957 (1.13) , 1.961 (1.20) , 1.983 (1.22) , 1.990 (1.23) , 1.998 (2.38) , 2.003 (2.44) , 2.014 (2.59) , 2.019 (2.08) , 2.028 (1.53) , 2.042 (0.63) , 2.463 (1.44) , 2.480 (4.24) , 2.499 (4.10) , 2.517 (1.32) , 2.789 (3.85) , 2.806 (7.19) , 2.822 (5.32) , 2.836 (2.60) , 2.853 (1.44) , 2.886 (2.16) , 3.110 (2.62) , 3.698 (4.87) , 3.713 (8.03) , 3.728 (3.47) , 3.763 (2.51) , 3.781 (4.08) , 3.784 (4.03) , 3.801 (2.45) , 4.723 (1.31) , 4.740 (2.43) , 4.758 (2.40) , 4.775 (1.22) , 4.803 (0.72) , 4.818 (1.70) , 4.834 (2.21) , 4.849 (1.61) , 4.865 (0.65) , 7.006 (0.41) , 7.360 (4.90) , 7.374 (4.76) , 7.528 (0.42) , 7.827 (1.52) , 7.845 (1.50) , 8.039 (6.09) , 8.067 (5.99) 。

[5033] 实施例59

[5034] N-[4-(二甲基氨基)环己基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5035]



[5036] 起始于中间体17和N,N-二甲基环己烷-1,4-二胺。

[5037] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.77\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 512 [M-H]^-$

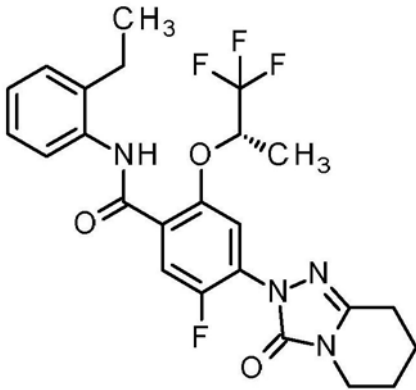
[5038] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.240 (0.49) , 1.249 (0.55) , 1.255 (0.58) , 1.264 (0.58) , 1.270 (0.59) , 1.278 (0.61) , 1.285 (0.61) , 1.293 (0.57) , 1.466 (0.83) , 1.496 (0.79) , 1.571 (4.85) , 1.587 (4.91) , 1.908 (0.81) , 1.920 (1.12) , 1.931 (1.13) , 1.935 (1.21) , 1.947 (0.55) , 1.951 (0.57) , 1.973 (0.57) , 1.979 (0.56) , 1.988 (1.10) , 1.993 (1.16) , 2.003 (1.24) , 2.010 (1.73) , 2.018 (0.88) , 2.024 (0.66) , 2.033 (0.87) , 2.042

(0.84), 2.049 (0.80), 2.057 (0.72), 2.067 (0.73), 2.074 (0.74), 2.189 (0.88), 2.197 (0.91), 2.221 (0.88), 2.229 (0.82), 2.447 (16.00), 2.780 (1.59), 2.796 (3.13), 2.812 (1.77), 3.686 (1.98), 3.702 (3.36), 3.717 (1.47), 3.910 (0.50), 3.919 (0.40), 3.929 (0.50), 4.791 (0.78), 4.806 (1.00), 4.822 (0.73), 7.333 (2.17), 7.348 (2.13), 7.437 (0.91), 7.457 (0.89), 8.043 (2.63), 8.072 (2.57), 8.574 (2.09)。

[5039] 实施例60

[5040] N-(2-乙基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5041]



[5042] 起始于中间体17和2-乙基苯胺。

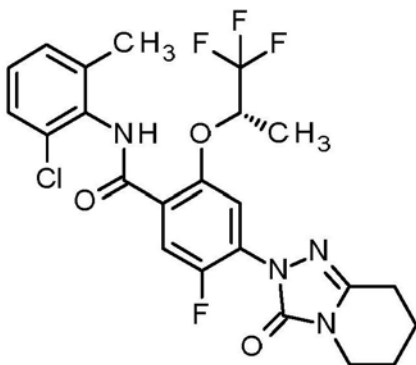
[5043] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 493 [M+H]^+$

[5044] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.226 (5.00), 1.245 (10.79), 1.264 (5.32), 1.579 (16.00), 1.619 (6.34), 1.635 (6.33), 1.928 (1.08), 1.941 (1.49), 1.956 (1.59), 1.972 (0.76), 1.993 (0.77), 2.009 (1.47), 2.014 (1.51), 2.024 (1.62), 2.038 (0.97), 2.052 (0.40), 2.639 (1.25), 2.657 (3.50), 2.676 (3.34), 2.695 (1.07), 2.805 (2.14), 2.822 (4.13), 2.838 (2.33), 3.715 (2.70), 3.730 (4.44), 3.745 (1.98), 4.871 (0.44), 4.887 (1.05), 4.903 (1.34), 4.918 (1.00), 7.188 (0.58), 7.204 (1.84), 7.223 (1.55), 7.226 (1.49), 7.257 (1.44), 7.295 (2.09), 7.471 (2.68), 7.485 (2.61), 7.814 (2.01), 7.834 (1.68), 8.139 (3.15), 8.167 (3.08), 9.016 (1.80)。

[5045] 实施例61

[5046] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5047]



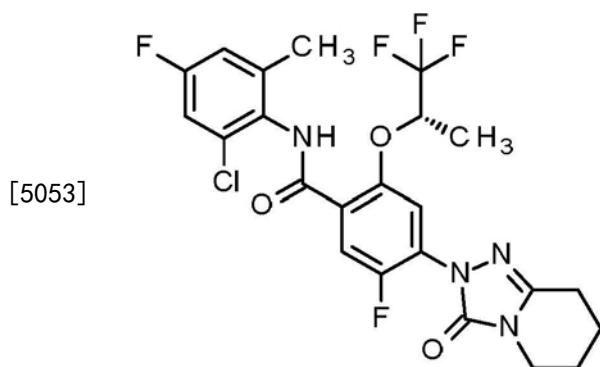
[5048] 起始于中间体17和2-氯-6-甲基苯胺。

[5049] LC-MS (方法A) : $R_t=1.28\text{min}$;MS (ESI_{neg}) : $m/z=511 [M-H]^-$

[5050] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.652 (6.60), 1.668 (6.61), 1.918 (0.48), 1.926 (1.08), 1.938 (1.46), 1.949 (1.45), 1.953 (1.58), 1.965 (0.69), 1.969 (0.75), 1.991 (0.75), 1.997 (0.71), 2.006 (1.43), 2.011 (1.50), 2.021 (1.58), 2.026 (1.27), 2.035 (0.95), 2.049 (0.40), 2.318 (16.00), 2.804 (2.17), 2.820 (4.13), 2.836 (2.38), 3.711 (2.69), 3.727 (4.55), 3.742 (1.96), 4.929 (0.43), 4.944 (1.03), 4.959 (1.33), 4.975 (0.98), 7.155 (0.85), 7.174 (2.83), 7.193 (3.57), 7.198 (1.99), 7.202 (2.55), 7.218 (0.76), 7.222 (0.52), 7.315 (1.63), 7.319 (1.67), 7.333 (1.20), 7.338 (1.22), 7.475 (2.72), 7.489 (2.72), 8.157 (3.48), 8.186 (3.42), 8.987 (2.03)。

[5051] 实施例62

[5052] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5054] 起始于中间体17和2-氯-4-氟-6-甲基苯胺。

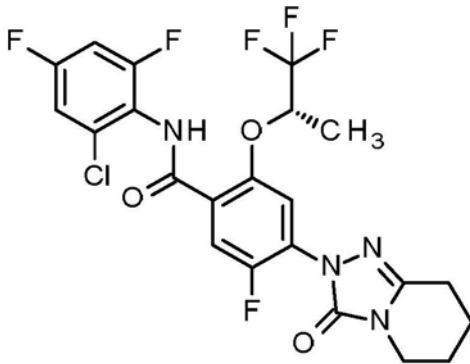
[5055] LC-MS (方法A) : $R_t=1.30\text{min}$;MS (ESI_{pos}) : $m/z=531 [M+H]^+$

[5056] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.576 (16.00), 1.653 (5.89), 1.669 (5.93), 1.930 (0.98), 1.942 (1.33), 1.954 (1.31), 1.957 (1.44), 1.973 (0.69), 1.995 (0.68), 2.010 (1.30), 2.014 (1.37), 2.025 (1.47), 2.030 (1.17), 2.039 (0.88), 2.310 (14.34), 2.807 (2.01), 2.824 (3.83), 2.840 (2.23), 3.715 (2.54), 3.730 (4.23), 3.745 (1.83), 4.927 (0.40), 4.942 (0.95), 4.958 (1.24), 4.973 (0.91), 6.935 (1.08), 6.941 (1.19), 6.957 (1.08), 6.964 (1.16), 7.073 (1.29), 7.080 (1.19), 7.093 (1.31), 7.100 (1.17), 7.479 (2.56), 7.493 (2.55), 8.144 (3.18), 8.172 (3.23), 8.885 (1.84)。

[5057] 实施例63

[5058] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5059]



[5060] 起始于中间体17和2-氯-4,6-二氟苯胺。

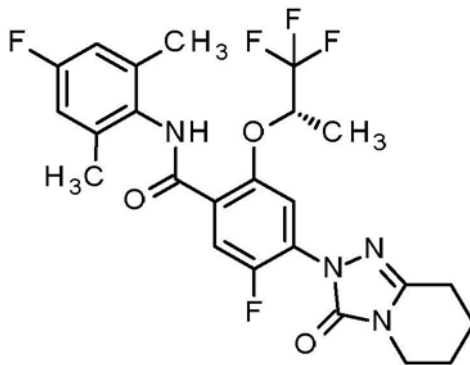
[5061] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[5062] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.595 (9.60) , 1.645 (15.98) , 1.662 (16.00) , 1.911 (0.94) , 1.927 (2.68) , 1.939 (3.69) , 1.951 (3.67) , 1.954 (3.96) , 1.970 (1.88) , 1.992 (1.88) , 2.007 (3.61) , 2.012 (3.78) , 2.022 (4.01) , 2.027 (3.24) , 2.037 (2.42) , 2.051 (1.01) , 2.626 (0.75) , 2.805 (5.37) , 2.821 (10.44) , 2.837 (5.90) , 3.711 (6.68) , 3.726 (11.35) , 3.741 (4.92) , 4.917 (1.06) , 4.932 (2.48) , 4.948 (3.22) , 4.963 (2.38) , 4.978 (0.96) , 6.888 (2.03) , 6.895 (2.27) , 6.911 (2.80) , 6.916 (2.94) , 6.918 (2.89) , 6.933 (2.04) , 6.940 (2.18) , 7.067 (2.50) , 7.071 (2.82) , 7.074 (2.87) , 7.077 (2.61) , 7.086 (2.64) , 7.090 (2.78) , 7.093 (2.89) , 7.097 (2.37) , 7.501 (6.61) , 7.515 (6.57) , 8.148 (7.17) , 8.176 (7.23) , 8.926 (5.40) 。

[5063] 实施例64

[5064] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5065]



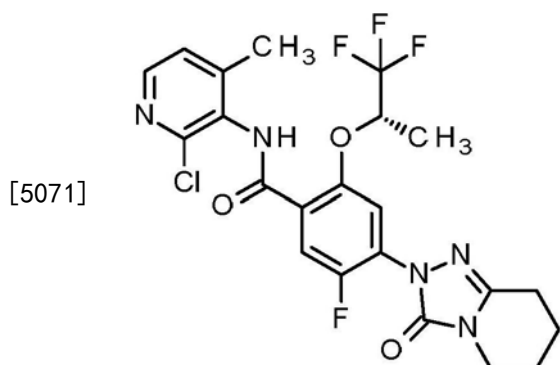
[5066] 起始于中间体17和4-氟-2,6-二甲基苯胺。

[5067] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 511 [M+H]^+$

[5068] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.606 (1.52) , 1.643 (3.27) , 1.658 (3.29) , 1.929 (0.54) , 1.937 (0.62) , 1.941 (0.72) , 1.953 (0.73) , 1.957 (0.80) , 2.010 (0.71) , 2.015 (0.74) , 2.025 (0.79) , 2.030 (0.64) , 2.039 (0.48) , 2.252 (16.00) , 2.806 (1.16) , 2.823 (2.17) , 2.839 (1.28) , 3.714 (1.48) , 3.729 (2.41) , 3.744 (1.04) , 4.939 (0.53) , 4.955 (0.69) , 4.970 (0.50) , 6.830 (2.17) , 6.853 (2.15) , 7.457 (1.45) , 7.471 (1.46) , 8.143 (1.96) , 8.171 (1.93) , 8.645 (0.92) 。

[5069] 实施例65

[5070] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



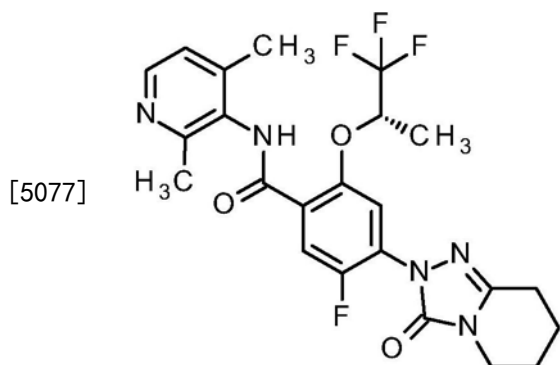
[5072] 起始于中间体17和2-氯-4-甲基吡啶-3-胺。

[5073] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS (ESI_{neg}) : $m/z = 512 [M-H]^-$

[5074] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.586 (14.95), 1.677 (6.12), 1.693 (6.15), 1.933 (1.03), 1.945 (1.40), 1.956 (1.43), 1.960 (1.55), 1.976 (0.73), 1.998 (0.74), 2.013 (1.40), 2.017 (1.46), 2.028 (1.55), 2.033 (1.30), 2.042 (0.97), 2.056 (0.42), 2.349 (16.00), 2.810 (2.06), 2.827 (4.02), 2.843 (2.31), 3.717 (2.64), 3.732 (4.32), 3.748 (1.94), 4.950 (0.43), 4.965 (0.97), 4.981 (1.27), 4.996 (0.93), 7.192 (2.36), 7.204 (2.43), 7.509 (2.59), 7.523 (2.58), 8.149 (3.33), 8.178 (3.33), 8.212 (3.22), 8.224 (3.22), 9.132 (2.19)。

[5075] 实施例66

[5076] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5078] 起始于中间体17和2,4-二甲基吡啶-3-胺。

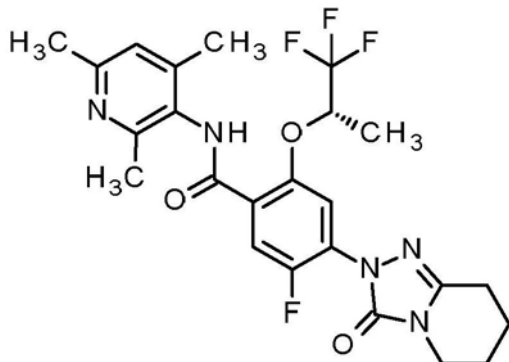
[5079] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.81 \text{ min}$; MS (ESI_{pos}) : $m/z = 494 [M+H]^+$

[5080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.608 (9.87), 1.662 (6.35), 1.678 (6.30), 1.934 (1.08), 1.947 (1.51), 1.962 (1.62), 1.978 (0.81), 2.000 (0.77), 2.019 (1.54), 2.030 (1.61), 2.045 (1.02), 2.058 (0.44), 2.281 (14.78), 2.515 (16.00), 2.626 (2.90), 2.812 (2.01), 2.829 (3.91), 2.845 (2.27), 3.719 (2.48), 3.734 (4.23), 3.750 (1.93), 4.944 (0.43), 4.959 (0.98), 4.974 (1.27), 4.990 (0.92), 7.083 (2.08), 7.096 (2.10), 7.488 (2.53), 7.502 (2.50), 8.159 (3.07), 8.188 (3.08), 8.334 (2.74), 8.346 (2.63), 8.836 (2.11)。

[5081] 实施例67

[5082] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5083]



[5084] 起始于中间体17和2,4,6-三甲基吡啶-3-胺。

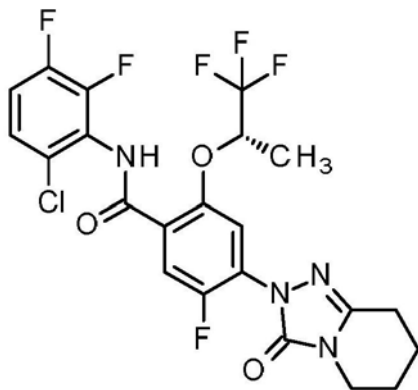
[5085] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.79\text{min}$; MS (ESI_{neg}) : $m/z = 506 [M-H]^-$

[5086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.442 (7.39) , 1.458 (7.49) , 1.729 (2.46) , 1.742 (2.56) , 1.801 (2.53) , 1.812 (2.60) , 2.043 (15.52) , 2.285 (16.00) , 2.328 (15.22) , 2.430 (0.46) , 2.594 (2.48) , 2.609 (4.67) , 2.625 (2.61) , 3.500 (2.78) , 3.516 (4.81) , 3.530 (2.46) , 4.737 (0.56) , 4.753 (1.22) , 4.768 (1.56) , 4.783 (1.18) , 4.798 (0.52) , 6.016 (0.59) , 6.788 (4.69) , 7.071 (1.94) , 7.283 (2.70) , 7.922 (2.73) , 7.950 (2.73) , 8.072 (1.90) , 8.584 (3.19) 。

[5087] 实施例68

[5088] N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5089]



[5090] 起始于中间体17和6-氯-2,3-二氟苯胺。

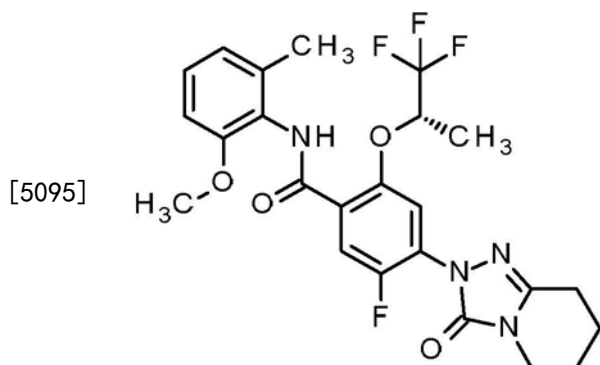
[5091] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28\text{min}$; MS (ESI_{pos}) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[5092] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.636 (4.25) , 1.653 (16.00) , 1.670 (15.48) , 1.910 (1.06) , 1.926 (2.96) , 1.938 (4.26) , 1.952 (4.46) , 1.968 (2.29) , 1.991 (2.20) , 2.010 (4.36) , 2.021 (4.58) , 2.033 (2.92) , 2.048 (1.20) , 2.803 (4.90) , 2.819 (9.54) , 2.836 (5.29) , 3.709 (5.79) , 3.724 (9.99) , 3.739 (4.77) , 4.932 (1.04) , 4.948 (2.42) , 4.964 (3.13) , 4.979 (2.35) , 4.994 (0.98) , 7.081 (1.26) , 7.103 (3.33) , 7.123 (3.55) , 7.146 (1.94) , 7.211 (2.32) , 7.216 (2.47) , 7.223 (2.75) , 7.228 (2.62) , 7.233 (2.05) , 7.238

(1.92), 7.245 (1.84), 7.250 (1.72), 7.516 (5.83), 7.530 (5.84), 8.162 (6.02), 8.191 (6.02), 9.091 (5.61)。

[5093] 实施例69

[5094] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



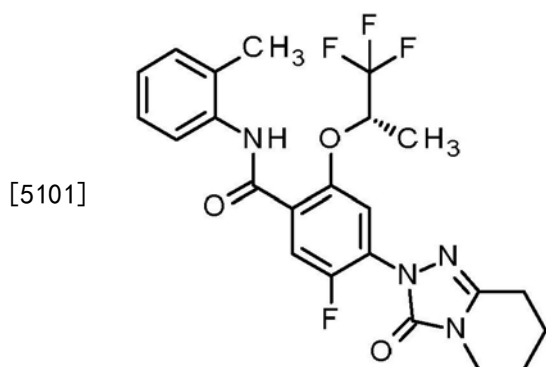
[5096] 起始于中间体17和2-甲氧基-6-甲基苯胺。

[5097] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESI_{neg}) : $m/z = 507 [M-H]^-$

[5098] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.720 (5.68), 1.736 (5.77), 2.008 (1.06), 2.020 (1.49), 2.035 (1.57), 2.047 (0.77), 2.051 (0.79), 2.073 (0.77), 2.092 (1.52), 2.103 (1.60), 2.116 (1.00), 2.131 (0.41), 2.375 (13.05), 2.886 (1.84), 2.902 (3.60), 2.918 (2.03), 3.795 (2.23), 3.810 (3.83), 3.825 (1.78), 3.906 (16.00), 5.003 (0.92), 5.018 (1.20), 5.033 (0.89), 6.880 (1.63), 6.901 (1.81), 6.975 (1.59), 6.994 (1.82), 7.250 (1.45), 7.290 (1.14), 7.363 (1.94), 7.532 (2.27), 7.547 (2.29), 8.229 (2.61), 8.258 (2.58), 8.977 (2.03)。

[5099] 实施例70

[5100] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



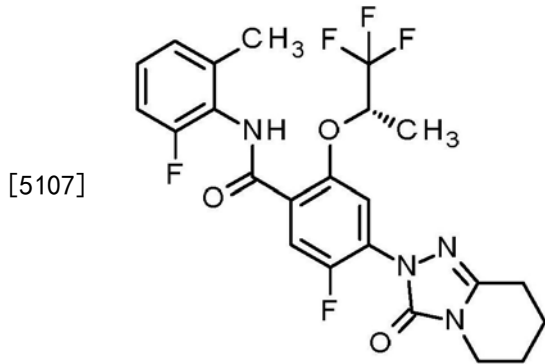
[5102] 起始于中间体17和邻甲苯胺。

[5103] MS (ESI_{pos}) : $m/z = 479 (M+H)^+$

[5104] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDC13) δ [ppm] 1.62 (d, 3H), 1.86-2.06 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.82-4.97 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.02 (s, 1H)。

[5105] 实施例71

[5106] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



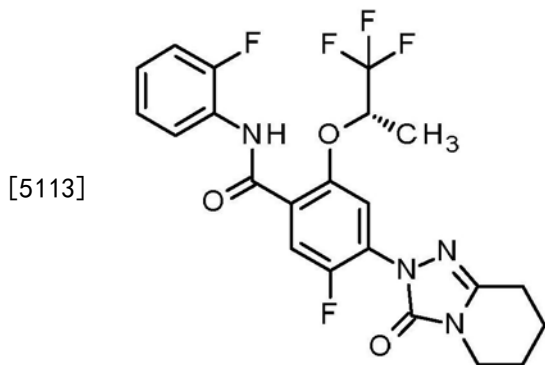
[5108] 起始于中间体17和2-氟-6-甲基苯胺。

[5109] MS (ESIpos) : $m/z = 497 (M+H)^+$

[5110] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.66 (d, 3H), 1.90-2.08 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.87-5.02 (m, 1H), 6.97-7.12 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)。

[5111] 实施例72

[5112] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



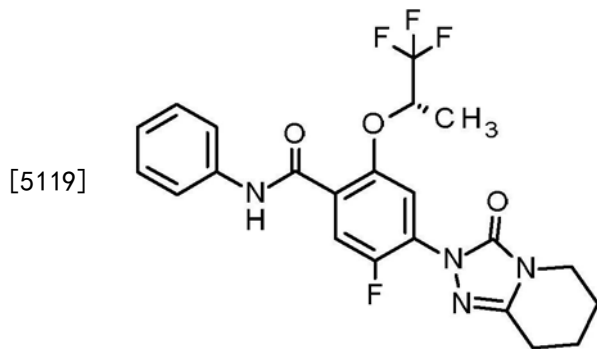
[5114] 起始于中间体17和2-氟苯胺。

[5115] MS (ESIpos) : $m/z = 483 (M+H)^+$

[5116] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.66 (d, 3H), 1.87-2.06 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.85-5.00 (m, 1H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (td, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[5117] 实施例73

[5118] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-苯基-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



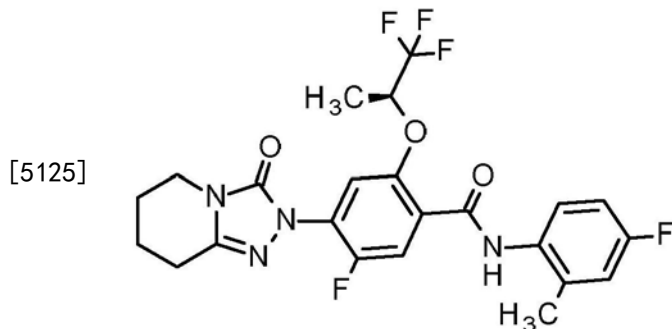
[5120] 起始于中间体17和苯胺。

[5121] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5122] LC-MS(方法C): $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 465 [M+H]^+$

[5123] 实施例74

[5124] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



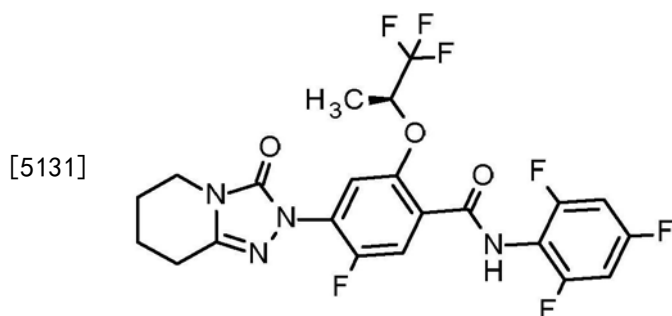
[5126] 起始于中间体17和4-氟-2-甲基苯胺。

[5127] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5128] LC-MS(方法C): $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$

[5129] 实施例75

[5130] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



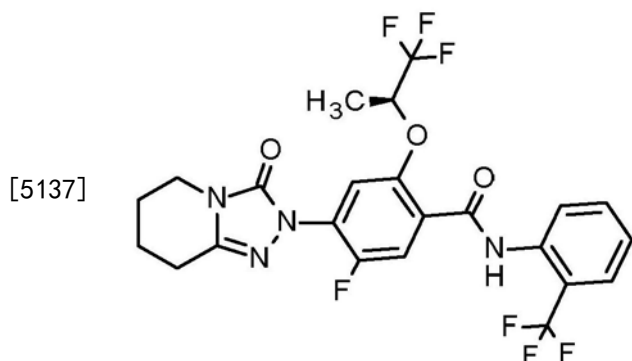
[5132] 起始于中间体17和2,4,6-三氟苯胺。

[5133] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5134] LC-MS (方法C) : $R_t=1.23\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=519[M+H]^+$

[5135] 实施例76

[5136] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



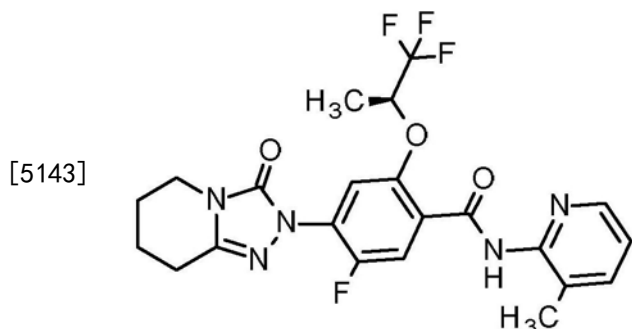
[5138] 起始于中间体17和2-(三氟甲基)苯胺。

[5139] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5140] LC-MS (方法C) : $R_t=1.32\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=533[M+H]^+$

[5141] 实施例77

[5142] 5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5144] 起始于中间体17和3-甲基吡啶-2-胺。

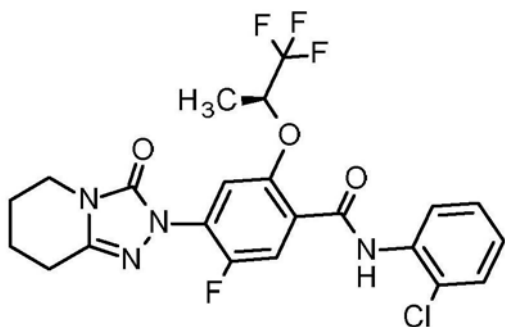
[5145] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5146] LC-MS (方法C) : $R_t=1.00\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=480[M+H]^+$

[5147] 实施例78

[5148] N-(2-氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5149]



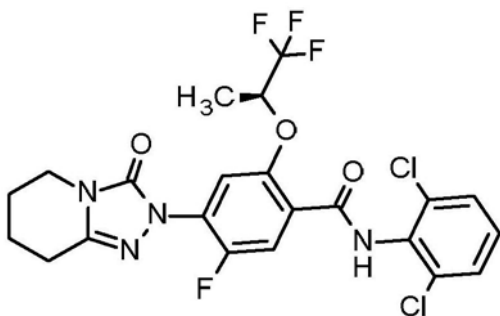
[5150] 起始于中间体17和2-氯苯胺。

[5151] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5152] LC-MS(方法C): $R_t=1.35\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=500[M+H]^+$

[5153] 实施例79

[5154] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5155]



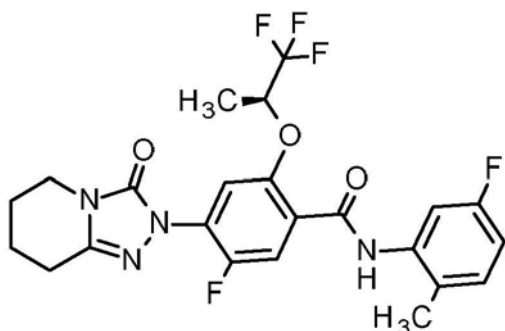
[5156] 起始于中间体17和2,6-二氯苯胺。

[5157] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5158] LC-MS(方法C): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=534[M+H]^+$

[5159] 实施例80

[5160] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5161]



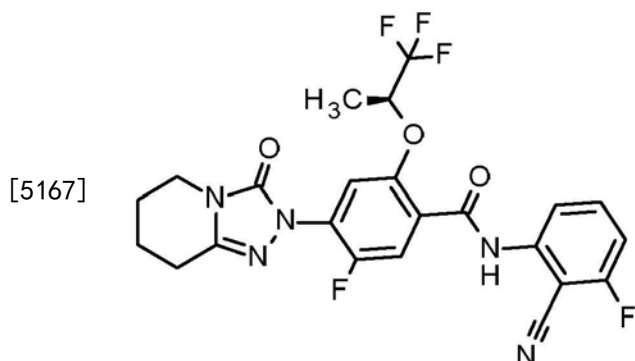
[5162] 起始于中间体17和5-氟-2-甲基苯胺。

[5163] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5164] LC-MS (方法C) : $R_t=1.30\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=497[M+H]^+$

[5165] 实施例81

[5166] N-(2-氰基-3-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



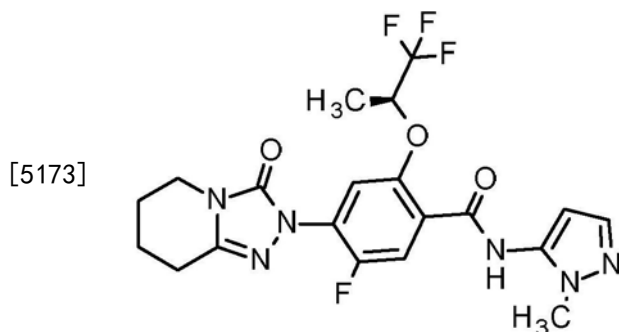
[5168] 起始于中间体17和2-氨基-6-氟苯甲腈。

[5169] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5170] LC-MS (方法C) : $R_t=1.24\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=508[M+H]^+$

[5171] 实施例82

[5172] 5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5174] 起始于中间体17和1-甲基-1H-吡唑-5-胺。

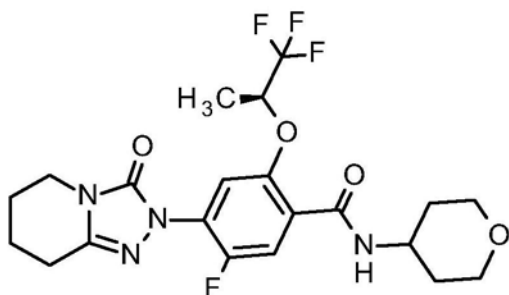
[5175] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5176] LC-MS (方法C) : $R_t=0.99\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=469[M+H]^+$

[5177] 实施例83

[5178] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(4-氢-2H-吡喃-4-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5179]



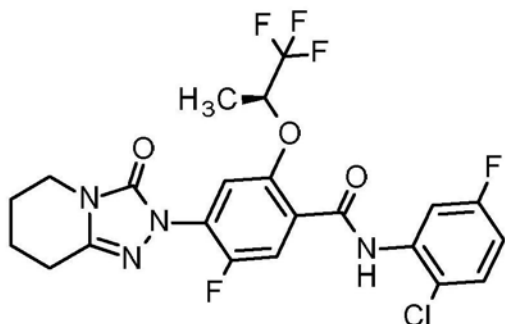
[5180] 起始于中间体17和四氢-2H-吡喃-4-胺。

[5181] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5182] LC-MS(方法C): $R_t=1.01\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=473[M+H]^+$

[5183] 实施例84

[5184] N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5185]



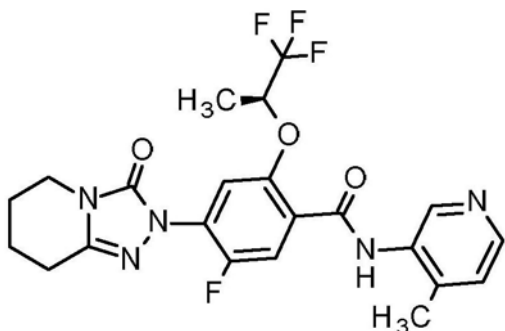
[5186] 起始于中间体17和2-氯-5-氟苯胺。

[5187] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5188] LC-MS(方法C): $R_t=1.41\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=518[M+H]^+$

[5189] 实施例85

[5190] 5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5191]



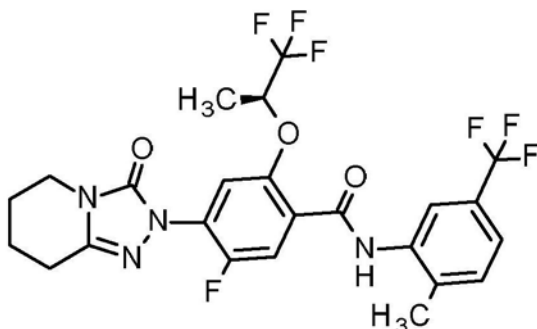
[5192] 起始于中间体17和4-甲基吡啶-3-胺。

[5193] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5194] LC-MS(方法C): $R_t=0.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=480[M+H]^+$

[5195] 实施例86

[5196] 5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5197]



[5198] 起始于中间体17和2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺。

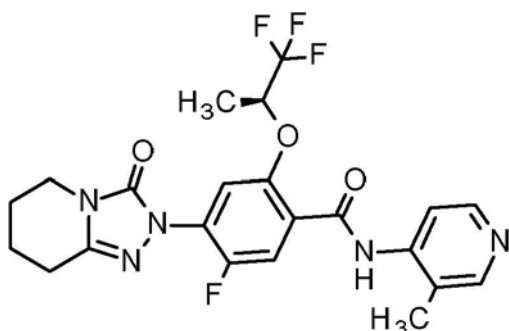
[5199] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5200] LC-MS(方法C): $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

[5201] 实施例87

[5202] 5-氟-N-(3-甲基吡啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5203]



[5204] 起始于中间体17和3-甲基吡啶-4-胺。

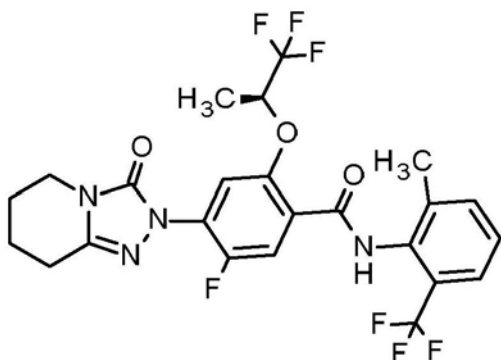
[5205] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5206] LC-MS(方法C): $R_t = 0.78\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 480 [M+H]^+$

[5207] 实施例88

[5208] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5209]



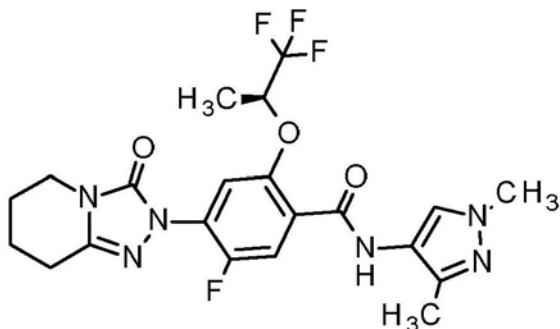
[5210] 起始于中间体17和2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺。

[5211] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5212] LC-MS(方法C): $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=547[M+H]^+$

[5213] 实施例89

[5214] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5215]



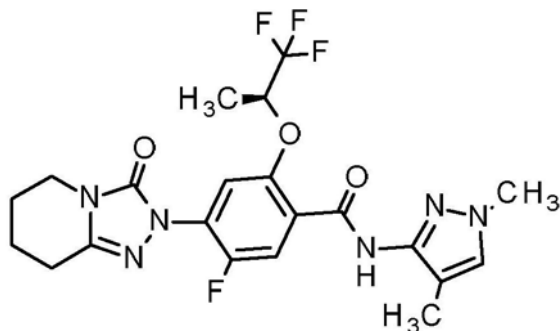
[5216] 起始于中间体17和1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺。

[5217] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5218] LC-MS(方法C): $R_t=1.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=483[M+H]^+$

[5219] 实施例90

[5220] N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5221]



[5222] 起始于中间体17和1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺。

[5223] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

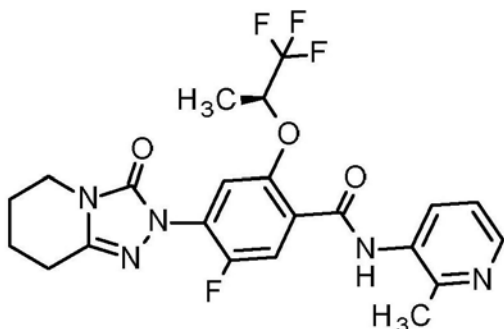
液,乙腈)。

[5224] LC-MS (方法C) : $R_t=1.02\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=483[M+H]^+$

[5225] 实施例91

[5226] 5-氟-N-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5227]



[5228] 起始于中间体17和2-甲基吡啶-3-胺。

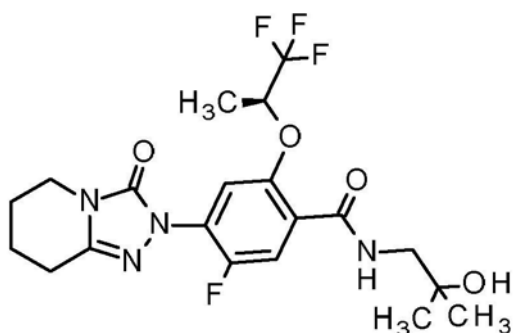
[5229] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5230] LC-MS (方法C) : $R_t=0.83\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=480[M+H]^+$

[5231] 实施例92

[5232] 5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5233]



[5234] 起始于中间体17和1-氨基-2-甲基丙-2-醇。

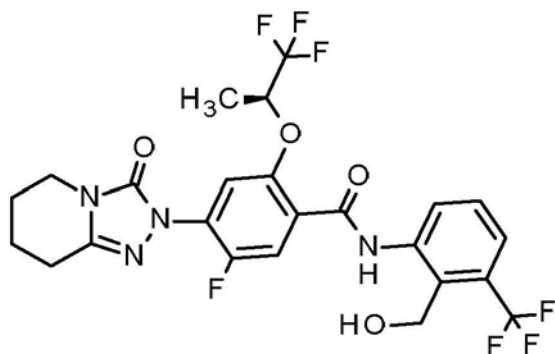
[5235] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5236] LC-MS (方法C) : $R_t=0.96\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=461[M+H]^+$

[5237] 实施例93

[5238] 5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5239]



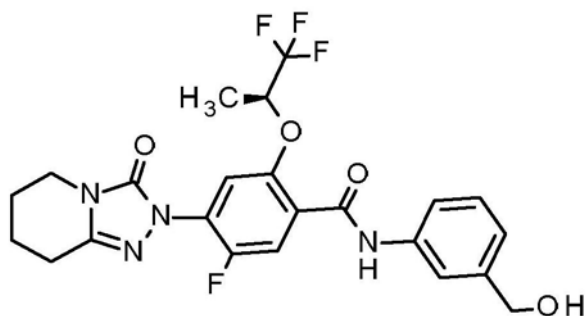
[5240] 起始于中间体17和[2-氨基-6-(三氟甲基)苯基]甲醇。

[5241] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5242] LC-MS(方法C): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=563[M+H]^+$

[5243] 实施例94

[5244] 5-氟-N-[3-(羟基甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5245]

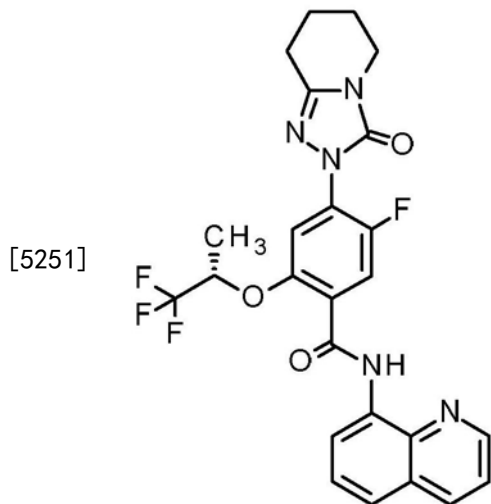


[5246] 起始于中间体17和(3-氨基苯基)甲醇。

[5247] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5248] LC-MS(方法C): $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=495[M+H]^+$

[5249] 实施例95

[5250] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(喹啉-8-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



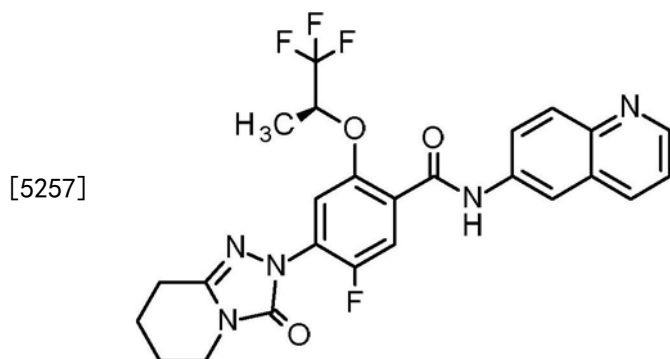
[5252] 起始于中间体17和喹啉-8-胺。

[5253] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5254] LC-MS(方法C): $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 516 [M+H]^+$

[5255] 实施例96

[5256] 5-氟-4-((2S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酰胺-N-(喹啉-6-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



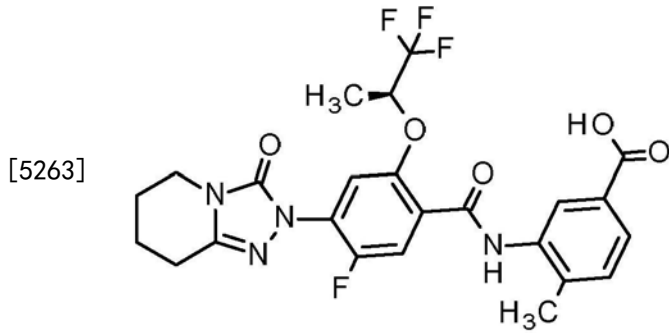
[5258] 起始于中间体17和喹啉-6-胺。

[5259] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5260] LC-MS(方法C): $R_t = 0.96\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 516 [M+H]^+$

[5261] 实施例97

[5262] 3-[[5-氟-4-((2S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酰胺-N-(喹啉-6-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺基]氨基]-4-甲基苯甲酸



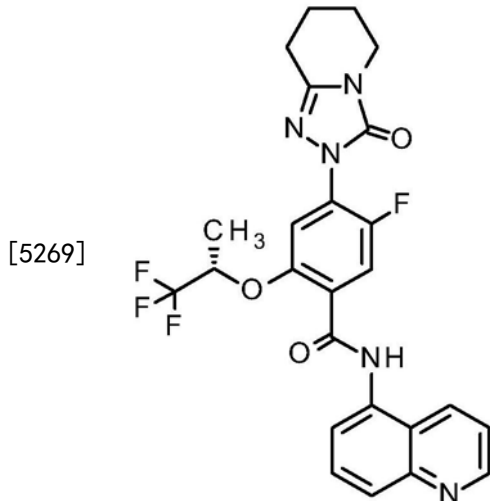
[5264] 起始于中间体17和3-氨基-4-甲基苯甲酸.

[5265] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5266] LC-MS(方法C): $R_t=1.10$ min;MS(ESIpos): $m/z=523$ [M+H]⁺

[5267] 实施例98

[5268] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(喹啉-5-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



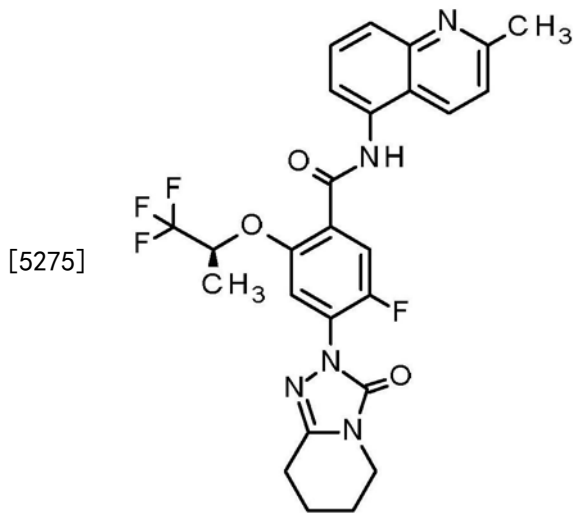
[5270] 起始于中间体17和喹啉-5-胺。

[5271] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5272] LC-MS(方法C): $R_t=0.96$ min;MS(ESIpos): $m/z=516$ [M+H]⁺

[5273] 实施例99

[5274] 5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



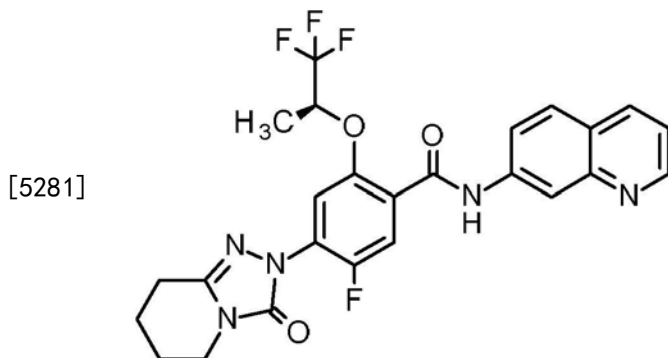
[5276] 起始于中间体17和2-甲基喹啉-5-胺。

[5277] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5278] LC-MS(方法C): $R_t=0.89$ min;MS(ESIpos): $m/z=530$ [M+H]⁺

[5279] 实施例100

[5280] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(喹啉-7-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5282] 起始于中间体17和喹啉-7-胺。

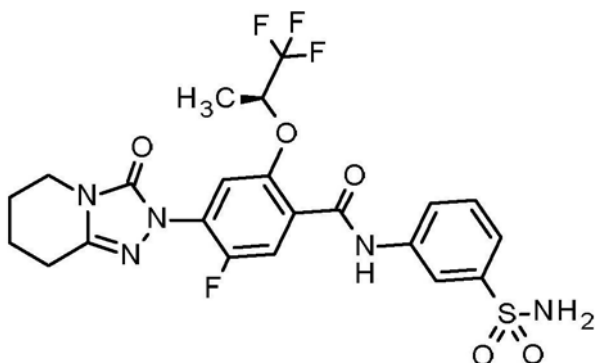
[5283] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5284] LC-MS(方法C): $R_t=0.93$ min;MS(ESIpos): $m/z=516$ [M+H]⁺

[5285] 实施例101

[5286] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(3-氨基磺酰基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺

[5287]



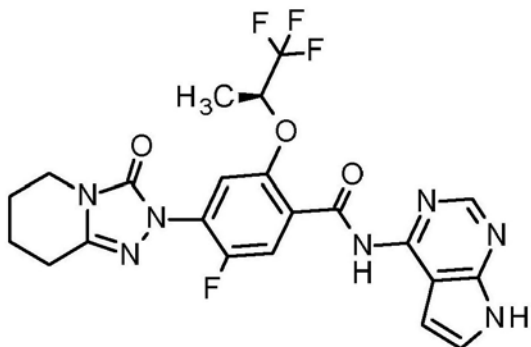
[5288] 起始于中间体17和3-氨基苯磺酰胺。

[5289] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5290] LC-MS(方法C): $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=544[M+H]^+$

[5291] 实施例102

[5292] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5293]



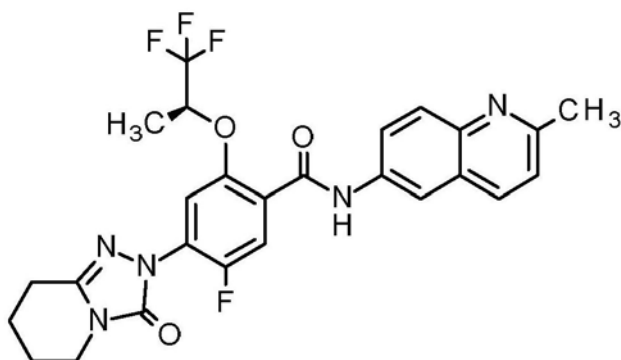
[5294] 起始于中间体17和7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[5295] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5296] LC-MS(方法C): $R_t=0.96\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=506[M+H]^+$

[5297] 实施例103

[5298] 5-氟-N-(2-甲基喹啉-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5299]



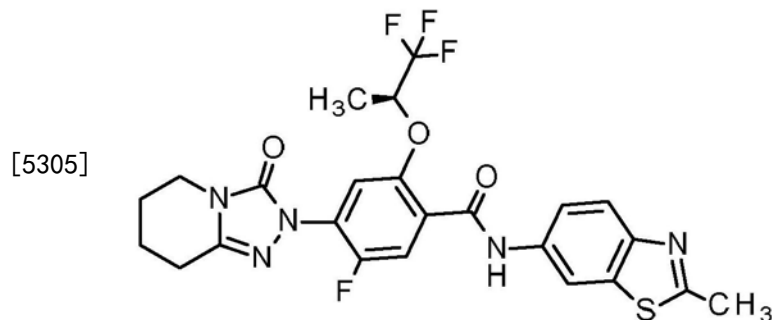
[5300] 起始于中间体17和2-甲基喹啉-6-胺。

[5301] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5302] LC-MS(方法C): $R_t=0.89\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=530[M+H]^+$

[5303] 实施例104

[5304] 5-氟-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



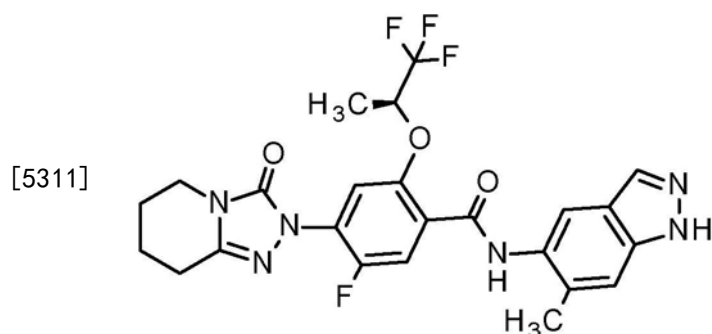
[5306] 起始于中间体17和2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-胺。

[5307] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5308] LC-MS(方法C): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=536[M+H]^+$

[5309] 实施例105

[5310] 5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5312] 起始于中间体17和6-甲基-1H-吡唑-5-胺。

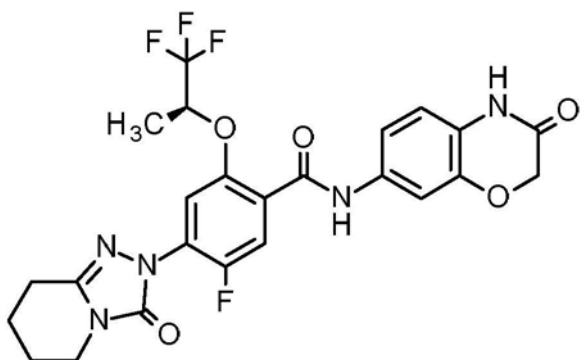
[5313] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5314] LC-MS(方法C): $R_t=1.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519[M+H]^+$

[5315] 实施例106

[5316] 5-氟-N-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5317]

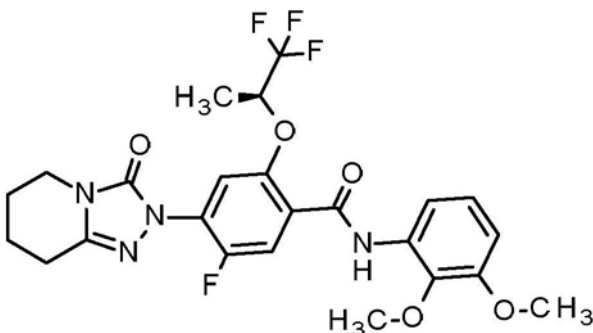


[5318] 起始于中间体17和7-氨基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮。

[5319] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5320] LC-MS(方法C): $R_t=1.03\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=536[M+H]^+$ [5321] 实施例107

[5322] N-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5323]

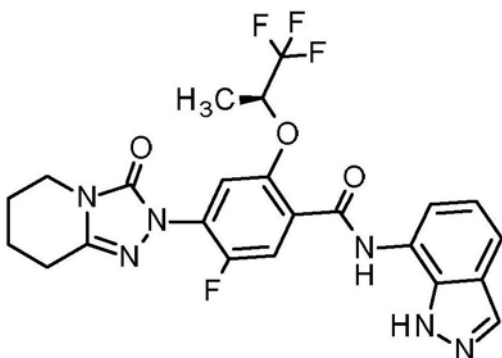


[5324] 起始于中间体17和2,3-二甲氧基苯胺。

[5325] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5326] LC-MS(方法C): $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=525[M+H]^+$ [5327] 实施例108

[5328] 5-氟-N-(1H-吡唑-7-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5329]



[5330] 起始于中间体17和1H-吡唑-7-胺。

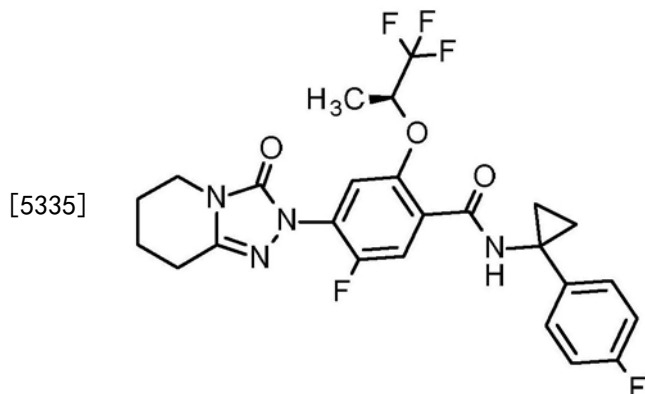
[5331] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

液,乙腈)。

[5332] LC-MS (方法C) : $R_t=1.15\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=505[M+H]^+$

[5333] 实施例109

[5334] 5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]-吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



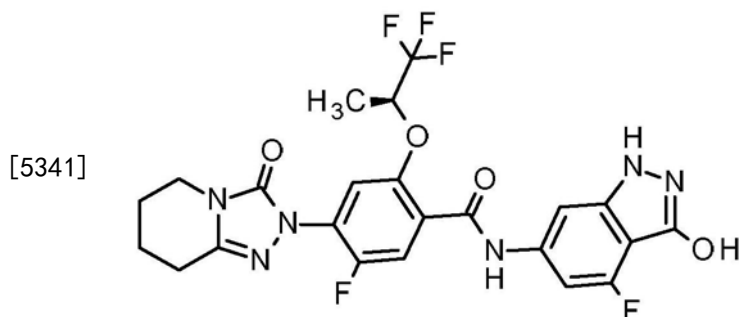
[5336] 起始于中间体17和1-(4-氟苯基)环丙基胺。

[5337] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5338] LC-MS (方法C) : $R_t=1.29\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=523[M+H]^+$

[5339] 实施例110

[5340] 5-氟-N-(4-氟-3-羟基-1H-吡唑-6-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5342] 起始于中间体17和6-氨基-4-氟-1H-吡唑-3-醇。

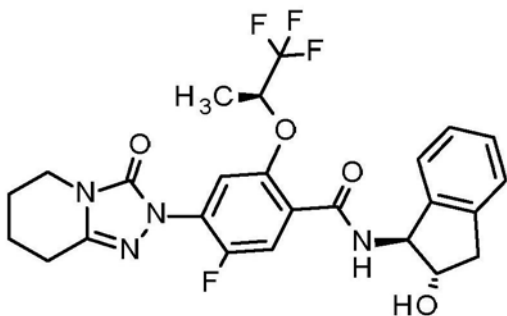
[5343] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5344] LC-MS (方法C) : $R_t=0.96\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=539[M+H]^+$

[5345] 实施例111

[5346] 5-氟-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5347]



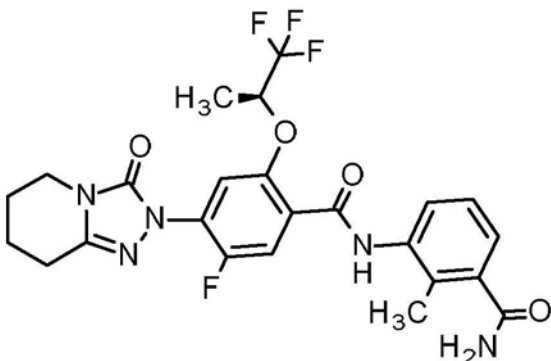
[5348] 起始于中间体17和(1S,2S)-1-氨基茛满-2-醇。

[5349] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5350] LC-MS(方法C): $R_t=1.14$ min;MS(ESIpos): $m/z=521$ [M+H]⁺

[5351] 实施例112

[5352] N-(3-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5353]



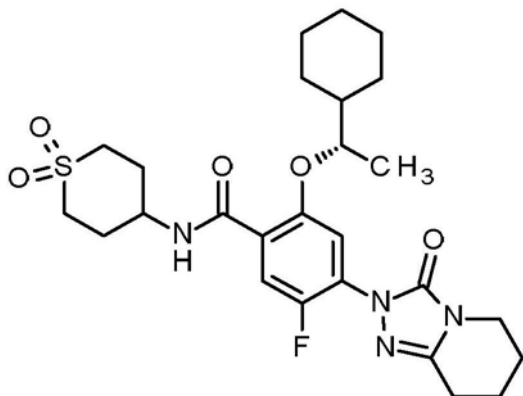
[5354] 起始于中间体17和3-氨基-2-甲基苯甲酰胺。

[5355] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5356] LC-MS(方法C): $R_t=0.95$ min;MS(ESIpos): $m/z=522$ [M+H]⁺

[5357] 实施例113

[5358] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5359]



[5360] 向2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,

3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体19)(100mg,248 μ mol)于二氯甲烷(1.0ml)的溶液中加入两滴N,N-二甲基甲酰胺。将溶液冷却至0 $^{\circ}$ C,且缓慢加入草酰氯(34.6mg,273 μ mol)。然后将反应温热至室温并搅拌90分钟。减压除去溶剂并将残余物重新溶解于二氯甲烷(2.0ml),然后滴加至四氢-2H-噻喃-4-胺1,1-二氧化物(40.7mg,273 μ mol)和三乙胺(38 μ l,270 μ mol)于二氯甲烷(2.0ml)的冷却的(0 $^{\circ}$ C)溶液中。将所述混合物温热至室温并搅拌一小时。然后,减压除去溶剂,且残余物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈),得到标题化合物(90mg,67%),为固体。

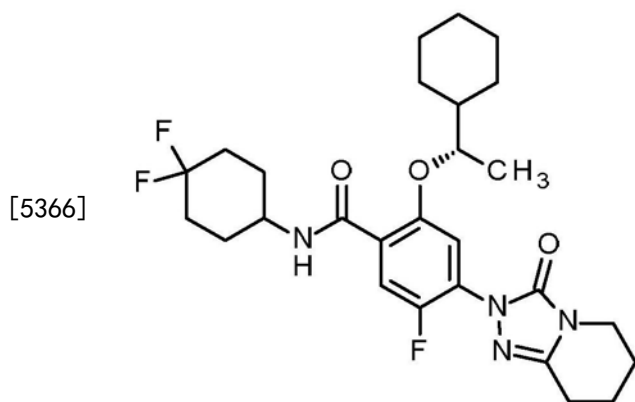
[5361] LC-MS(方法A): $R_t=1.13$ min;MS(ESIpos): $m/z=536$ [M+H] $^{+}$

[5362] 1 H-NMR(400MHz,DMSO-d $_6$) δ [ppm]:0.993(0.97),1.001(0.94),1.024(1.23),1.031(1.16),1.073(1.11),1.080(1.06),1.103(1.81),1.109(1.58),1.132(1.83),1.159(2.02),1.192(16.00),1.207(15.54),1.220(1.40),1.228(1.22),1.559(0.98),1.566(1.00),1.573(0.99),1.624(1.13),1.658(1.62),1.702(3.47),1.732(1.88),1.770(0.90),1.779(1.94),1.786(2.30),1.791(2.69),1.802(2.75),1.806(2.85),1.818(1.95),1.822(2.10),1.855(2.20),1.859(2.40),1.869(3.17),1.874(3.14),1.884(2.92),1.890(2.39),1.899(1.73),1.905(0.96),1.966(1.39),1.978(1.48),1.994(1.59),2.003(1.63),2.019(0.90),2.149(1.26),2.158(1.81),2.164(1.88),2.173(1.74),2.178(1.52),2.183(1.51),2.188(1.38),2.193(1.38),2.198(1.29),2.208(0.91),2.540(1.18),2.672(3.37),2.688(6.60),2.704(3.61),3.090(1.33),3.098(1.72),3.127(2.11),3.133(2.37),3.141(1.80),3.279(1.62),3.308(2.42),3.342(1.21),3.539(3.92),3.554(7.13),3.568(3.12),4.149(0.85),4.155(1.13),4.165(0.99),4.175(1.13),4.282(1.76),4.297(2.63),4.312(1.76),7.240(4.66),7.256(4.66),7.501(6.75),7.528(6.43),8.224(3.25),8.244(3.16)。

[5363] 实施例114-138如实施例113所述制备,起始于2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体19)和相应的胺,如示出的那样。将产物通过快速色谱纯化,或如果明确提及,通过制备性HPLC纯化。

[5364] 实施例114

[5365] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5367] 起始于中间体19和4,4-二氟环己基胺。

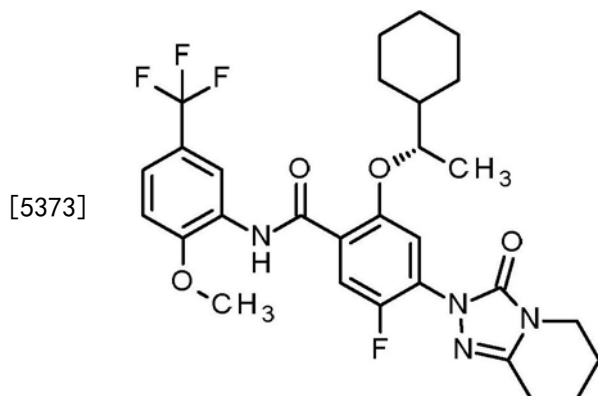
[5368] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5369] LC-MS (方法A) : $R_t=1.14\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=522[M+H]^+$

[5370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.003 (0.99), 1.011 (0.95), 1.033 (1.26), 1.040 (1.18), 1.079 (1.06), 1.088 (1.21), 1.099 (1.04), 1.111 (1.53), 1.117 (1.48), 1.130 (1.44), 1.139 (1.44), 1.153 (2.22), 1.165 (1.46), 1.175 (1.73), 1.180 (1.94), 1.199 (16.00), 1.214 (15.48), 1.230 (1.11), 1.536 (1.92), 1.542 (2.21), 1.548 (2.02), 1.567 (2.68), 1.572 (2.53), 1.578 (2.19), 1.593 (1.26), 1.599 (1.19), 1.608 (1.15), 1.616 (1.06), 1.627 (1.17), 1.657 (1.54), 1.703 (3.79), 1.731 (1.93), 1.770 (0.95), 1.779 (2.01), 1.786 (2.40), 1.791 (2.75), 1.802 (2.79), 1.806 (2.90), 1.818 (1.58), 1.822 (1.64), 1.835 (1.43), 1.855 (1.92), 1.859 (2.16), 1.869 (3.64), 1.873 (3.75), 1.884 (3.24), 1.889 (2.77), 1.899 (2.47), 1.905 (2.30), 1.913 (2.32), 1.934 (2.76), 1.957 (2.22), 2.014 (2.22), 2.030 (2.85), 2.041 (2.37), 2.052 (1.84), 2.075 (0.84), 2.540 (1.46), 2.672 (3.45), 2.688 (6.74), 2.704 (3.68), 3.539 (4.39), 3.554 (7.73), 3.569 (3.86), 3.974 (0.93), 3.992 (0.91), 4.312 (1.77), 4.328 (2.63), 4.342 (1.75), 7.257 (4.67), 7.272 (4.65), 7.544 (7.00), 7.572 (6.60), 8.111 (3.23), 8.130 (3.16)。

[5371] 实施例115

[5372] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5374] 起始于中间体19和2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。

[5375] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μm OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

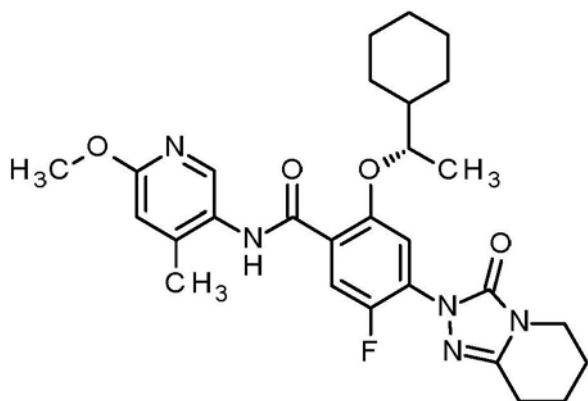
[5376] LC-MS (方法A) : $R_t=1.59\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=578[M+H]^+$

[5377] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 1.382 (6.95), 1.397 (6.77), 1.774 (1.31), 1.783 (1.65), 1.813 (1.01), 1.934 (1.00), 1.946 (1.03), 1.950 (1.11), 2.001 (1.35), 2.007 (1.43), 2.017 (1.25), 2.022 (0.96), 2.801 (1.54), 2.817 (2.95), 2.833 (1.69), 3.713 (1.92), 3.729 (3.21), 3.743 (1.39), 3.995 (16.00), 4.386 (1.00), 6.981 (1.43), 7.002 (1.61), 7.353 (0.93), 7.355 (0.99), 7.359 (1.06), 7.360 (1.14), 7.364 (2.07), 7.374 (1.03), 7.379 (2.67), 8.127 (2.63), 8.156 (2.60), 8.995 (1.83), 9.001 (1.79), 10.429 (1.57)。

[5378] 实施例116

[5379] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5380]



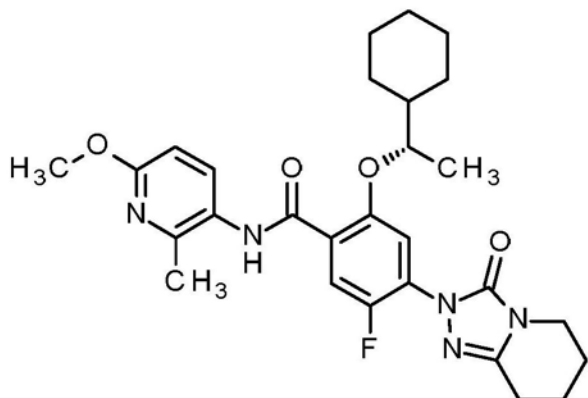
[5381] 起始于中间体19和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[5382] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5383] LC-MS(方法A): $R_t=1.39$ min;MS(ESIpos): $m/z=525$ [M+H]⁺[5384] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.368(5.19),1.383(5.27),1.612(2.02),1.948(1.08),2.273(7.42),2.274(7.97),2.800(1.09),2.817(2.10),2.832(1.21),3.710(1.39),3.725(2.28),3.740(0.99),3.939(16.00),6.665(2.17),6.667(1.81),7.384(1.37),7.399(1.34),8.128(1.94),8.157(1.92),8.341(2.75),9.497(1.20)。

[5385] 实施例117

[5386] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5387]

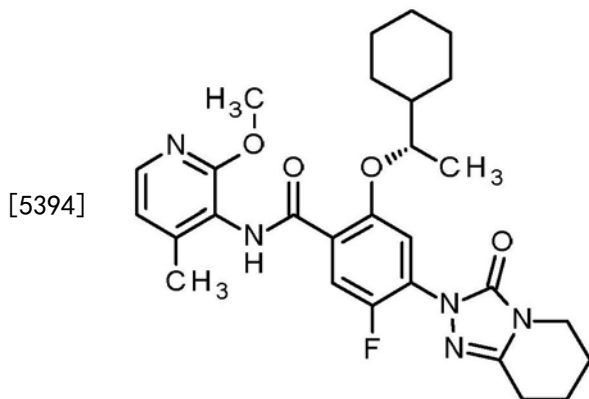


[5388] 起始于中间体19和6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺。

[5389] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5390] LC-MS(方法A): $R_t=1.43$ min;MS(ESIpos): $m/z=525$ [M+H]⁺[5391] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.371(4.50),1.386(4.74),2.468(8.80),2.801(1.00),2.817(1.92),2.834(1.12),3.712(1.28),3.727(2.08),3.742(0.91),3.931(16.00),6.634(1.22),6.655(1.25),7.381(1.26),7.395(1.24),7.996(1.68),8.018(1.56),8.134(1.80),8.164(1.75),9.556(1.07)。

[5392] 实施例118

[5393] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5395] 起始于中间体19和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

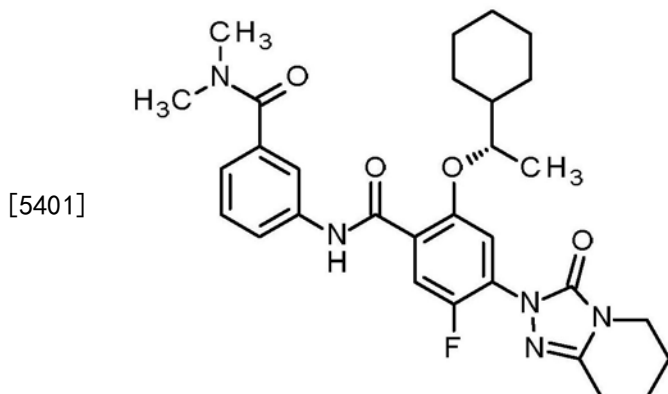
[5396] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5397] LC-MS(方法A): $R_t=1.41\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=525[M+H]^+$

[5398] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.371(5.34),1.387(5.54),1.620(1.18),2.014(1.13),2.282(9.70),2.800(1.15),2.817(2.25),2.832(1.31),3.711(1.49),3.726(2.44),3.741(1.08),3.959(16.00),6.830(1.47),6.843(1.52),7.371(1.46),7.386(1.44),7.943(1.98),7.956(1.95),8.122(2.03),8.151(2.05),9.606(1.27)。

[5399] 实施例119

[5400] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[3-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5402] 起始于中间体19和3-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺。

[5403] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

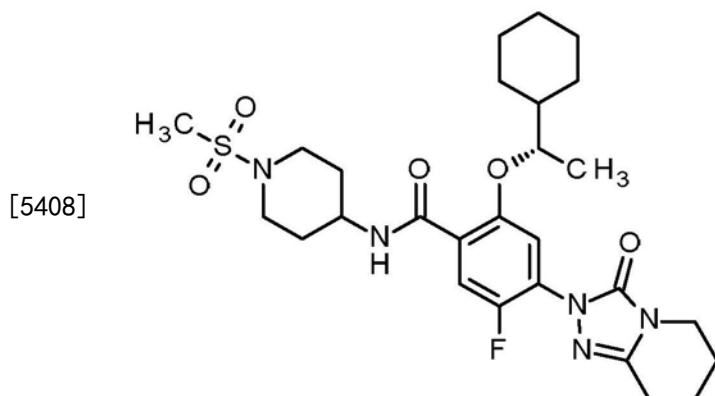
[5404] LC-MS(方法A): $R_t=1.28\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=551[M+H]^+$

[5405] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.133(1.32),1.140(1.25),1.155(1.32),1.164(1.60),1.178(1.01),1.190(1.85),1.217(1.15),1.267(1.06),1.276(1.38),1.284(1.35),1.290(1.18),1.297(1.04),1.307(1.12),1.315(1.03),1.390(15.78),1.406(16.00),1.627(3.39),1.734(1.25),1.741(1.39),1.749(1.08),1.778(1.29),1.796(3.56),1.825(2.88),1.919(1.59),1.926(1.87),1.931(2.14),1.943(2.23),1.946(2.38),1.950(1.66),1.959(1.08),1.963(1.14),1.984(1.73),1.990(1.96),1.998(2.92),2.004(2.75),2.014(2.89),2.019(2.75),2.026(2.31),2.028(2.29),2.798(3.31),2.813(6.43),2.830(3.67),3.039(6.90),3.129(6.84),3.709(4.18),3.724

(6.99), 3.739 (3.00), 4.418 (1.58), 4.433 (2.34), 4.449 (1.50), 7.196 (1.92), 7.199 (2.71), 7.202 (2.04), 7.215 (2.44), 7.219 (3.37), 7.221 (2.32), 7.362 (4.22), 7.377 (4.26), 7.389 (2.80), 7.409 (4.80), 7.428 (2.76), 7.584 (1.98), 7.587 (2.30), 7.590 (2.27), 7.592 (2.17), 7.604 (1.64), 7.607 (1.75), 7.610 (1.96), 7.613 (1.73), 7.818 (3.10), 7.822 (4.79), 7.827 (3.01), 8.125 (5.73), 8.154 (5.81), 10.181 (3.75)。

[5406] 实施例120

[5407] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5409] 起始于中间体19和1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺。

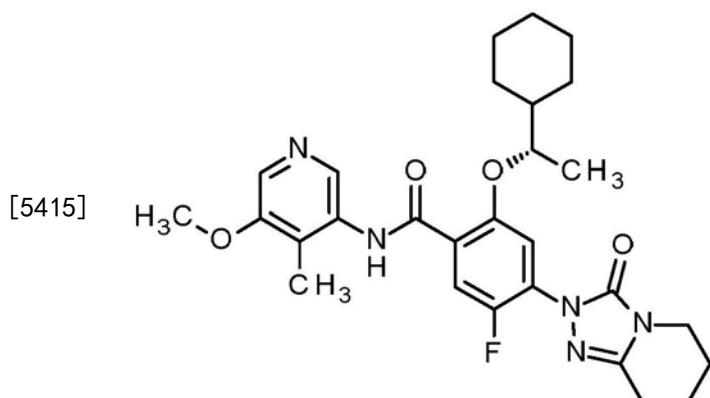
[5410] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5411] LC-MS(方法A): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=565[M+H]^+$

[5412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.315(6.10),1.331(6.01),1.615(2.10),1.909(0.97),1.916(1.07),1.921(1.07),1.933(1.05),1.936(1.19),2.784(1.27),2.800(2.49),2.816(3.13),2.819(16.00),2.851(1.75),2.857(1.27),3.695(1.59),3.710(2.66),3.725(1.16),4.347(1.00),7.291(1.61),8.035(2.20),8.065(2.20)。

[5413] 实施例121

[5414] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5416] 起始于中间体19和5-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

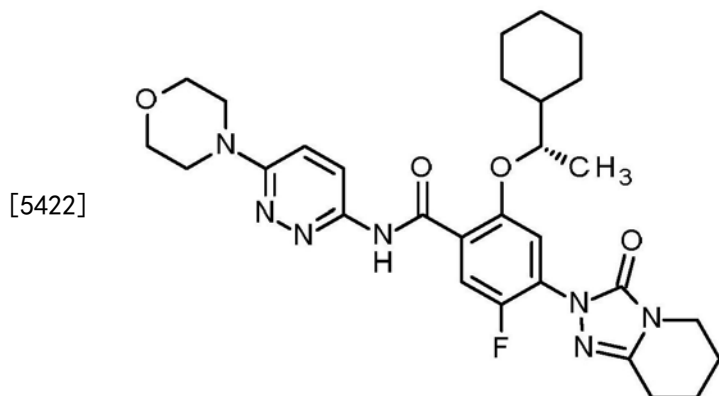
[5417] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%氨水,乙腈)。

[5418] LC-MS(方法A): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=524[M+H]^+$

[5419] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.298 (6.59), 1.313 (6.91), 1.683 (1.19), 1.868 (1.13), 1.873 (1.32), 1.924 (1.17), 1.930 (1.08), 1.940 (1.06), 2.150 (14.84), 2.726 (1.50), 2.742 (2.88), 2.758 (1.65), 3.634 (1.87), 3.650 (3.14), 3.665 (1.32), 3.893 (16.00), 4.360 (1.00), 7.338 (1.81), 7.353 (1.81), 8.042 (3.18), 8.063 (2.46), 8.093 (2.49), 8.677 (2.37), 9.646 (1.54)。

[5420] 实施例122

[5421] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5423] 起始于中间体19和6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-胺。

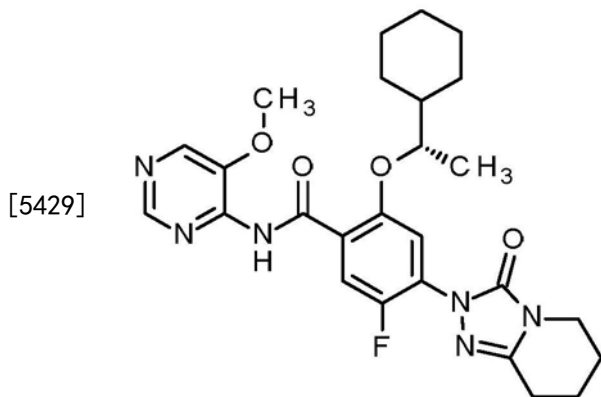
[5424] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μm OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5425] LC-MS (方法A): $R_t = 1.30\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 567 [M+H]^+$

[5426] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.085 (1.31), 1.095 (1.47), 1.117 (2.32), 1.123 (2.56), 1.137 (1.05), 1.147 (2.08), 1.155 (2.37), 1.160 (1.99), 1.168 (0.99), 1.183 (0.93), 1.191 (0.91), 1.259 (1.62), 1.290 (2.08), 1.323 (1.66), 1.409 (15.58), 1.425 (16.00), 1.674 (1.14), 1.704 (1.04), 1.749 (2.09), 1.756 (2.11), 1.781 (3.03), 1.799 (1.96), 1.808 (1.87), 1.831 (1.06), 1.839 (0.99), 1.847 (1.01), 1.925 (1.94), 1.933 (2.50), 1.938 (2.97), 1.948 (3.79), 1.952 (3.95), 1.964 (1.87), 1.968 (1.89), 1.989 (2.19), 2.003 (2.58), 2.009 (2.71), 2.018 (3.20), 2.024 (2.38), 2.034 (1.68), 2.805 (3.84), 2.820 (7.56), 2.837 (4.22), 3.709 (6.23), 3.717 (10.39), 3.720 (10.18), 3.732 (14.91), 3.747 (3.82), 3.882 (8.63), 3.896 (9.39), 3.906 (6.47), 4.405 (1.64), 4.421 (2.51), 4.437 (1.63), 7.006 (0.57), 7.301 (2.87), 7.381 (4.86), 7.395 (4.80), 8.046 (6.81), 8.076 (6.86), 8.737 (3.23), 8.762 (3.05), 11.073 (1.18)。

[5427] 实施例123

[5428] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5430] 起始于中间体19和6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-胺。

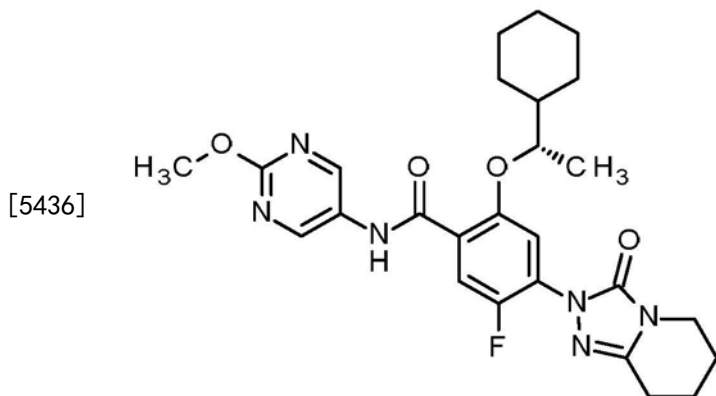
[5431] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5432] LC-MS(方法A): $R_t=1.14$ min;MS(ESIpos): $m/z=511$ [M+H]⁺

[5433] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.031(0.48),1.038(0.47),1.067(0.83),1.098(0.74),1.132(0.50),1.163(0.59),1.185(0.91),1.205(0.83),1.213(0.58),1.228(0.66),1.237(0.70),1.245(0.41),1.258(0.53),1.383(7.29),1.399(7.32),1.688(1.41),1.727(0.48),1.747(0.94),1.754(1.09),1.779(1.74),1.803(1.09),1.918(0.84),1.925(1.01),1.930(1.15),1.941(1.29),1.945(1.44),1.957(1.07),1.960(1.06),1.983(0.98),1.988(1.04),1.997(1.42),2.012(1.24),2.017(1.02),2.026(0.74),2.796(1.71),2.812(3.28),2.829(1.90),3.707(2.10),3.722(3.52),3.737(1.52),4.033(16.00),4.392(0.75),4.408(1.10),4.424(0.72),7.390(2.08),7.405(2.06),8.140(2.99),8.169(2.95),8.263(2.87),8.772(4.28),10.731(1.73)。

[5434] 实施例124

[5435] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲氧基咪唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5437] 起始于中间体19和2-甲氧基咪唑-5-胺。

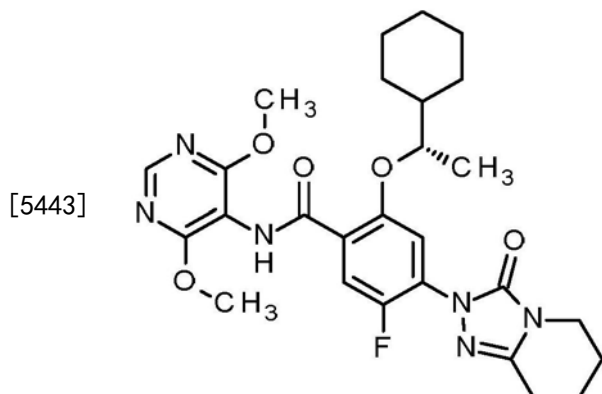
[5438] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5439] LC-MS(方法A): $R_t=1.29$ min;MS(ESIpos): $m/z=512$ [M+H]⁺

[5440] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.393(5.54),1.409(5.64),2.801(1.12),2.817(2.12),2.834(1.25),3.712(1.40),3.728(2.35),3.743(1.00),4.045(16.00),7.393(1.42),7.408(1.42),8.121(2.01),8.150(1.97),8.866(10.12),10.079(1.31)。

[5441] 实施例125

[5442] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5444] 起始于中间体19和4,6-二甲氧基嘧啶-5-胺。

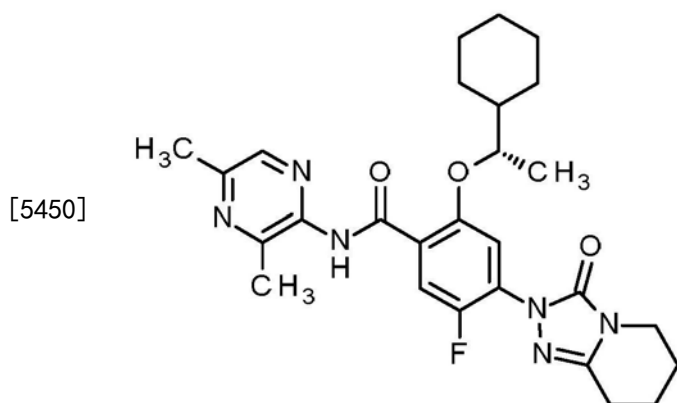
[5445] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.2%氨水,乙腈)。

[5446] LC-MS(方法B): $R_t=1.33$ min;MS(ESIpos): $m/z=541$ [M+H]⁺

[5447] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.205(0.43),1.359(2.94),1.375(2.89),1.662(0.91),1.767(0.61),1.792(0.60),1.925(0.45),1.937(0.46),1.940(0.49),1.977(0.43),1.991(0.52),1.997(0.56),2.007(0.67),2.012(0.64),2.018(0.40),2.794(0.66),2.810(1.31),2.825(0.74),3.703(0.83),3.718(1.41),3.733(0.61),4.020(16.00),4.419(0.50),7.360(0.82),7.374(0.83),8.107(1.03),8.136(1.03),8.380(2.30),9.304(0.82)。

[5448] 实施例126

[5449] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5451] 起始于中间体19和3,5-二甲基吡嗪-2-胺。

[5452] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

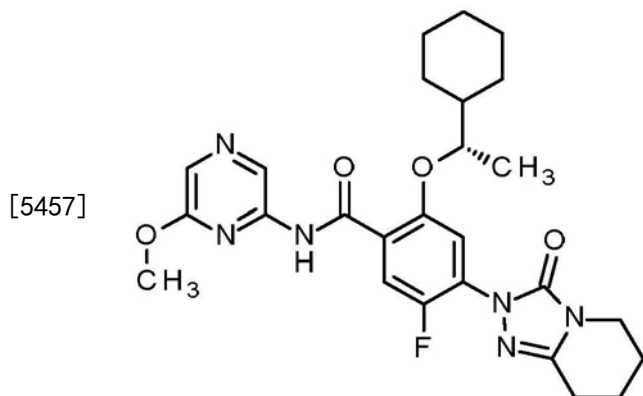
[5453] LC-MS(方法A): $R_t=1.32$ min;MS(ESIpos): $m/z=510$ [M+H]⁺

[5454] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.126(0.59),1.157(0.53),1.181(0.45),1.203(0.77),1.228(0.75),1.234(0.66),1.243(0.52),1.251(0.51),1.260(0.75),1.274(0.41),1.396(4.90),1.412(4.84),1.702(0.48),1.745(0.55),1.770(0.98),1.785

(0.74), 1.795 (0.81), 1.908 (0.54), 1.923 (0.84), 1.935 (0.96), 1.947 (0.93), 1.951 (0.98), 1.966 (0.77), 1.987 (0.60), 2.002 (1.07), 2.007 (1.07), 2.018 (0.89), 2.023 (0.70), 2.032 (0.51), 2.565 (16.00), 2.803 (1.09), 2.819 (2.09), 2.836 (1.18), 3.713 (1.36), 3.729 (2.24), 3.744 (0.98), 4.427 (0.52), 4.442 (0.74), 4.457 (0.49), 7.394 (1.34), 7.409 (1.33), 8.122 (1.70), 8.151 (1.71), 8.172 (1.55), 10.087 (1.09)。

[5455] 实施例127

[5456] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5458] 起始于中间体19和6-甲氧基吡嗪-2-胺。

[5459] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

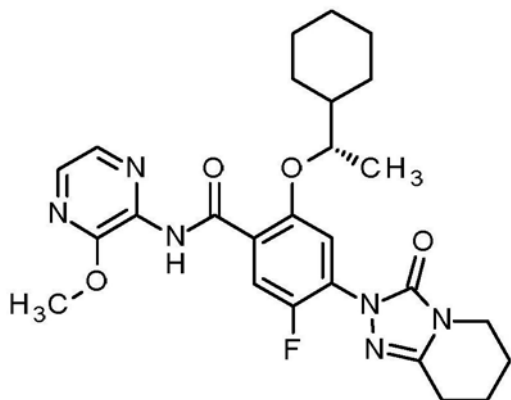
[5460] LC-MS (方法A): $R_t = 1.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$

[5461] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.174 (0.85), 1.205 (1.29), 1.232 (1.01), 1.250 (0.49), 1.261 (0.74), 1.405 (6.24), 1.421 (6.21), 1.622 (0.41), 1.692 (0.43), 1.722 (0.42), 1.782 (0.82), 1.805 (0.78), 1.815 (0.79), 1.830 (0.48), 1.839 (0.54), 1.850 (0.55), 1.874 (0.41), 1.925 (0.64), 1.933 (0.75), 1.937 (0.83), 1.948 (0.85), 1.952 (0.91), 1.964 (0.42), 1.968 (0.45), 1.990 (0.47), 2.005 (1.03), 2.010 (1.16), 2.019 (1.17), 2.025 (0.94), 2.035 (0.74), 2.040 (0.60), 2.047 (0.57), 2.803 (1.29), 2.820 (2.44), 2.836 (1.42), 3.714 (1.66), 3.729 (2.70), 3.744 (1.15), 3.953 (16.00), 4.458 (0.57), 4.473 (0.83), 4.489 (0.55), 7.414 (1.62), 7.428 (1.59), 8.043 (3.93), 8.143 (2.27), 8.172 (2.20), 9.260 (3.63), 10.567 (1.22)。

[5462] 实施例128

[5463] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5464]



[5465] 起始于中间体19和3-甲氧基吡嗪-2-胺。

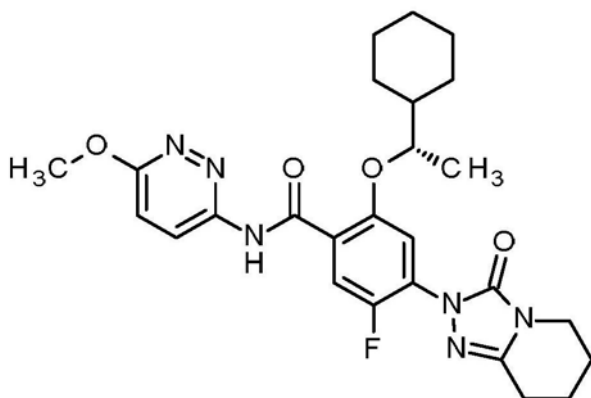
[5466] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5467] LC-MS(方法A): $R_t=1.34\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=512[M+H]^+$

[5468] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.036(0.79),1.041(0.60),1.049(0.57),1.079(0.89),1.112(0.97),1.135(0.55),1.143(0.58),1.166(0.70),1.192(1.34),1.221(0.88),1.229(0.71),1.252(0.86),1.259(0.80),1.278(3.86),1.296(0.56),1.397(6.33),1.412(6.33),1.682(0.57),1.713(0.66),1.748(0.72),1.756(0.69),1.791(2.14),1.817(1.64),1.903(0.41),1.919(1.04),1.931(1.47),1.946(1.63),1.962(1.17),1.983(1.86),2.002(2.29),2.012(2.41),2.040(0.58),2.798(1.63),2.814(3.19),2.830(1.79),3.710(1.95),3.725(3.34),3.740(1.56),4.091(16.00),4.400(0.78),4.416(1.16),4.431(0.77),7.374(1.89),7.389(1.90),7.837(1.71),7.844(1.91),8.064(1.59),8.071(1.60),8.156(2.14),8.185(2.12),10.658(1.61)。

[5469] 实施例129

[5470] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5471]



[5472] 起始于中间体19和6-甲氧基吡嗪-3-胺。

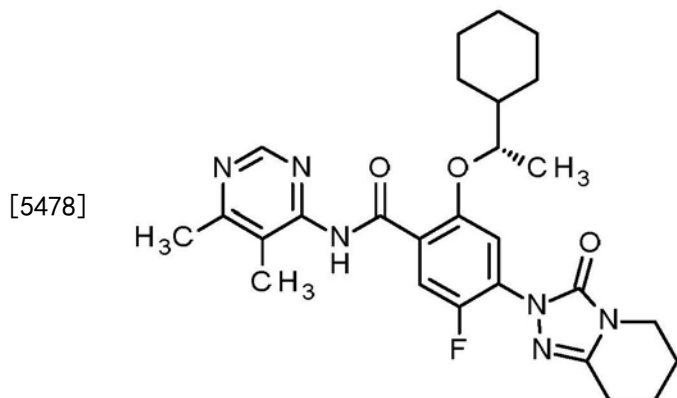
[5473] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5474] LC-MS(方法A): $R_t=1.40\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=511[M+H]^+$

[5475] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.149(0.81),1.181(0.83),1.445(5.28),1.461(5.44),1.946(0.73),1.950(0.78),2.002(0.83),2.007(0.87),2.017(1.07),2.023(0.90),2.802(1.11),2.818(2.14),2.834(1.23),3.713(1.43),3.729(2.30),3.744

(1.01), 4.127 (16.00), 4.436 (0.88), 7.036 (1.70), 7.059 (1.69), 7.061 (1.63), 7.387 (1.42), 7.402 (1.42), 8.105 (1.96), 8.135 (1.92), 8.587 (2.83), 8.610 (2.65), 10.991 (1.13)。

[5476] 实施例130

[5477] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5479] 起始于中间体19和5,6-二甲基嘧啶-4-胺。

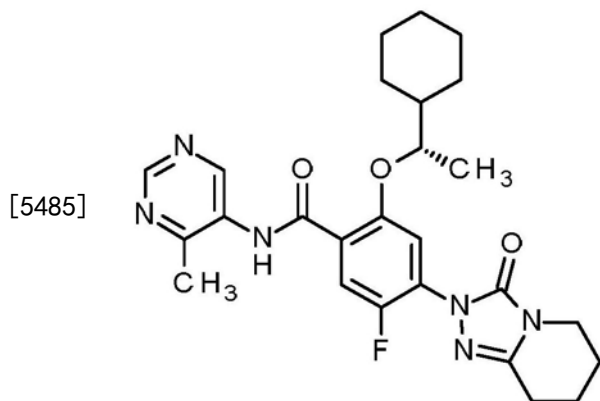
[5480] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5481] LC-MS(方法A): $R_t=1.28$ min;MS(ESIpos): $m/z=509$ [M+H]⁺

[5482] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.121(0.74),1.129(0.69),1.152(1.26),1.179(1.50),1.206(1.45),1.212(1.37),1.224(0.79),1.239(1.12),1.247(1.04),1.255(1.08),1.263(1.35),1.271(1.08),1.278(0.96),1.287(0.80),1.294(0.76),1.302(0.67),1.369(0.96),1.385(1.02),1.406(11.40),1.421(11.11),1.681(0.88),1.713(0.91),1.729(0.64),1.737(0.66),1.744(0.66),1.773(2.00),1.798(2.32),1.908(0.46),1.924(1.28),1.936(1.70),1.947(1.79),1.951(1.88),1.967(1.14),1.988(1.42),2.007(2.32),2.017(2.31),2.029(1.16),2.047(0.47),2.238(16.00),2.598(11.14),2.803(2.48),2.812(1.16),2.819(4.69),2.836(2.72),3.713(3.07),3.720(0.91),3.728(5.05),3.743(2.21),4.428(1.08),4.444(1.61),4.459(1.06),7.408(2.90),7.423(2.92),8.093(4.16),8.121(4.04),8.787(4.14),10.250(1.31)。

[5483] 实施例131

[5484] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基嘧啶-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5486] 起始于中间体19和4-甲基咪唑-5-胺。

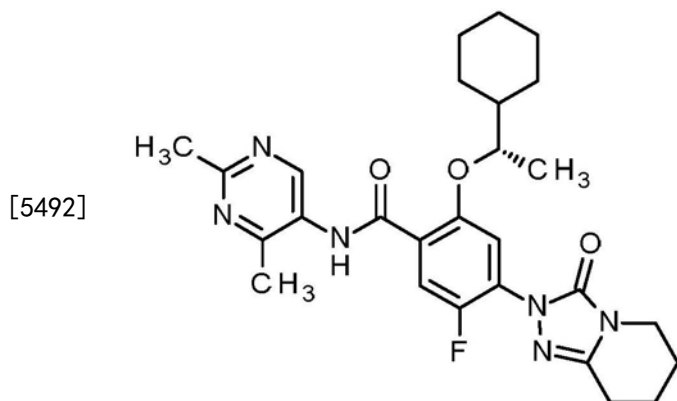
[5487] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5488] LC-MS(方法A): $R_t=1.21$ min;MS(ESIpos): $m/z=495$ [M+H]⁺

[5489] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.036(0.42),1.068(0.56),1.074(0.56),1.100(0.64),1.123(0.52),1.132(0.68),1.138(0.62),1.145(0.54),1.153(0.63),1.161(0.61),1.183(0.82),1.214(0.85),1.245(0.91),1.254(0.71),1.261(1.29),1.399(6.46),1.414(6.67),1.595(5.20),1.695(0.72),1.715(0.83),1.723(0.94),1.731(0.86),1.740(0.94),1.754(0.86),1.762(0.97),1.776(1.24),1.804(0.62),1.928(0.80),1.941(1.05),1.952(1.19),1.956(1.36),1.968(0.97),1.993(0.94),1.999(0.97),2.007(1.26),2.013(1.16),2.023(1.10),2.028(0.92),2.037(0.67),2.580(16.00),2.809(1.55),2.824(2.90),2.840(1.64),3.102(0.42),3.717(1.93),3.733(3.14),3.748(1.38),4.447(0.69),4.463(1.02),4.479(0.65),7.445(1.85),7.459(1.84),8.139(2.52),8.168(2.48),8.935(3.62),9.325(2.90),9.764(1.57)。

[5490] 实施例132

[5491] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二甲基咪唑-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5493] 起始于中间体19和2,4-二甲基咪唑-5-胺。

[5494] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.2%氨水,乙腈)。

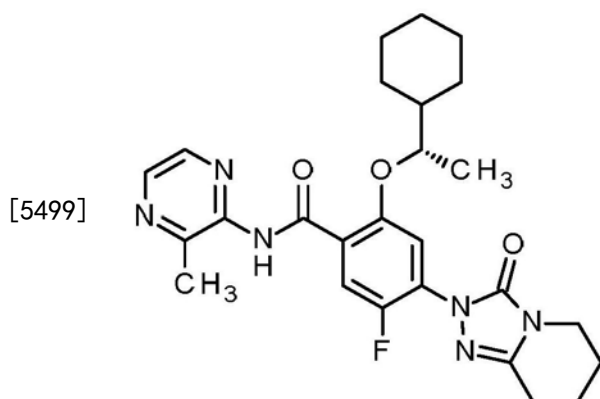
[5495] LC-MS(方法B): $R_t=1.23$ min;MS(ESIpos): $m/z=509$ [M+H]⁺

[5496] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.060(0.45),1.066(0.45),1.114(0.60),1.142(0.76),1.177(0.77),1.210(0.75),1.217(0.47),1.240(0.71),1.260(0.69),1.388

(6.64), 1.404 (6.66), 1.618 (1.40), 1.688 (0.69), 1.701 (0.68), 1.710 (0.75), 1.717 (0.87), 1.725 (0.80), 1.736 (0.72), 1.749 (0.69), 1.768 (1.15), 1.798 (0.60), 1.925 (0.73), 1.937 (1.02), 1.948 (1.30), 1.952 (1.44), 1.964 (0.77), 1.990 (0.90), 2.004 (1.01), 2.009 (1.01), 2.019 (1.04), 2.024 (0.85), 2.033 (0.62), 2.527 (16.00), 2.725 (12.54), 2.805 (1.47), 2.820 (2.85), 2.836 (1.62), 3.713 (1.89), 3.729 (3.04), 3.744 (1.33), 4.438 (0.67), 4.454 (1.00), 4.470 (0.64), 7.428 (1.78), 7.443 (1.78), 8.131 (2.56), 8.160 (2.52), 9.102 (3.75), 9.689 (1.62)。

[5497] 实施例133

[5498] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡嗪-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5500] 起始于中间体19和3-甲基吡嗪-2-胺。

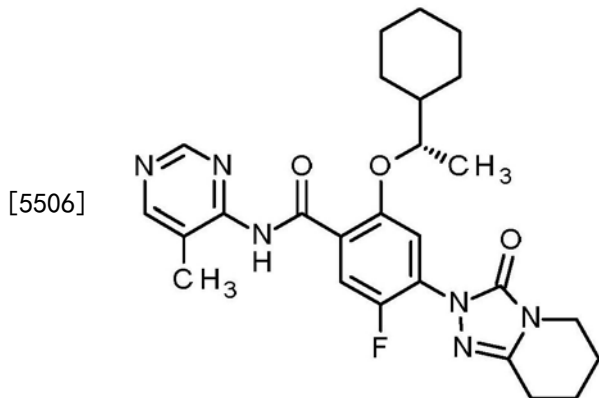
[5501] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5502] LC-MS (方法A): $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 495 [M+H]^+$

[5503] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.102 (0.63), 1.110 (0.58), 1.133 (1.08), 1.140 (0.90), 1.156 (0.59), 1.164 (1.04), 1.171 (0.94), 1.181 (0.59), 1.194 (0.60), 1.204 (1.17), 1.209 (1.14), 1.218 (0.53), 1.233 (1.23), 1.242 (0.93), 1.249 (0.86), 1.264 (0.90), 1.273 (0.67), 1.281 (0.60), 1.289 (0.49), 1.405 (9.32), 1.421 (9.40), 1.623 (0.60), 1.673 (0.71), 1.706 (0.72), 1.714 (0.61), 1.722 (0.42), 1.730 (0.41), 1.737 (0.50), 1.743 (0.69), 1.760 (1.44), 1.766 (1.62), 1.780 (1.73), 1.789 (1.61), 1.798 (1.24), 1.924 (0.97), 1.932 (1.16), 1.937 (1.31), 1.948 (1.34), 1.952 (1.44), 1.968 (0.90), 1.988 (1.12), 1.994 (0.91), 2.009 (1.88), 2.018 (1.86), 2.033 (0.88), 2.608 (16.00), 2.805 (2.03), 2.820 (3.89), 2.837 (2.21), 3.714 (2.51), 3.730 (4.21), 3.744 (1.81), 4.435 (0.96), 4.450 (1.39), 4.465 (0.92), 7.408 (2.54), 7.423 (2.52), 8.126 (3.34), 8.155 (3.34), 8.298 (1.88), 8.304 (2.07), 8.389 (2.50), 8.395 (2.21), 10.183 (2.08)。

[5504] 实施例134

[5505] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基咪啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5507] 起始于中间体19和5-甲基咪唑-4-胺。

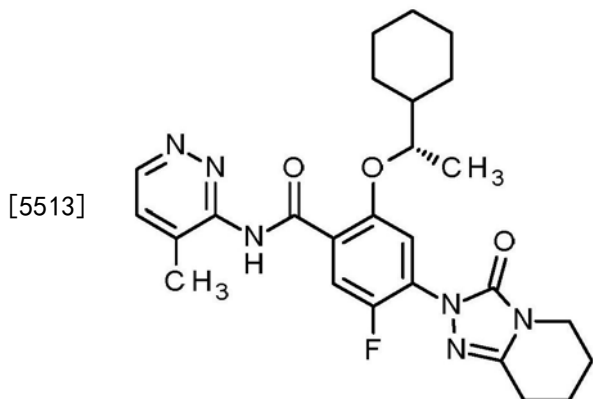
[5508] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.2%氨水,乙腈)。

[5509] LC-MS(方法B): $R_t=1.22$ min;MS(ESIpos): $m/z=495$ [M+H]⁺

[5510] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.110(0.74),1.118(0.66),1.141(1.27),1.148(0.99),1.165(1.10),1.172(1.23),1.188(1.05),1.195(1.14),1.202(0.80),1.217(0.89),1.221(0.90),1.238(0.85),1.245(0.97),1.253(0.88),1.263(0.93),1.270(0.82),1.276(0.71),1.285(0.60),1.294(0.52),1.402(9.98),1.418(9.92),1.700(2.07),1.729(0.56),1.736(0.54),1.764(1.73),1.772(1.75),1.788(1.89),1.911(0.52),1.920(1.08),1.927(1.31),1.932(1.46),1.943(1.49),1.947(1.59),1.963(0.98),1.983(1.28),2.004(2.04),2.014(2.19),2.025(1.01),2.042(0.40),2.313(16.00),2.799(2.16),2.815(4.15),2.831(2.34),3.097(0.64),3.708(2.76),3.723(4.43),3.739(1.96),4.423(1.02),4.438(1.51),4.454(0.98),7.409(2.73),7.424(2.70),8.099(3.71),8.128(3.65),8.562(4.24),8.910(4.80),10.247(2.28)。

[5511] 实施例135

[5512] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基咪唑-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5514] 起始于中间体19和4-甲基咪唑-3-胺。

[5515] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

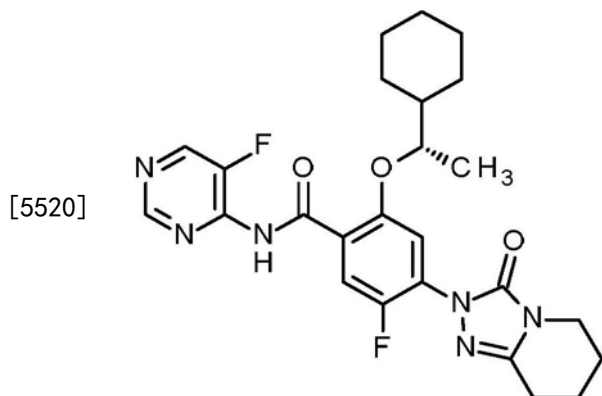
[5516] LC-MS(方法A): $R_t=1.19$ min;MS(ESIpos): $m/z=495$ [M+H]⁺

[5517] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.100(0.44),1.129(1.24),1.158(1.74),1.190(1.61),1.223(1.78),1.227(1.79),1.240(1.27),1.249(1.61),1.263(2.61),1.271

(2.03), 1.294 (1.33), 1.302 (1.23), 1.326 (0.48), 1.433 (13.98), 1.448 (13.80), 1.664 (3.93), 1.765 (2.70), 1.800 (3.50), 1.829 (1.51), 1.911 (0.65), 1.926 (1.69), 1.939 (2.22), 1.950 (2.30), 1.953 (2.42), 1.969 (1.17), 1.991 (1.46), 2.005 (3.08), 2.010 (3.13), 2.020 (2.83), 2.026 (2.45), 2.035 (2.34), 2.398 (16.00), 2.807 (3.36), 2.823 (6.46), 2.839 (3.67), 3.717 (4.19), 3.732 (7.02), 3.747 (3.04), 4.440 (1.41), 4.456 (2.03), 4.470 (1.36), 7.006 (0.53), 7.420 (5.35), 7.435 (5.86), 7.529 (0.58), 8.093 (5.55), 8.121 (5.47), 8.971 (2.05), 8.983 (2.01), 10.558 (2.28)。

[5518] 实施例136

[5519] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5521] 起始于中间体19和5-氟嘧啶-4-胺。

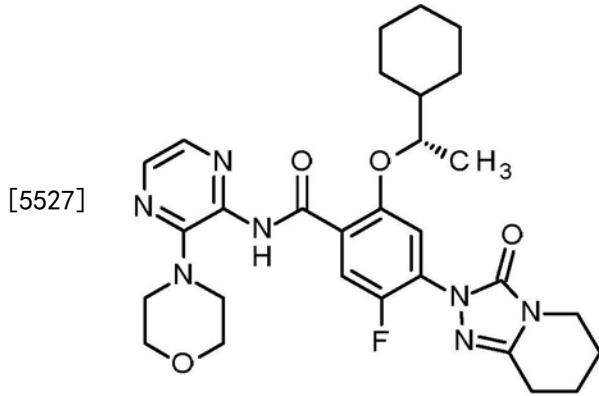
[5522] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5523] LC-MS (方法A): $R_t = 1.27$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 497$ [M-H]⁻

[5524] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.059 (1.01), 1.067 (0.98), 1.088 (1.15), 1.097 (1.31), 1.111 (1.20), 1.119 (1.05), 1.128 (0.99), 1.136 (1.24), 1.142 (1.47), 1.149 (1.34), 1.157 (0.71), 1.173 (1.01), 1.180 (1.48), 1.188 (0.73), 1.204 (0.55), 1.211 (0.91), 1.233 (0.84), 1.240 (0.84), 1.256 (1.15), 1.264 (1.62), 1.271 (1.51), 1.277 (1.29), 1.287 (1.08), 1.295 (1.23), 1.303 (1.12), 1.308 (1.03), 1.316 (0.63), 1.327 (0.40), 1.400 (16.00), 1.415 (15.57), 1.634 (2.45), 1.691 (1.18), 1.722 (1.07), 1.784 (3.55), 1.796 (2.87), 1.803 (2.96), 1.907 (0.59), 1.914 (0.78), 1.922 (1.74), 1.929 (2.09), 1.934 (2.34), 1.946 (2.42), 1.950 (2.61), 1.962 (1.49), 1.966 (1.81), 1.986 (1.79), 1.993 (1.57), 2.002 (3.11), 2.007 (3.37), 2.016 (3.58), 2.022 (2.33), 2.028 (1.53), 2.031 (1.57), 2.045 (0.67), 2.801 (3.70), 2.817 (7.06), 2.834 (4.10), 3.710 (4.73), 3.726 (7.62), 3.741 (3.34), 4.435 (1.55), 4.451 (2.33), 4.467 (1.52), 7.430 (4.52), 7.444 (4.54), 8.145 (6.44), 8.174 (6.34), 8.551 (5.33), 8.558 (5.23), 8.890 (5.58), 8.895 (5.48), 10.794 (2.81)。

[5525] 实施例137

[5526] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[3-(吗啉-4-基)吡嗪-2-基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5528] 起始于中间体19和3-(吗啉-4-基)吡嗪-2-胺。

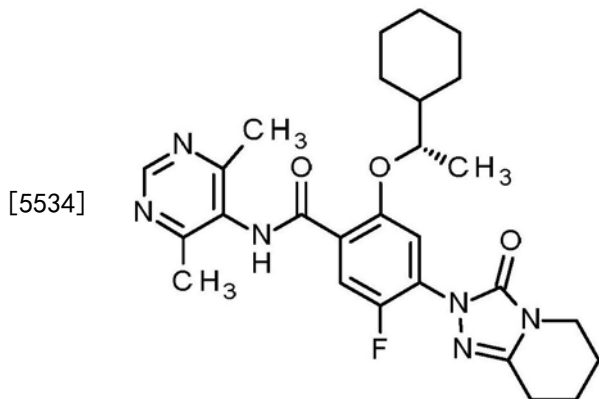
[5529] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5530] LC-MS(方法A): $R_t = 1.27$ min; MS (ESI neg): $m/z = 564$ [M-H]⁻

[5531] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.016 (0.54), 1.048 (1.86), 1.079 (2.64), 1.109 (2.34), 1.123 (2.56), 1.154 (2.83), 1.180 (2.10), 1.213 (1.21), 1.245 (0.63), 1.261 (0.97), 1.369 (3.14), 1.385 (4.62), 1.390 (15.80), 1.406 (16.00), 1.637 (2.07), 1.667 (2.27), 1.695 (2.32), 1.729 (3.97), 1.737 (4.24), 1.760 (3.18), 1.833 (0.43), 1.912 (2.02), 1.926 (2.99), 1.938 (3.99), 1.950 (4.06), 1.953 (3.87), 1.965 (1.59), 1.991 (1.56), 2.005 (2.95), 2.011 (2.96), 2.021 (3.20), 2.026 (2.57), 2.035 (1.88), 2.049 (0.77), 2.803 (3.99), 2.812 (2.63), 2.819 (7.65), 2.828 (1.57), 2.835 (4.32), 3.273 (0.95), 3.285 (1.46), 3.306 (2.14), 3.319 (2.79), 3.328 (2.15), 3.359 (2.03), 3.368 (2.80), 3.382 (2.35), 3.403 (1.46), 3.414 (1.01), 3.704 (0.96), 3.716 (5.16), 3.731 (8.33), 3.746 (3.55), 3.784 (0.71), 3.792 (1.12), 3.812 (4.20), 3.821 (7.47), 3.826 (6.26), 3.830 (6.33), 3.836 (7.10), 3.845 (3.71), 3.865 (0.89), 3.873 (0.54), 4.354 (0.44), 4.369 (1.73), 4.385 (2.60), 4.400 (1.73), 4.415 (0.45), 4.485 (0.41), 7.006 (0.48), 7.390 (4.67), 7.405 (4.61), 7.449 (0.81), 7.463 (0.79), 7.529 (0.48), 8.014 (1.32), 8.041 (1.08), 8.072 (5.79), 8.079 (8.31), 8.107 (8.60), 8.113 (6.24), 8.156 (6.14), 8.185 (6.20), 10.210 (3.81)。

[5532] 实施例138

[5533] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5535] 起始于中间体19和4,6-二甲基嘧啶-5-胺。

[5536] 产物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

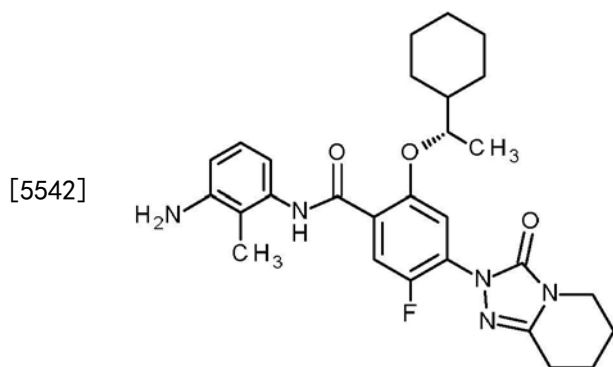
[5537] LC-MS(方法A): $R_t=1.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=509[M+H]^+$

[5538] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.388(3.64),1.404(3.60),1.588(0.60),1.720(0.64),1.756(0.60),1.930(0.52),1.942(0.79),1.953(0.67),1.957(0.70),1.973(0.52),2.009(0.53),2.014(0.57),2.024(0.58),2.029(0.49),2.506(16.00),2.810(0.81),2.826(1.58),2.843(0.89),3.719(1.03),3.734(1.69),3.750(0.75),4.495(0.55),7.433(1.00),7.447(0.99),8.127(1.39),8.156(1.37),8.909(2.11),9.558(0.93)。

[5539] 实施例139-147根据上述一般方法类似地制备。

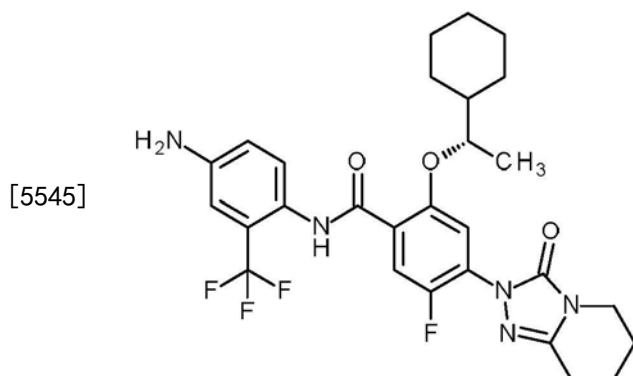
[5540] 实施例139

[5541] N-(3-氨基-2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



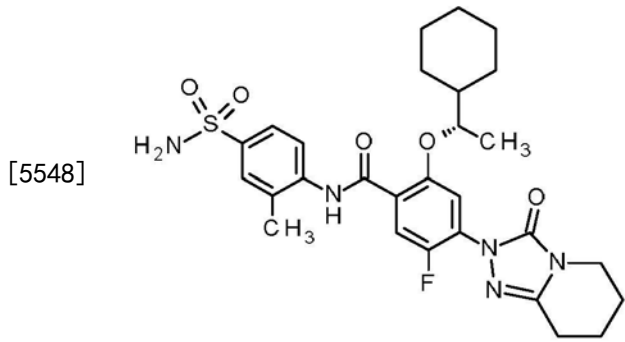
[5543] 实施例140

[5544] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



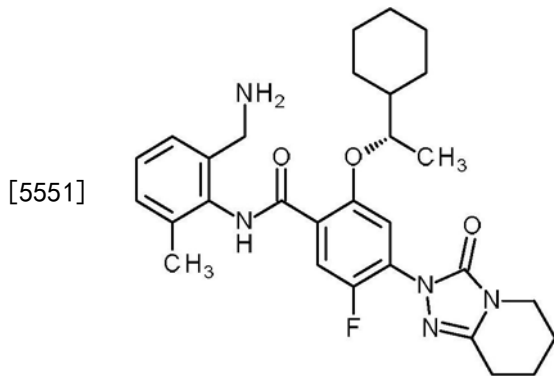
[5546] 实施例141

[5547] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-甲基-4-氨基磺酰基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



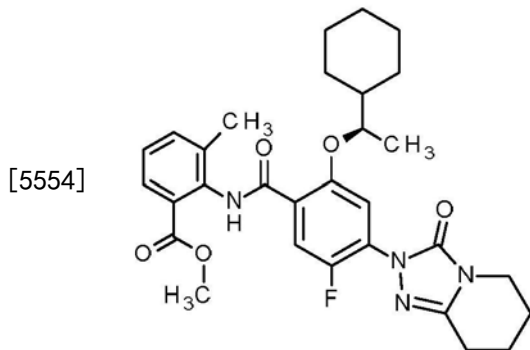
[5549] 实施例142

[5550] N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5552] 实施例143

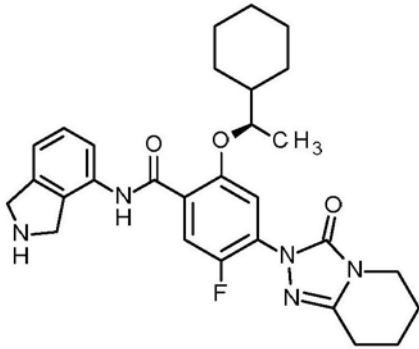
[5553] 2-({2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸甲酯



[5555] 实施例144

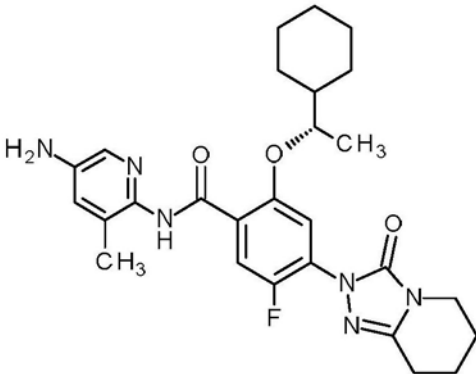
[5556] 2-[(1R)-1-环己基乙氧基]-N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5557]

[5558] 实施例145

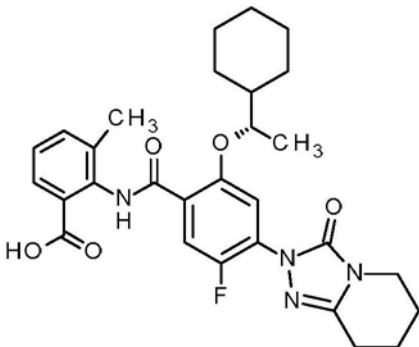
[5559] N-(5-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5560]

[5561] 实施例146

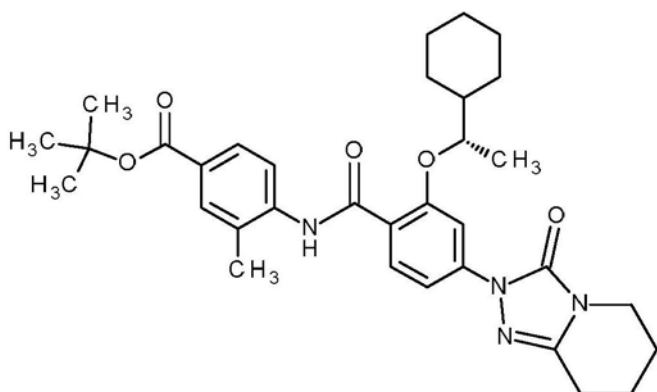
[5562] 2-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸

[5563]

[5564] 实施例147

[5565] 4-({2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯甲酸叔丁酯

[5566]

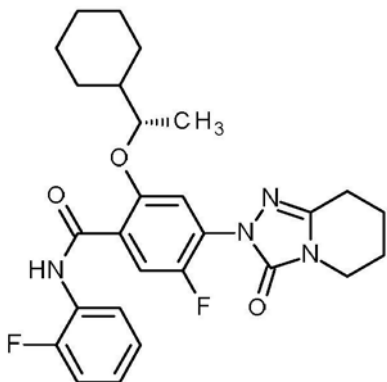


[5567] 实施例148-179如实施例113所述制备,起始于2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体19)和相应的胺,如示出的那样。将产物通过快速色谱纯化,或如果明确提及,通过制备性HPLC纯化。

[5568] 实施例148

[5569] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5570]



[5571] 起始于中间体19和2-氟苯胺。

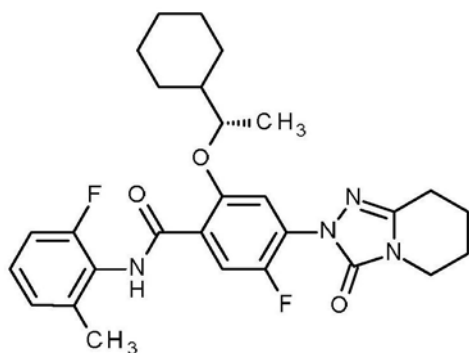
[5572] MS (ESIpos) : $m/z = 497 (M+H)^+$

[5573] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96-1.21 (m, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.65-1.86 (m, 5H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 7.03-7.21 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.61 (td, 1H), 10.4 (s, 1H)。

[5574] 实施例149

[5575] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5576]



[5577] 起始于中间体19和2-氟-6-甲基苯胺。

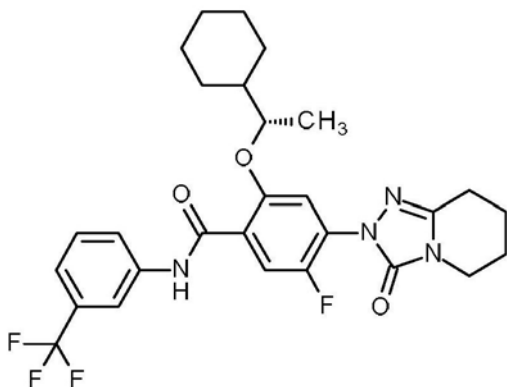
[5578] MS (ESIpos) :m/z=511 (M+H)⁺

[5579] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.97-1.31 (m, 5H), 1.37 (d, 3H), 1.62-1.80 (m, 5H), 1.89-2.05 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 7.00 (td, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[5580] 实施例150

[5581] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[5582]



[5583] 起始于中间体19和3-(三氟甲基)苯胺。

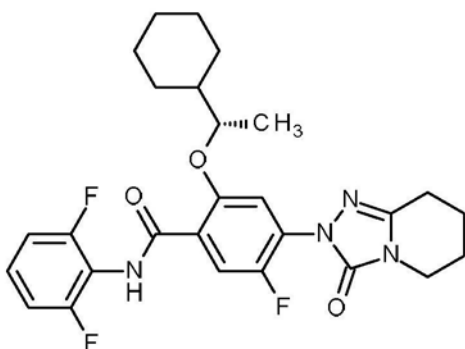
[5584] MS (ESIpos) :m/z=547 (M+H)⁺

[5585] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.06-1.36 (m, 5H), 1.40 (d, 3H), 1.68-1.86 (5H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 1.97-2.07 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.3 (s, 1H)。

[5586] 实施例151

[5587] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5588]



[5589] 起始于中间体19和2,6-二氟苯胺。

[5590] MS (ESIpos) :m/z=515 (M+H)⁺

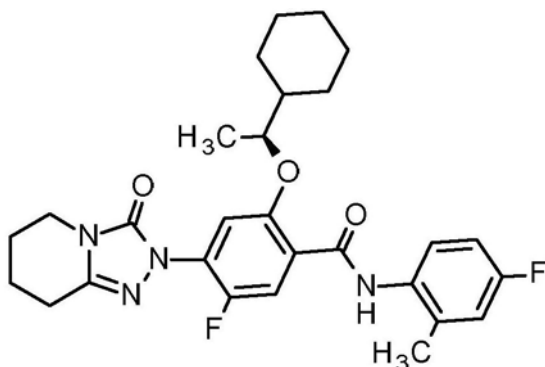
[5591] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.97-1.33 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.64-1.82 (m, 5H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[5592] 实施例152

[5593] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四

氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5594]



[5595] 起始于中间体19和4-氟-2-甲基苯胺。

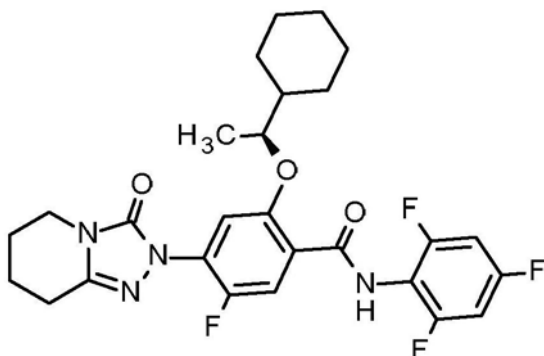
[5596] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5597] LC-MS(方法C): $R_t=1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=511[M+H]^+$

[5598] 实施例153

[5599] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)苯甲酰胺

[5600]



[5601] 起始于中间体19和2,4,6-三氟苯胺。

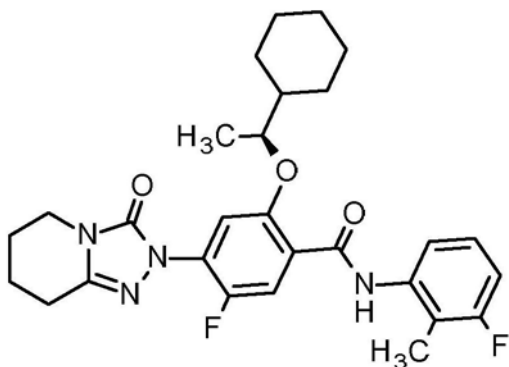
[5602] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5603] LC-MS(方法C): $R_t=1.50\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=533[M+H]^+$

[5604] 实施例154

[5605] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5606]



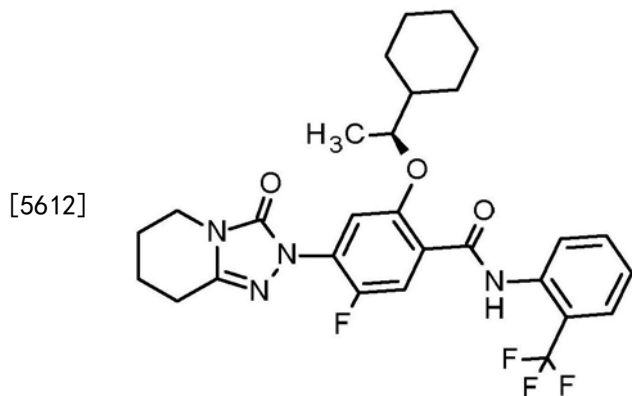
[5607] 起始于中间体19和3-氟-2-甲基苯胺。

[5608] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5609] LC-MS(方法C): $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=511[M+H]^+$

[5610] 实施例155

[5611] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺



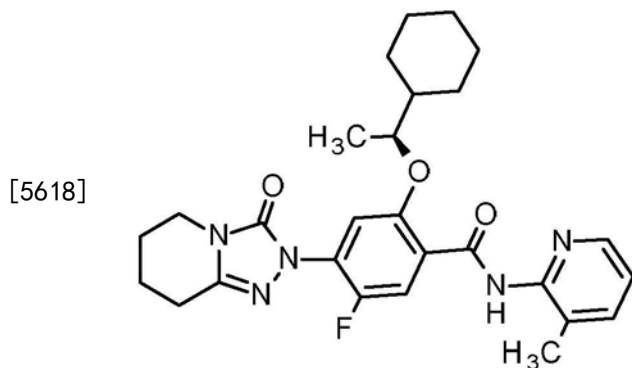
[5613] 起始于中间体19和1-甲基-2-(三氟甲基)苯。

[5614] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5615] LC-MS(方法C): $R_t=1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=547[M+H]^+$

[5616] 实施例156

[5617] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5619] 起始于中间体19和2,3-二甲基吡啶。

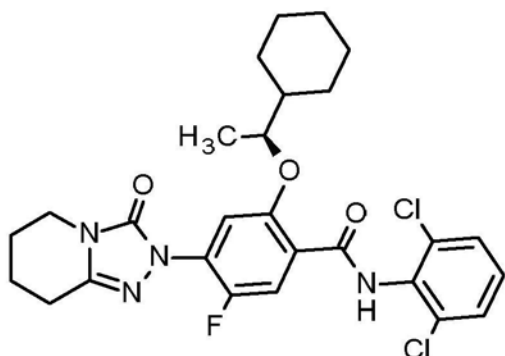
[5620] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5621] LC-MS(方法C): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=494[M+H]^+$

[5622] 实施例157

[5623] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5624]



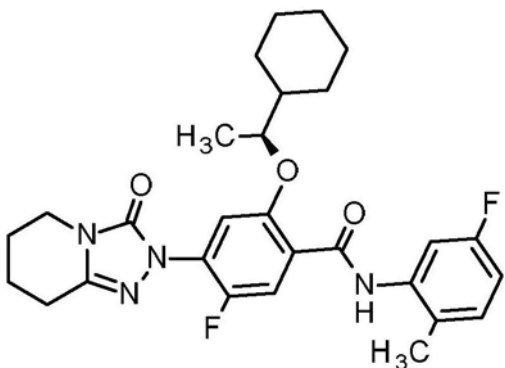
[5625] 起始于中间体19和1,3-二氯-2-甲基苯。

[5626] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5627] LC-MS(方法C): $R_t=1.54\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=548[M+H]^+$

[5628] 实施例158

[5629] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5630]



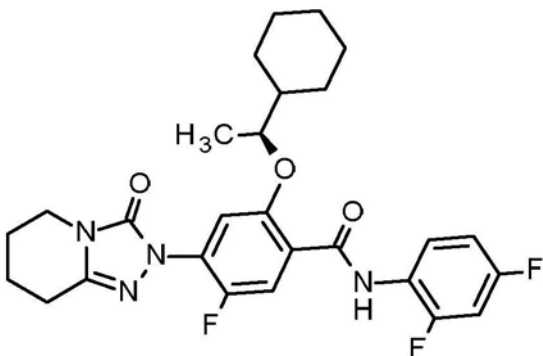
[5631] 起始于中间体19和5-氟-2-甲基苯胺。

[5632] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5633] LC-MS(方法C): $R_t=1.56\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=511[M+H]^+$

[5634] 实施例159

[5635] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(2,4-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5636]



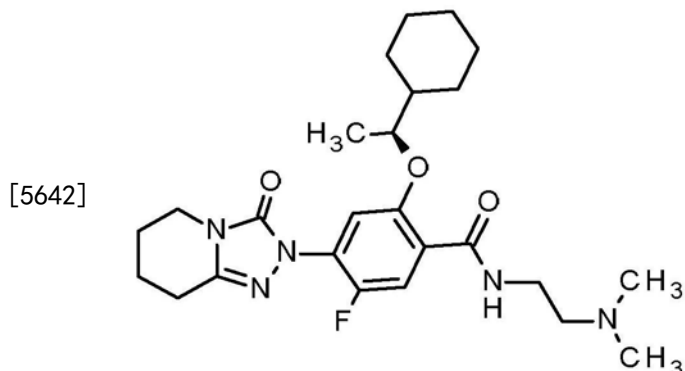
[5637] 起始于中间体19和2,4-二氟苯胺。

[5638] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5639] LC-MS(方法C): $R_t=1.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=515[M+H]^+$

[5640] 实施例160

[5641] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



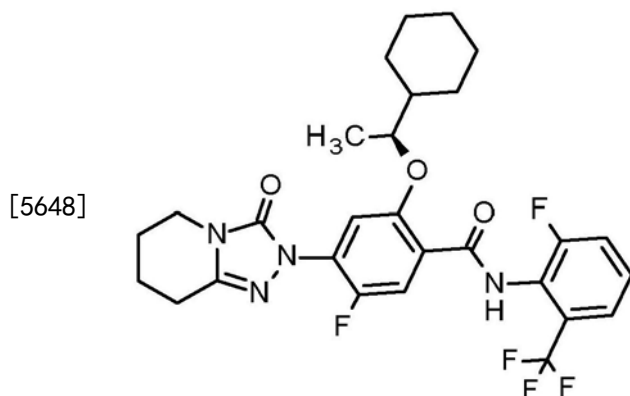
[5643] 起始于中间体19和N,N-二甲基乙-1,2-二胺。

[5644] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5645] LC-MS(方法C): $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=474[M+H]^+$

[5646] 实施例161

[5647] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5649] 起始于中间体19和2-氟-6-(三氟甲基)苯胺。

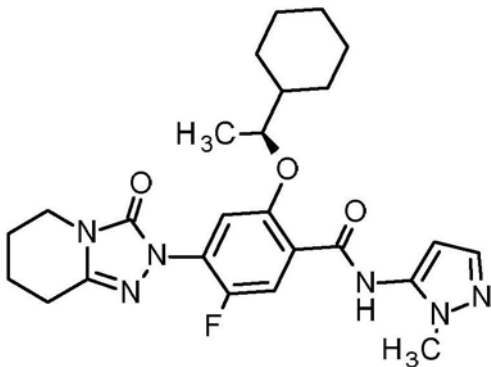
[5650] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5651] LC-MS(方法C): $R_t=1.53\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=565[M+H]^+$

[5652] 实施例162

[5653] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5654]



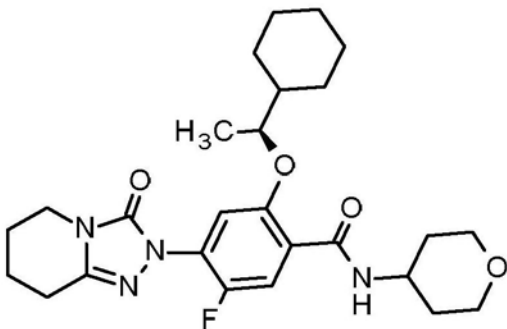
[5655] 起始于中间体19和1-甲基-1H-吡唑-5-胺。

[5656] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。[5657] LC-MS (方法C) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 483 [M+H]^+$

[5658] 实施例163

[5659] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[5660]



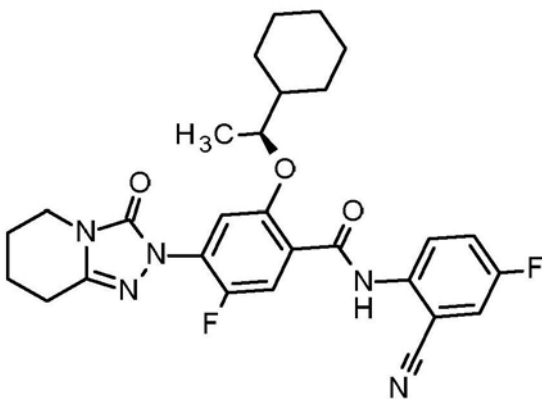
[5661] 起始于中间体19和四氢-2H-吡喃-4-胺。

[5662] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。[5663] LC-MS (方法C) : $R_t = 1.27\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 487 [M+H]^+$

[5664] 实施例164

[5665] N-(2-氰基-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5666]



[5667] 起始于中间体19和2-氨基-5-氟苯甲腈。

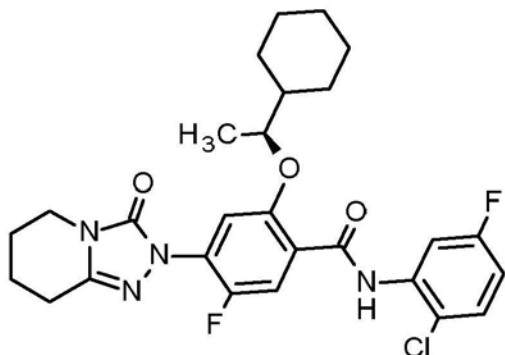
[5668] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5669] LC-MS(方法C): $R_t=1.49\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=522[M+H]^+$

[5670] 实施例165

[5671] N-(2-氯-5-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5672]



[5673] 起始于中间体19和2-氯-5-氟苯胺。

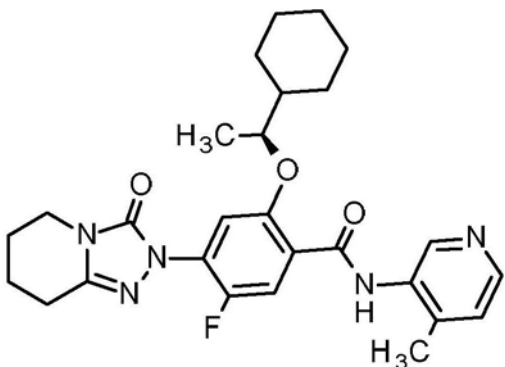
[5674] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5675] LC-MS(方法C): $R_t=1.67\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=532[M+H]^+$

[5676] 实施例166

[5677] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5678]



[5679] 起始于中间体19和4-甲基吡啶-3-胺。

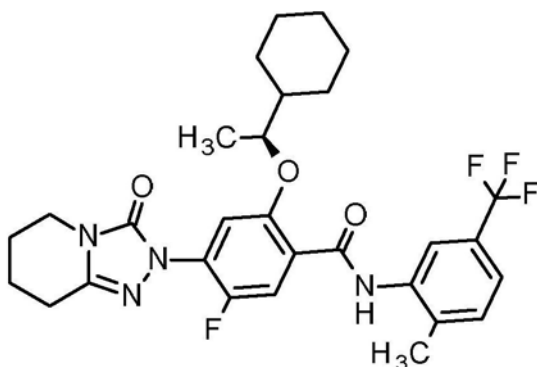
[5680] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5681] LC-MS(方法C): $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=494[M+H]^+$

[5682] 实施例167

[5683] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5684]



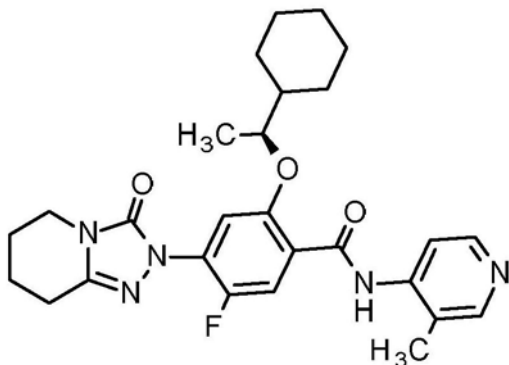
[5685] 起始于中间体19和2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺。

[5686] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5687] LC-MS(方法C): $R_t=1.62$ min;MS(ESIpos): $m/z=561$ [M+H]⁺

[5688] 实施例168

[5689] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(3-甲基吡啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5690]



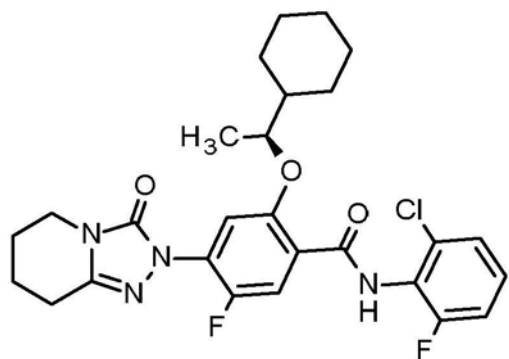
[5691] 起始于中间体19和3-甲基吡啶-4-胺。

[5692] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5693] LC-MS(方法C): $R_t=0.96$ min;MS(ESIpos): $m/z=494$ [M+H]⁺

[5694] 实施例169

[5695] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5696]



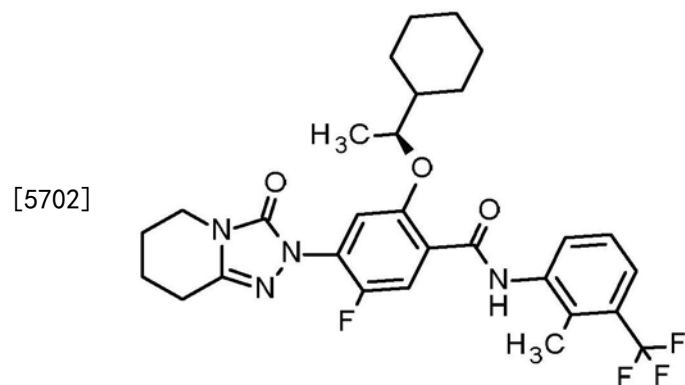
[5697] 起始于中间体19和2-氯-6-氟苯胺。

[5698] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5699] LC-MS(方法C): $R_t=1.51\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=532[M+H]^+$

[5700] 实施例170

[5701] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



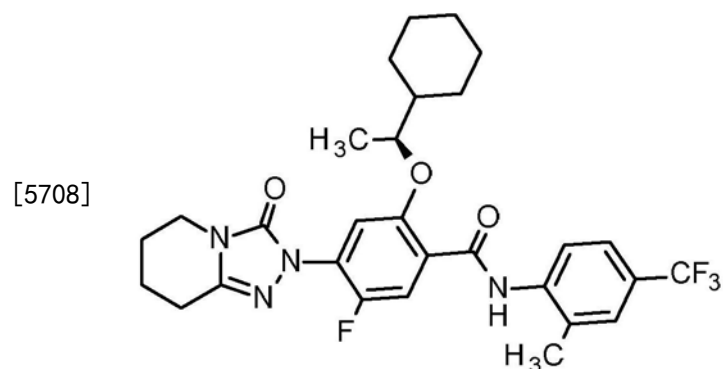
[5703] 起始于中间体19和2-甲基-3-(三氟甲基)苯胺。

[5704] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5705] LC-MS(方法C): $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=561[M+H]^+$

[5706] 实施例171

[5707] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5709] 起始于中间体19和2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺。

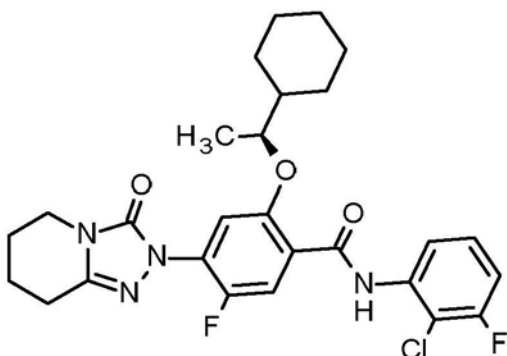
[5710] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5711] LC-MS(方法C): $R_t=1.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=561[M+H]^+$

[5712] 实施例172

[5713] N-(2-氯-3-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5714]



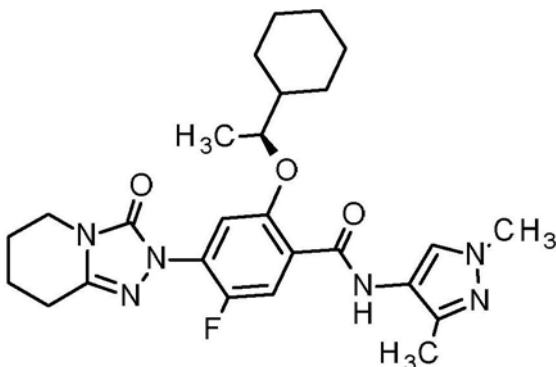
[5715] 起始于中间体19和2-氯-3-氟苯胺。

[5716] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5717] LC-MS(方法C): $R_t=1.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=532[M+H]^+$

[5718] 实施例173

[5719] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5720]



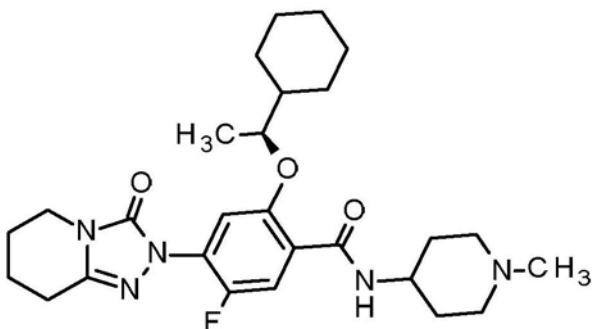
[5721] 起始于中间体19和1,3-二甲基-1H-吡啶-4-胺。

[5722] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5723] LC-MS(方法C): $R_t=1.25\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=497[M+H]^+$

[5724] 实施例174

[5725] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5726]



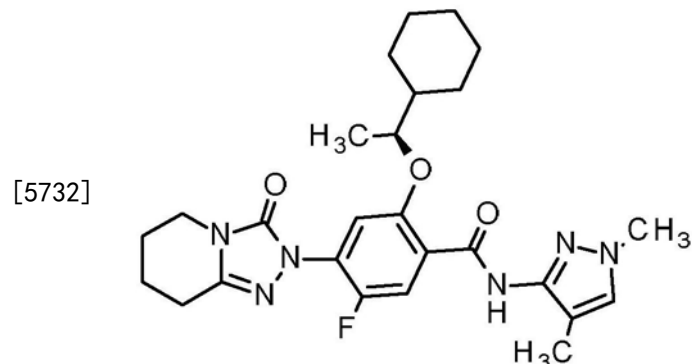
[5727] 起始于中间体19和1-甲基哌啶-4-胺。

[5728] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5729] LC-MS(方法C): $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=500[M+H]^+$

[5730] 实施例175

[5731] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



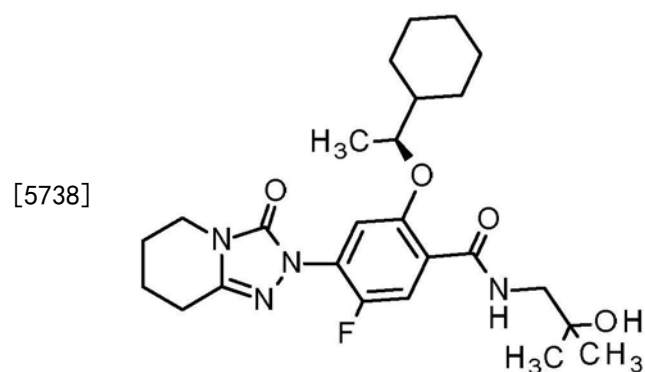
[5733] 起始于中间体19和1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺。

[5734] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5735] LC-MS(方法C): $R_t=1.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=497[M+H]^+$

[5736] 实施例176

[5737] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



[5739] 起始于中间体19和1-氨基-2-甲基丙-2-醇。

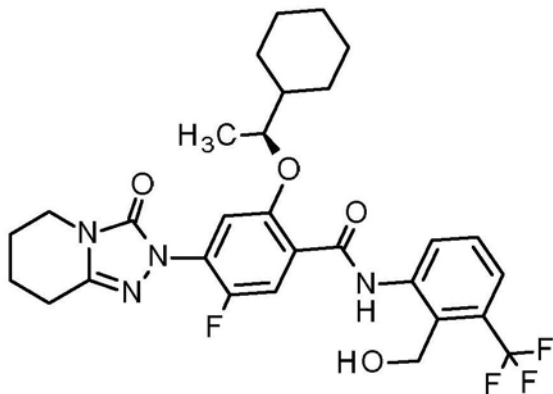
[5740] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5741] LC-MS(方法C): $R_t=1.21\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=475[M+H]^+$

[5742] 实施例177

[5743] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-[2-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5744]



[5745] 起始于中间体19和[2-氨基-6-(三氟甲基)苯基]甲醇。

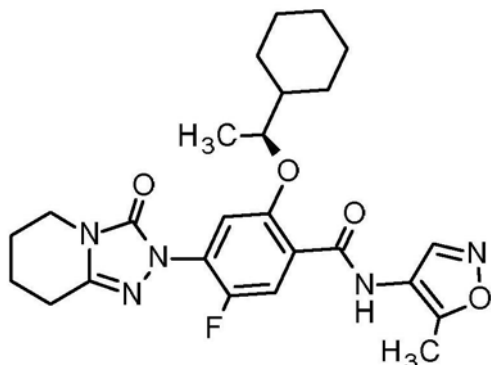
[5746] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5747] LC-MS(方法C): $R_t=1.45\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=577[M+H]^+$

[5748] 实施例178

[5749] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-N-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5750]



[5751] 起始于中间体19和5-甲基-1,2-噁唑-4-胺。

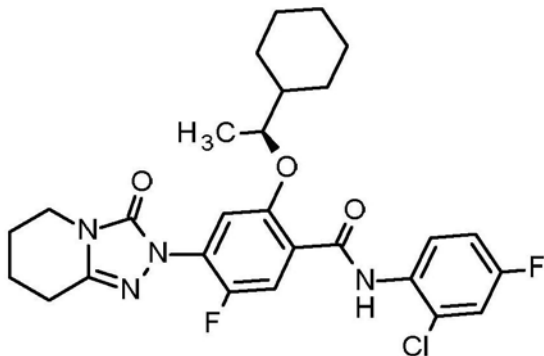
[5752] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5753] LC-MS(方法C): $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=484[M+H]^+$

[5754] 实施例179

[5755] N-(2-氯-4-氟苯基)-2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[5756]



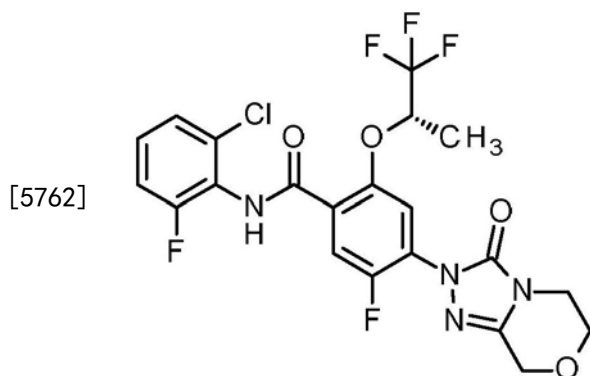
[5757] 起始于中间体19和2-氯-4-氟苯胺。

[5758] 产物经制备性HPLC纯化(YMC Actus Triart C18 100x30mm 5 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[5759] LC-MS(方法C): $R_t=1.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=532[M+H]^+$

[5760] 实施例180

[5761] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5763] 向5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体24)(74.3mg,190 μ mol)和DMF(3滴)于无水二氯甲烷(0.95ml)的0 $^{\circ}$ C的搅拌的溶液逐滴加入草酰氯(28.9mg,0.23mmol)。所得反应混合物温热至室温,搅拌一小时并减压浓缩。然后将粗制酰氯于二氯甲烷(0.63ml)的溶液滴加至2-氯-6-氟苯胺(30.4mg,0.21mmol)和三乙胺(21.1mg,0.21mmol)于二氯甲烷(0.70ml)的0 $^{\circ}$ C的搅拌的溶液中。加入完成后,混合物温热至室温并搅拌一小时。将氢氯酸水溶液(1.0M,10ml)加至残余物并用二氯甲烷萃取(3x 10ml)。合并的有机萃取物用盐水洗涤(10ml),经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到淡黄色油状物。残余物经反相色谱纯化(乙腈,0.1%甲酸水溶液),得到酰胺,为白色固体(73.3mg,66%)。

[5764] LC-MS(方法A): $R_t=1.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519[M+H]^+$

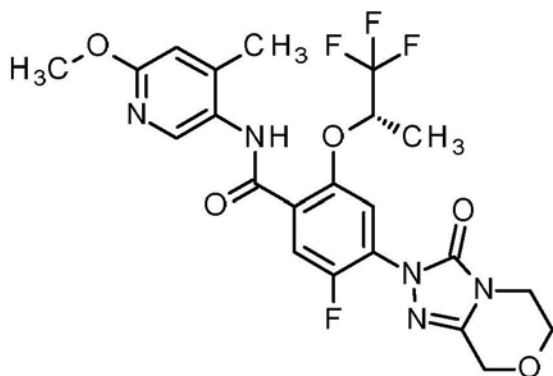
[5765] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.572(8.35),1.659(7.01),1.676(7.05),3.807(2.84),3.820(4.22),3.834(3.51),4.086(3.74),4.098(3.02),4.100(4.34),4.113(2.89),4.772(16.00),4.911(0.46),4.927(1.09),4.942(1.41),4.958(1.09),4.973(0.42),7.112(0.89),7.116(0.94),7.133(1.48),7.136(1.96),7.140(1.10),7.155(1.20),7.159(1.25),7.222(0.85),7.235(0.84),7.242(1.98),7.256(2.11),7.263(2.04),7.285(2.13),7.290(2.75),7.305(0.88),7.309(1.07),7.312(0.89),7.463(2.95),7.477(2.96),8.182(3.04),8.212(3.06),9.021(2.04)。

[5766] 实施例181-243类似于实施例180制备,起始于相应的甲酸和相应的胺,如示出的那样。将产物通过快速色谱纯化,或如果明确提及,通过制备性HPLC纯化。

[5767] 实施例181

[5768] 5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5769]



[5770] 起始于中间体24和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

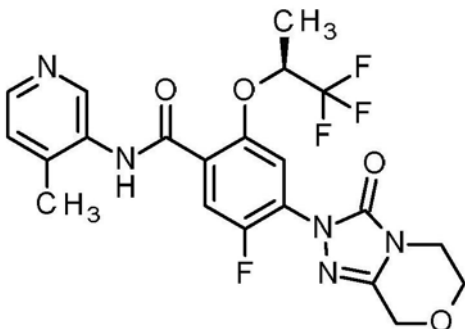
[5771] LC-MS (方法A) :Rt=1.07min;MS (ESIpos) :m/z=512[M-H]⁺

[5772] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.589 (0.76) , 1.647 (4.45) , 1.663 (4.41) , 2.019 (0.46) , 2.266 (9.79) , 3.806 (1.68) , 3.819 (2.50) , 3.833 (2.13) , 3.949 (16.00) , 4.086 (2.25) , 4.097 (1.77) , 4.101 (2.57) , 4.114 (1.78) , 4.770 (9.83) , 4.889 (0.68) , 4.905 (0.87) , 4.920 (0.65) , 6.676 (2.54) , 7.439 (1.87) , 7.454 (1.85) , 8.146 (2.51) , 8.174 (2.44) , 8.343 (3.08) , 8.868 (1.38) 。

[5773] 实施例182

[5774] 5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5775]



[5776] 起始于中间体24和4-甲基吡啶-3-胺。

[5777] 产物经制备性HPLC纯化 (Chromatorex C18 125x30mm 10μm, 0.1%氨水, 乙腈)。

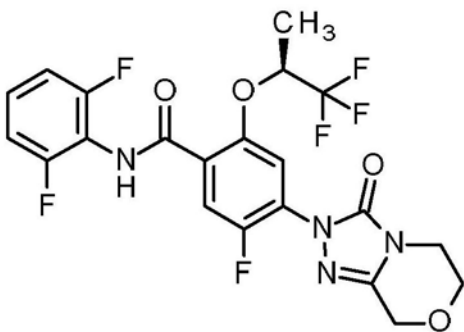
[5778] LC-MS (方法B) :R_t=0.96min;MS (ESI_{neg}) :m/z=480[M-H]⁻

[5779] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.076 (2.64) , 1.094 (2.55) , 1.435 (6.35) , 1.451 (6.32) , 1.996 (1.77) , 2.085 (0.54) , 2.280 (16.00) , 2.331 (0.50) , 2.518 (3.12) , 2.523 (2.07) , 2.674 (0.48) , 2.950 (5.52) , 3.670 (2.13) , 3.683 (3.60) , 3.697 (2.44) , 4.032 (2.62) , 4.046 (3.73) , 4.058 (2.18) , 4.754 (10.85) , 5.311 (0.41) , 5.327 (1.01) , 5.343 (1.28) , 5.359 (0.94) , 7.312 (2.44) , 7.324 (2.48) , 7.571 (2.59) , 7.585 (2.57) , 7.686 (3.14) , 7.698 (0.80) , 7.711 (3.14) , 8.304 (3.42) , 8.316 (3.37) , 8.572 (5.57) , 10.014 (3.83) 。

[5780] 实施例183

[5781] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5782]



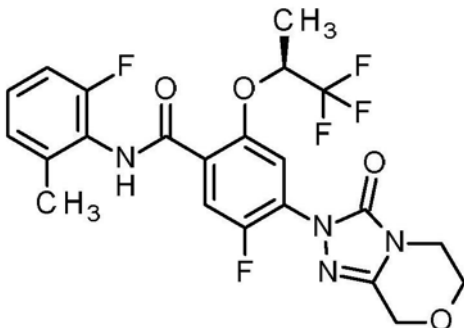
[5783] 起始于中间体24和2,6-二氟苯胺。

[5784] 产物经制备性HPLC纯化(Chromatorex C18 125x30mm 10 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5785] LC-MS(方法A): $R_t=1.13\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=503[M+H]^+$ [5786] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.432(8.16),1.448(8.08),2.084(16.00),2.327(0.50),2.523(1.83),2.531(0.50),2.669(0.47),3.668(3.16),3.681(5.53),3.695(3.55),4.029(3.95),4.043(5.85),4.056(3.34),4.752(14.13),5.265(0.57),5.280(1.33),5.296(1.72),5.312(1.27),5.328(0.52),7.191(2.47),7.212(5.08),7.232(3.16),7.372(0.57),7.388(1.25),7.409(1.77),7.425(0.97),7.430(0.96),7.446(0.41),7.573(3.33),7.584(5.08),7.608(3.29),10.008(3.86)。

[5787] 实施例184

[5788] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁啉-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5789]

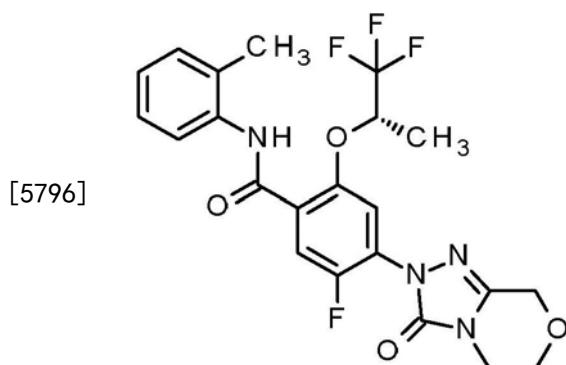


[5790] 起始于中间体24和2-氟-6-甲基苯胺。

[5791] 产物经制备性HPLC纯化(Chromatorex C18 125x30mm 10 μ m,0.1%甲酸水溶液,乙腈)。[5792] LC-MS(方法A): $R_t=1.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=499[M+H]^+$ [5793] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.431(7.00),1.447(7.01),2.085(5.21),2.272(16.00),2.518(2.28),2.523(1.65),3.669(2.26),3.682(3.84),3.696(2.61),4.031(2.78),4.045(4.01),4.058(2.37),4.753(12.11),5.307(0.44),5.323(1.10),5.339(1.43),5.356(1.02),5.759(1.00),7.100(0.91),7.117(2.32),7.121(2.26),7.134(2.50),7.143(1.39),7.227(1.08),7.241(1.18),7.247(1.56),7.261(1.20),7.266(0.77),7.281(0.63),7.566(6.67),7.580(3.00),7.590(3.68),9.828(4.20)。

[5794] 实施例185

[5795] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



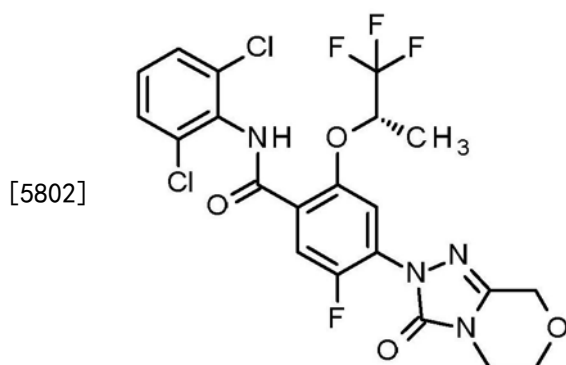
[5797] 起始于中间体24和邻甲苯胺。

[5798] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 481 [M+H]^+$

[5799] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.201 (8.19) , 1.218 (16.00) , 1.235 (8.73) , 1.580 (1.03) , 1.629 (0.64) , 1.645 (0.64) , 2.321 (1.57) , 3.461 (2.72) , 3.479 (8.01) , 3.496 (7.46) , 3.514 (2.60) , 4.100 (0.40) , 4.770 (1.47) 。

[5800] 实施例186

[5801] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5803] 起始于中间体24和2,6-二氯苯胺。

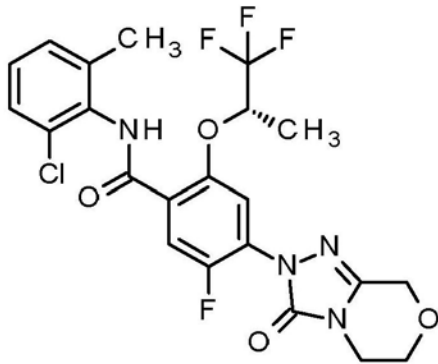
[5804] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[5805] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.512 (12.67) , 1.524 (12.83) , 3.655 (5.00) , 3.664 (8.25) , 3.674 (5.40) , 3.934 (5.57) , 3.944 (8.21) , 3.954 (4.80) , 4.616 (16.00) , 4.783 (1.04) , 4.795 (2.13) , 4.807 (2.67) , 4.819 (2.06) , 4.830 (0.98) , 7.065 (2.09) , 7.081 (4.28) , 7.097 (2.87) , 7.121 (4.39) , 7.312 (4.64) , 7.322 (4.44) , 8.032 (3.80) , 8.055 (3.79) , 8.922 (5.01) 。

[5806] 实施例187

[5807] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5808]



[5809] 起始于中间体24和2-氯-6-甲基苯胺。

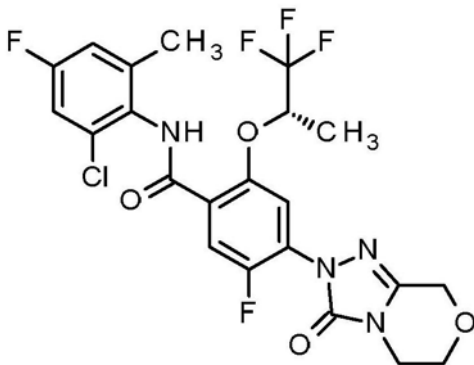
[5810] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 515 [M+H]^+$

[5811] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.735 (6.96) , 1.749 (7.00) , 2.080 (0.70) , 2.396 (16.00) , 3.870 (2.70) , 3.880 (4.17) , 3.891 (3.27) , 4.149 (3.28) , 4.160 (4.25) , 4.170 (2.78) , 4.833 (12.96) , 5.011 (0.46) , 5.023 (1.08) , 5.036 (1.39) , 5.048 (1.03) , 5.061 (0.42) , 7.239 (0.98) , 7.255 (3.10) , 7.279 (2.25) , 7.281 (2.64) , 7.294 (0.96) , 7.353 (1.66) , 7.395 (1.85) , 7.398 (1.84) , 7.410 (1.51) , 7.413 (1.45) , 7.520 (2.83) , 7.531 (2.84) , 8.240 (3.29) , 8.263 (3.33) , 9.058 (2.51) 。

[5812] 实施例188

[5813] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5814]



[5815] 起始于中间体24和2-氯-4-氟-6-甲基苯胺。

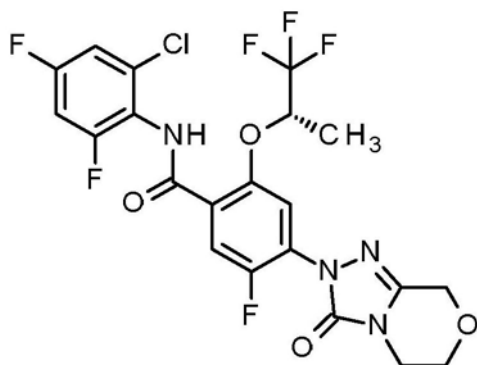
[5816] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 531 [M-H]^-$

[5817] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.657 (7.02) , 1.670 (7.36) , 2.010 (0.44) , 2.306 (16.00) , 3.801 (2.85) , 3.811 (4.07) , 3.822 (3.42) , 4.081 (3.56) , 4.092 (4.15) , 4.103 (2.90) , 4.762 (14.32) , 4.926 (0.45) , 4.939 (1.06) , 4.951 (1.36) , 4.963 (1.00) , 4.975 (0.40) , 6.935 (1.25) , 6.941 (1.36) , 6.953 (1.27) , 6.959 (1.34) , 7.073 (1.50) , 7.078 (1.42) , 7.089 (1.51) , 7.094 (1.37) , 7.440 (2.95) , 7.452 (2.90) , 8.149 (3.65) , 8.171 (3.51) , 8.874 (2.19) 。

[5818] 实施例189

[5819] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c]-[1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5820]



[5821] 起始于中间体24和2-氯-4,6-二氟苯胺。

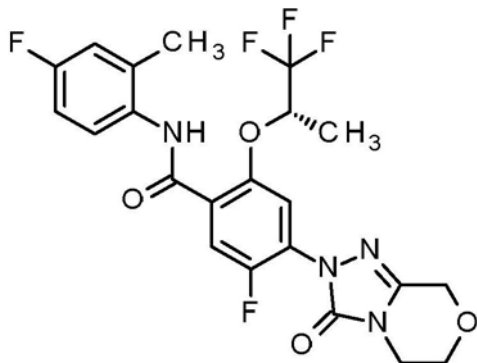
[5822] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 537 [M+H]^+$

[5823] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.618 (2.57) , 1.654 (7.69) , 1.667 (7.60) , 3.804 (3.07) , 3.814 (4.58) , 3.825 (3.69) , 4.085 (3.92) , 4.096 (4.65) , 4.106 (3.17) , 4.766 (16.00) , 4.914 (0.54) , 4.927 (1.14) , 4.939 (1.44) , 4.951 (1.08) , 4.963 (0.43) , 6.895 (0.93) , 6.901 (1.02) , 6.914 (1.29) , 6.918 (1.37) , 6.931 (0.95) , 6.937 (0.98) , 7.072 (1.14) , 7.077 (1.47) , 7.081 (1.21) , 7.088 (1.21) , 7.093 (1.46) , 7.097 (1.10) , 7.464 (3.02) , 7.475 (2.99) , 8.161 (3.32) , 8.183 (3.26) , 8.913 (2.62) 。

[5824] 实施例190

[5825] 5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5826]



[5827] 起始于中间体24和4-氟-2-甲基苯胺。

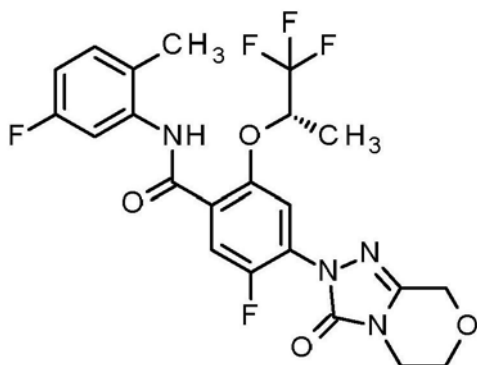
[5828] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$

[5829] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.047 (0.59) , 1.466 (7.05) , 1.480 (7.07) , 1.526 (0.70) , 2.131 (16.00) , 3.632 (2.72) , 3.642 (4.20) , 3.653 (3.23) , 3.913 (3.33) , 3.925 (4.31) , 3.935 (2.80) , 4.593 (12.98) , 4.714 (0.47) , 4.727 (1.11) , 4.739 (1.47) , 4.751 (1.06) , 4.764 (0.44) , 6.764 (0.54) , 6.770 (0.95) , 6.786 (3.95) , 6.803 (3.10) , 7.106 (2.57) , 7.281 (2.79) , 7.559 (1.06) , 7.570 (1.34) , 7.576 (1.12) , 7.586 (1.18) , 7.973 (3.21) , 7.996 (3.20) , 8.784 (2.24) 。

[5830] 实施例191

[5831] 5-氟-N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5832]



[5833] 起始于中间体24和5-氟-2-甲基苯胺。

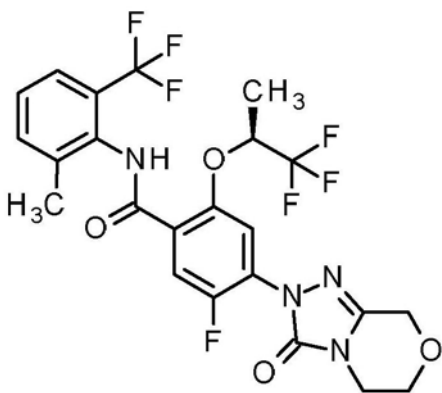
[5834] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$

[5835] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.625 (7.46) , 1.638 (7.49) , 1.667 (0.69) , 2.010 (0.50) , 2.276 (14.37) , 3.798 (3.15) , 3.808 (4.50) , 3.819 (3.76) , 4.080 (4.03) , 4.089 (3.35) , 4.091 (4.61) , 4.101 (3.31) , 4.759 (16.00) , 4.869 (0.51) , 4.882 (1.19) , 4.893 (1.52) , 4.906 (1.20) , 4.919 (0.46) , 6.807 (0.90) , 6.812 (0.98) , 6.824 (1.76) , 6.829 (1.83) , 6.840 (1.01) , 6.846 (1.01) , 7.150 (1.37) , 7.163 (1.53) , 7.166 (1.44) , 7.179 (1.23) , 7.456 (3.10) , 7.467 (3.06) , 7.875 (1.63) , 7.880 (1.66) , 7.896 (1.67) , 7.901 (1.61) , 8.125 (3.49) , 8.147 (3.56) , 9.049 (2.13) 。

[5836] 实施例192

[5837] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5838]



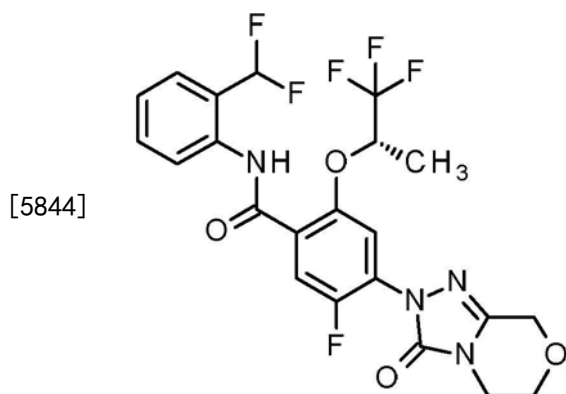
[5839] 起始于中间体24和2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺。

[5840] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 549 [M+H]^+$

[5841] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.640 (2.42) , 1.651 (2.43) , 1.672 (2.39) , 2.200 (8.34) , 2.325 (16.00) , 3.800 (2.97) , 3.811 (4.44) , 3.821 (3.63) , 4.078 (3.97) , 4.089 (4.62) , 4.099 (3.28) , 4.140 (0.55) , 4.761 (15.84) , 4.929 (0.48) , 4.941 (1.13) , 4.953 (1.45) , 4.965 (1.08) , 4.977 (0.43) , 6.698 (0.49) , 6.713 (1.00) , 6.729 (0.54) , 7.201 (0.80) , 7.215 (0.75) , 7.318 (0.83) , 7.334 (0.84) , 7.341 (1.05) , 7.356 (2.33) , 7.371 (1.40) , 7.440 (3.15) , 7.450 (3.08) , 7.511 (2.01) , 7.526 (1.66) , 7.554 (2.01) , 7.570 (1.73) , 8.168 (0.75) , 8.190 (0.74) 。

[5842] 实施例193

[5843] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



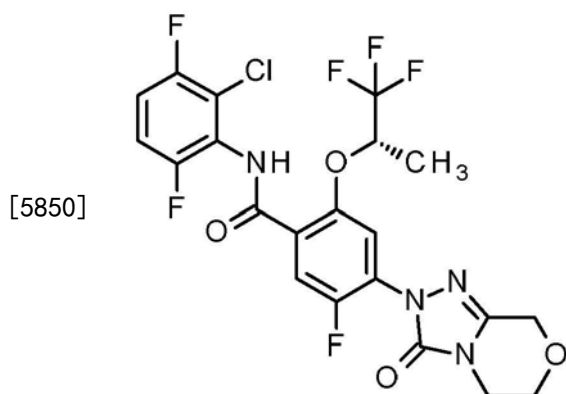
[5845] 起始于中间体24和2-(二氟甲基)苯胺。

[5846] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[5847] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.633 (7.89), 1.647 (8.28), 2.620 (0.41), 3.801 (3.22), 3.811 (4.97), 3.821 (3.82), 4.080 (4.09), 4.091 (5.05), 4.101 (3.38), 4.761 (16.00), 4.858 (0.51), 4.870 (1.18), 4.883 (1.54), 4.895 (1.15), 4.908 (0.53), 6.640 (1.65), 6.750 (3.26), 6.861 (1.55), 7.308 (1.06), 7.324 (2.31), 7.339 (1.36), 7.455 (3.09), 7.466 (3.04), 7.533 (1.06), 7.549 (4.62), 7.564 (3.35), 7.933 (2.12), 7.949 (1.94), 8.113 (3.35), 8.135 (3.35), 9.379 (2.25)。

[5848] 实施例194

[5849] N-(2-氯-3,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c]-[1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



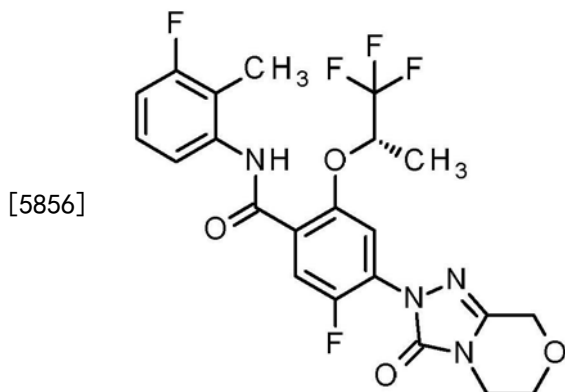
[5851] 起始于中间体24和2-氯-3,6-二氟苯胺。

[5852] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[5853] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.618 (2.41), 1.664 (7.49), 1.677 (7.43), 2.622 (0.78), 3.805 (3.02), 3.816 (4.41), 3.826 (3.63), 4.086 (3.90), 4.094 (3.26), 4.097 (4.53), 4.107 (3.15), 4.768 (16.00), 4.927 (0.48), 4.939 (1.13), 4.951 (1.43), 4.964 (1.07), 4.976 (0.43), 7.094 (0.41), 7.102 (2.02), 7.107 (1.94), 7.112 (1.96), 7.118 (3.90), 7.121 (1.79), 7.128 (2.15), 7.132 (1.88), 7.477 (3.19), 7.488 (3.08), 8.173 (3.34), 8.196 (3.27), 9.064 (2.29)。

[5854] 实施例195

[5855] 5-氟-N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



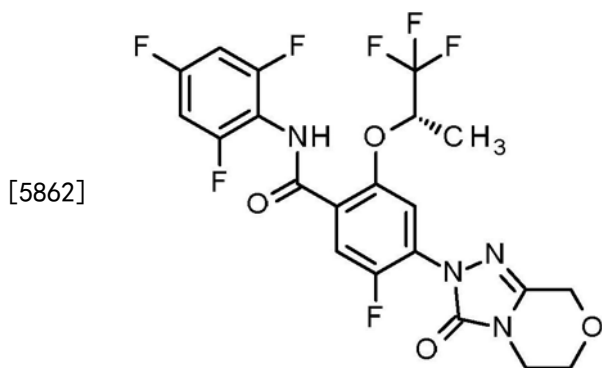
[5857] 起始于中间体24和3-氟-2-甲基苯胺。

[5858] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$

[5859] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.454 (7.49), 1.467 (7.52), 1.824 (1.58), 2.035 (10.57), 2.039 (10.63), 3.611 (3.16), 3.621 (4.59), 3.632 (3.81), 3.893 (4.07), 3.905 (4.72), 3.915 (3.36), 4.573 (16.00), 4.706 (0.51), 4.718 (1.22), 4.730 (1.51), 4.743 (1.13), 4.756 (0.45), 6.730 (1.14), 6.747 (2.23), 6.765 (1.26), 7.009 (0.75), 7.025 (1.51), 7.038 (1.52), 7.054 (0.71), 7.094 (2.16), 7.281 (3.07), 7.493 (2.38), 7.510 (2.19), 7.954 (3.66), 7.977 (3.54), 8.894 (2.40)。

[5860] 实施例196

[5861] 5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-N-(2,4,6-三氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



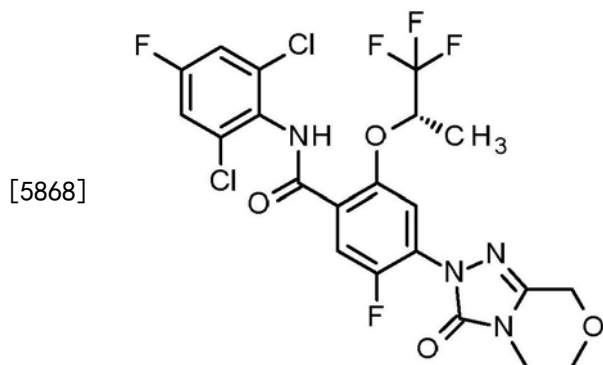
[5863] 起始于中间体24和2,4,6-三氟苯胺。

[5864] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 519 [M+H]^+$

[5865] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.645 (7.52), 1.661 (7.40), 2.016 (3.38), 3.801 (2.97), 3.814 (4.46), 3.817 (3.24), 3.827 (3.72), 4.082 (3.87), 4.093 (3.20), 4.096 (4.54), 4.109 (3.09), 4.766 (16.00), 4.881 (0.48), 4.896 (1.12), 4.912 (1.44), 4.927 (1.08), 4.943 (0.45), 6.772 (1.14), 6.777 (2.61), 6.785 (0.48), 6.796 (3.50), 6.798 (3.48), 6.810 (0.51), 6.817 (2.76), 6.822 (1.13), 7.459 (3.11), 7.473 (3.08), 8.140 (3.54), 8.169 (3.53), 8.846 (2.50)。

[5866] 实施例197

[5867] N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c]-[1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



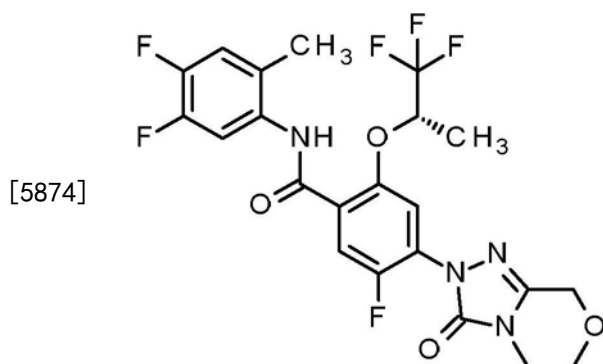
[5869] 起始于中间体24和2,6-二氯-4-氟苯胺。

[5870] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 553 [M+H]^+$

[5871] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.578 (16.00) , 1.660 (6.41) , 1.676 (6.62) , 3.807 (2.38) , 3.820 (3.89) , 3.834 (3.08) , 4.087 (3.02) , 4.101 (4.08) , 4.114 (2.58) , 4.771 (12.23) , 4.923 (0.42) , 4.939 (1.02) , 4.955 (1.35) , 4.969 (1.01) , 4.985 (0.43) , 7.202 (6.80) , 7.221 (6.95) , 7.462 (2.56) , 7.476 (2.59) , 8.168 (2.91) , 8.196 (2.92) , 8.971 (2.37) 。

[5872] 实施例198

[5873] N-(4,5-二氟-2-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5875] 起始于中间体24和4,5-二氟-2-甲基苯胺。

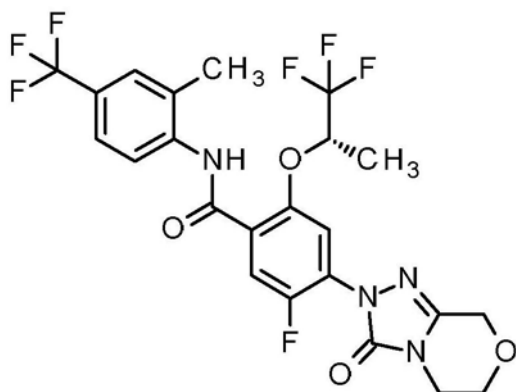
[5876] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[5877] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.629 (7.16) , 1.644 (11.48) , 2.259 (13.55) , 3.798 (2.87) , 3.811 (4.36) , 3.825 (3.59) , 4.081 (3.82) , 4.092 (3.22) , 4.095 (4.45) , 4.108 (3.06) , 4.761 (16.00) , 4.870 (0.52) , 4.886 (1.19) , 4.901 (1.54) , 4.917 (1.13) , 4.932 (0.46) , 7.005 (1.22) , 7.026 (1.35) , 7.032 (1.35) , 7.053 (1.21) , 7.452 (3.11) , 7.467 (3.07) , 7.854 (1.50) , 7.873 (1.58) , 7.884 (1.57) , 7.904 (1.51) , 8.122 (3.76) , 8.151 (3.76) , 8.984 (2.18) 。

[5878] 实施例199

[5879] 5-氟-N-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5880]



[5881] 起始于中间体24和2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺。

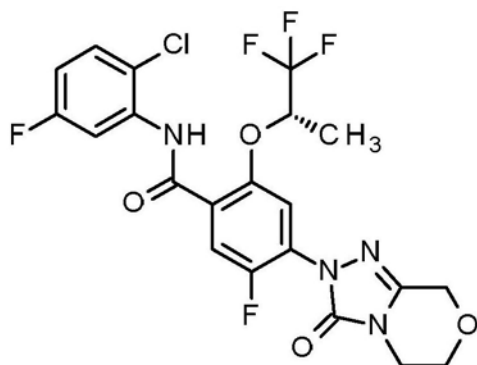
[5882] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.37\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 549 [M+H]^+$

[5883] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.615 (5.42), 1.636 (6.64), 1.651 (6.69), 2.375 (16.00), 3.805 (2.71), 3.818 (4.12), 3.820 (3.03), 3.832 (3.51), 4.086 (3.71), 4.097 (2.93), 4.100 (4.26), 4.112 (2.98), 4.768 (15.76), 4.877 (0.45), 4.893 (1.09), 4.908 (1.42), 4.924 (1.05), 4.939 (0.43), 7.474 (2.92), 7.488 (3.03), 7.501 (2.85), 7.516 (1.45), 7.537 (1.39), 8.140 (3.29), 8.169 (3.27), 8.183 (2.01), 8.204 (1.84), 9.144 (2.03)。

[5884] 实施例200

[5885] N-(2-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁啉-2(8H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5886]



[5887] 起始于中间体24和2-氯-5-氟苯胺。

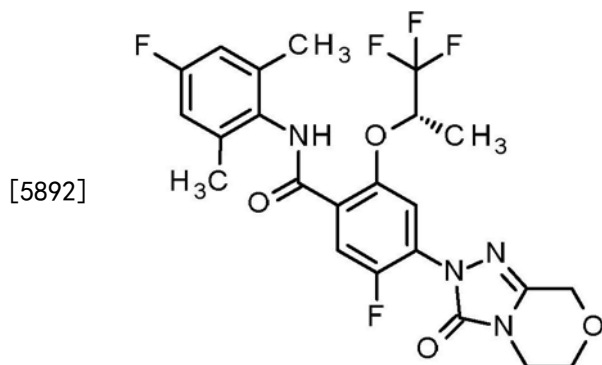
[5888] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 517 [M-H]^-$

[5889] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.632 (3.35), 1.656 (7.36), 1.672 (7.40), 3.801 (2.95), 3.814 (4.44), 3.817 (3.14), 3.827 (3.70), 4.081 (3.86), 4.091 (3.09), 4.095 (4.58), 4.107 (3.19), 4.763 (16.00), 4.850 (0.51), 4.865 (1.20), 4.881 (1.57), 4.897 (1.15), 4.912 (0.47), 6.804 (1.19), 6.812 (1.31), 6.822 (1.26), 6.826 (1.41), 6.830 (1.42), 6.834 (1.47), 6.845 (1.29), 6.852 (1.38), 7.351 (2.42), 7.365 (2.43), 7.373 (2.34), 7.387 (2.22), 7.482 (3.21), 7.496 (3.23), 8.091 (4.10), 8.120 (4.07), 8.418 (2.00), 8.425 (2.01), 8.445 (2.02), 8.452 (1.99), 9.751 (1.99)。

[5890] 实施例201

[5891] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-

c) [1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



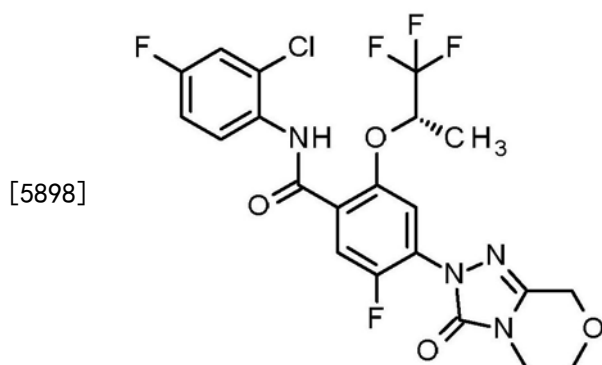
[5893] 起始于中间体24和4-氟-2,6-二甲基苯胺。

[5894] LC-MS(方法A): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=513[M+H]^+$

[5895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.644(3.44), 1.660(3.50), 2.248(16.00), 3.793(1.21), 3.805(1.97), 3.819(1.50), 4.074(1.59), 4.088(2.05), 4.101(1.29), 4.758(6.48), 4.933(0.56), 4.948(0.73), 4.964(0.54), 6.825(2.24), 6.848(2.24), 7.419(1.51), 7.433(1.52), 8.140(1.58), 8.169(1.56), 8.637(1.09)。

[5896] 实施例202

[5897] N-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5899] 起始于中间体24和2-氯-4-氟苯胺。

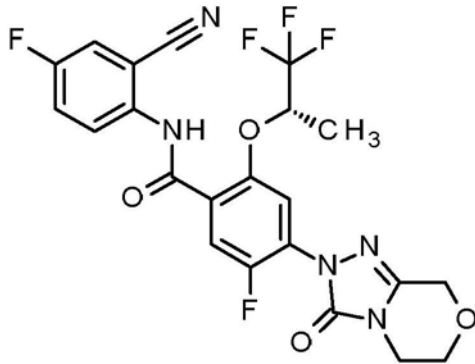
[5900] LC-MS(方法A): $R_t=1.32\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=517[M+H]^+$

[5901] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.842(0.76), 0.849(0.72), 1.261(0.69), 1.293(0.67), 1.584(12.78), 1.655(6.46), 1.672(6.45), 3.807(2.75), 3.819(4.01), 3.822(2.89), 3.833(3.56), 4.085(3.77), 4.096(2.90), 4.099(4.19), 4.112(2.96), 4.768(16.00), 4.860(0.46), 4.876(1.05), 4.891(1.39), 4.907(1.02), 4.922(0.41), 7.042(0.89), 7.049(1.02), 7.062(0.99), 7.065(1.07), 7.069(1.16), 7.072(1.17), 7.084(0.93), 7.092(1.04), 7.179(2.51), 7.186(2.21), 7.200(2.56), 7.207(2.28), 7.468(2.86), 7.481(2.83), 8.117(3.64), 8.147(3.54), 8.451(1.95), 8.464(1.94), 8.473(1.90), 8.488(1.84), 9.605(1.93)。

[5902] 实施例203

[5903] N-(2-氟基-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺

[5904]



[5905] 起始于中间体24和2-氨基-5-氟苯甲腈。

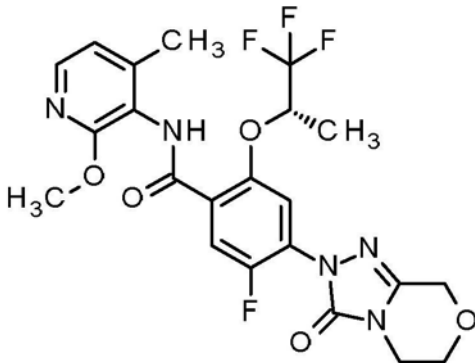
[5906] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 510 [M+H]^+$

[5907] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.610 (1.66) , 1.755 (6.55) , 1.772 (6.62) , 2.016 (0.58) , 3.803 (2.77) , 3.816 (4.06) , 3.819 (2.87) , 3.830 (3.45) , 4.084 (3.72) , 4.095 (2.95) , 4.098 (4.20) , 4.110 (2.94) , 4.767 (16.00) , 4.860 (0.45) , 4.876 (1.05) , 4.891 (1.37) , 4.907 (1.00) , 4.922 (0.40) , 7.341 (1.11) , 7.348 (2.45) , 7.352 (1.88) , 7.360 (1.44) , 7.367 (2.47) , 7.371 (1.91) , 7.374 (1.49) , 7.381 (0.88) , 7.393 (1.19) , 7.401 (0.78) , 7.480 (3.06) , 7.494 (3.09) , 8.101 (3.86) , 8.129 (3.83) , 8.423 (1.38) , 8.435 (1.41) , 8.445 (1.35) , 8.457 (1.34) , 9.741 (2.16) 。

[5908] 实施例204

[5909] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5910]



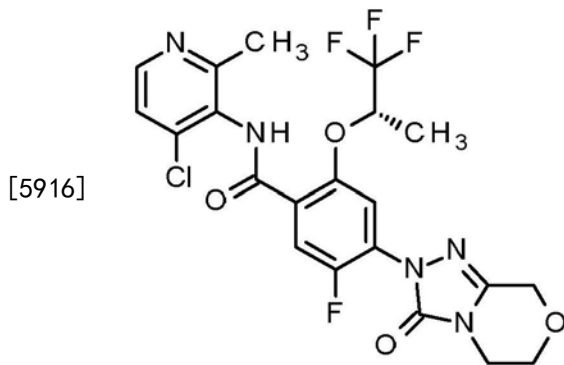
[5911] 起始于中间体24和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[5912] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 510 [M+H]^+$

[5913] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.656 (3.88) , 1.672 (3.93) , 2.010 (1.01) , 2.273 (10.82) , 3.798 (1.46) , 3.811 (2.26) , 3.825 (1.82) , 3.956 (16.00) , 4.077 (1.92) , 4.088 (1.73) , 4.091 (2.33) , 4.104 (1.52) , 4.762 (7.99) , 4.913 (0.63) , 4.928 (0.82) , 4.943 (0.61) , 6.824 (1.63) , 6.837 (1.66) , 7.426 (1.68) , 7.440 (1.69) , 7.953 (2.05) , 7.967 (2.04) , 8.135 (2.05) , 8.163 (2.06) , 8.960 (1.38) 。

[5914] 实施例205

[5915] N-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



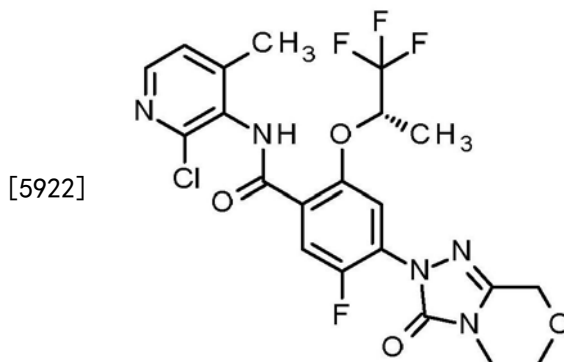
[5917] 起始于中间体24和4-氯-2-甲基吡啶-3-胺。

[5918] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.99\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 516 [M+H]^+$

[5919] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.675 (5.82) , 1.691 (5.88) , 2.017 (0.50) , 2.574 (16.00) , 2.719 (0.49) , 3.810 (2.35) , 3.823 (3.44) , 3.826 (2.47) , 3.837 (3.00) , 4.090 (3.16) , 4.100 (2.50) , 4.103 (3.53) , 4.117 (2.49) , 4.774 (13.95) , 4.957 (0.91) , 4.972 (1.18) , 4.988 (0.85) , 7.321 (2.24) , 7.334 (2.29) , 7.472 (2.56) , 7.486 (2.55) , 8.091 (0.59) , 8.172 (3.42) , 8.201 (3.38) , 8.379 (2.74) , 8.392 (2.66) , 9.046 (2.06) 。

[5920] 实施例206

[5921] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5923] 起始于中间体24和2-氯-4-甲基吡啶-3-胺。

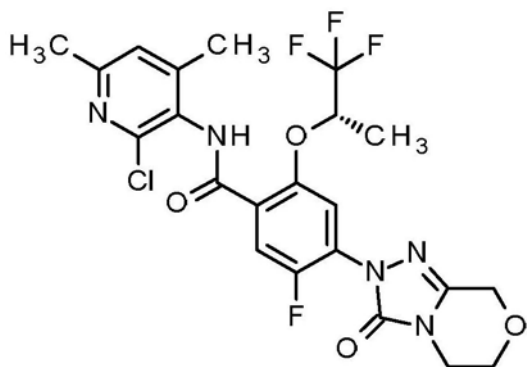
[5924] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 516 [M+H]^+$

[5925] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.681 (5.98) , 1.696 (5.99) , 2.013 (2.42) , 2.346 (16.00) , 3.805 (2.42) , 3.817 (3.57) , 3.820 (2.60) , 3.831 (3.03) , 4.084 (3.25) , 4.095 (2.62) , 4.098 (3.63) , 4.111 (2.57) , 4.768 (13.88) , 4.958 (0.94) , 4.973 (1.22) , 4.988 (0.88) , 7.194 (2.25) , 7.206 (2.29) , 7.468 (2.62) , 7.481 (2.60) , 8.036 (0.44) , 8.156 (3.46) , 8.184 (3.45) , 8.212 (3.12) , 8.224 (3.06) , 9.121 (2.17) 。

[5926] 实施例207

[5927] N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5928]



[5929] 起始于中间体24和2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-胺。

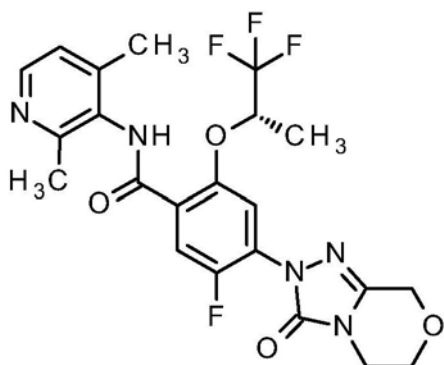
[5930] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 528 [M-H]^-$

[5931] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.667 (6.25) , 1.683 (6.32) , 2.008 (0.54) , 2.290 (16.00) , 2.514 (15.66) , 3.796 (2.39) , 3.809 (3.70) , 3.823 (2.98) , 4.077 (3.06) , 4.088 (2.77) , 4.091 (3.77) , 4.104 (2.50) , 4.761 (13.11) , 4.927 (0.41) , 4.943 (0.99) , 4.958 (1.26) , 4.974 (0.93) , 7.048 (4.33) , 7.451 (2.66) , 7.465 (2.64) , 8.144 (3.40) , 8.172 (3.39) , 9.017 (2.45) 。

[5932] 实施例208

[5933] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5934]



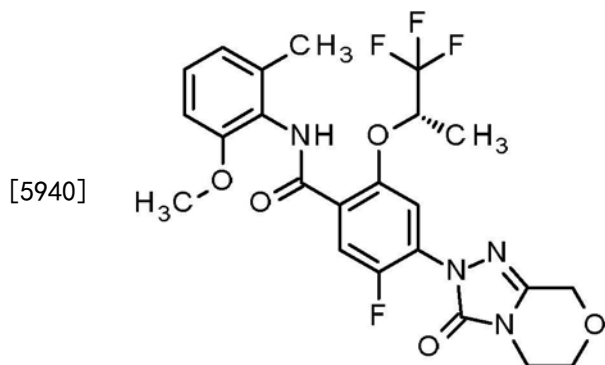
[5935] 起始于中间体24和2,4-二甲基吡啶-3-胺。

[5936] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.73 \text{ min}$; MS (ESI^{pos}) : $m/z = 496 [M+H]^+$

[5937] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.671 (6.70) , 1.687 (6.81) , 1.795 (0.64) , 2.295 (15.58) , 2.533 (16.00) , 3.812 (2.68) , 3.824 (3.93) , 3.827 (2.79) , 3.838 (3.35) , 4.092 (3.56) , 4.103 (2.85) , 4.106 (4.01) , 4.119 (2.85) , 4.776 (15.04) , 4.939 (0.44) , 4.955 (1.03) , 4.970 (1.36) , 4.985 (0.98) , 5.001 (0.40) , 7.115 (1.84) , 7.128 (1.88) , 7.454 (2.90) , 7.468 (2.89) , 8.172 (3.93) , 8.200 (3.86) , 8.345 (2.84) , 8.358 (2.77) , 8.839 (2.13) 。

[5938] 实施例209

[5939] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



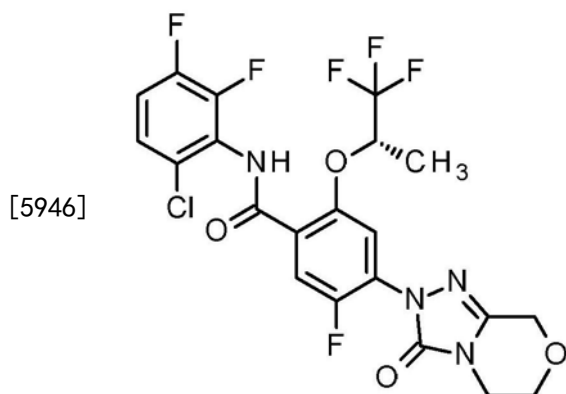
[5941] 起始于中间体24和2-甲氧基-6-甲基苯胺。

[5942] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 511 [M+H]^+$

[5943] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.637 (4.76) , 1.653 (4.83) , 2.283 (11.55) , 3.798 (1.85) , 3.812 (3.58) , 3.818 (16.00) , 3.824 (2.91) , 4.076 (2.24) , 4.090 (2.88) , 4.103 (1.82) , 4.762 (8.99) , 4.900 (0.77) , 4.915 (1.01) , 4.931 (0.75) , 6.793 (1.33) , 6.813 (1.47) , 6.887 (1.31) , 6.906 (1.49) , 7.164 (1.31) , 7.184 (2.04) , 7.204 (1.03) , 7.407 (2.00) , 7.421 (2.00) , 8.150 (2.41) , 8.179 (2.39) , 8.871 (1.60) 。

[5944] 实施例210

[5945] N- (6-氯-2,3-二氟苯基) -5-氟-4- (3-氧代-5,6-二氢-3H- [1,2,4]三唑并[3,4-c]-[1,4]噁嗪-2(8H)-基) -2- [(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5947] 起始于中间体24和6-氯-2,3-二氟苯胺。

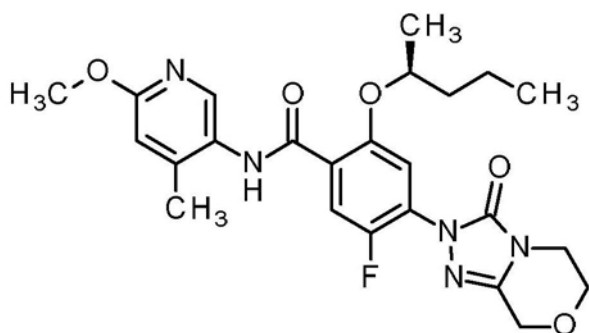
[5948] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 537 [M+H]^+$

[5949] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.566 (16.00) , 1.666 (4.53) , 1.682 (4.58) , 3.808 (1.78) , 3.821 (2.75) , 3.835 (2.22) , 4.088 (2.30) , 4.103 (2.82) , 4.116 (1.84) , 4.774 (9.28) , 4.938 (0.72) , 4.953 (0.94) , 4.969 (0.71) , 7.090 (0.45) , 7.113 (1.12) , 7.133 (1.16) , 7.136 (0.85) , 7.155 (0.72) , 7.218 (0.76) , 7.224 (0.79) , 7.230 (0.92) , 7.236 (0.85) , 7.241 (0.66) , 7.247 (0.65) , 7.253 (0.72) , 7.259 (0.81) , 7.481 (1.90) , 7.495 (1.91) , 8.183 (2.21) , 8.212 (2.18) , 9.079 (1.53) 。

[5950] 实施例211

[5951] 5-氟-N- (6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基) -4- (3-氧代-5,6-二氢-3H- [1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基) -2- [(2S) -戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5952]



[5953] 起始于中间体21和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

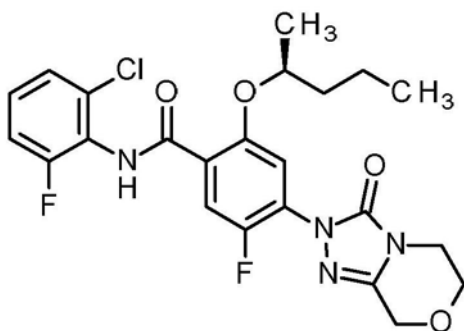
[5954] 产物经制备性HPLC纯化(Chromatorex C18 125x30mm 10 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。[5955] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESI_{neg}) : $m/z = 484 [M-H]^-$

[5956] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.858 (2.70), 0.876 (6.35), 0.894 (3.04), 1.292 (5.45), 1.306 (5.50), 1.371 (0.52), 1.390 (0.57), 1.404 (0.61), 1.423 (0.47), 1.428 (0.44), 1.447 (0.45), 1.582 (0.41), 1.597 (0.55), 1.621 (0.43), 1.693 (0.41), 1.709 (0.41), 2.210 (0.59), 2.250 (9.42), 2.518 (1.10), 2.522 (0.71), 3.659 (1.35), 3.672 (2.28), 3.686 (1.59), 3.835 (16.00), 3.866 (1.04), 4.022 (1.70), 4.036 (2.38), 4.048 (1.42), 4.560 (0.41), 4.575 (0.77), 4.591 (0.77), 4.743 (6.99), 6.777 (2.95), 7.371 (1.65), 7.386 (1.64), 7.673 (2.19), 7.699 (2.11), 8.193 (3.65), 9.668 (2.60)。

[5957] 实施例212

[5958] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5959]

[5960] 产物经制备性HPLC纯化(Chromatorex C18 125x30mm 10 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[5961] 起始于中间体21和2-氯-6-氟苯胺。

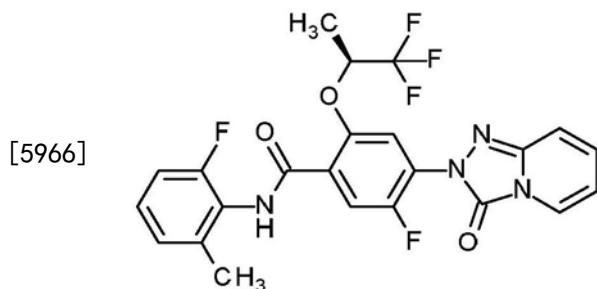
[5962] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30\text{min}$; MS (ESI_{pos}) : $m/z = 493 [M+H]^+$

[5963] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.860 (6.38), 0.878 (15.05), 0.897 (7.24), 0.921 (0.42), 1.290 (0.75), 1.311 (8.08), 1.325 (8.15), 1.351 (1.04), 1.369 (0.96), 1.376 (1.07), 1.391 (1.01), 1.408 (1.04), 1.427 (0.89), 1.440 (0.87), 1.446 (0.93), 1.465 (0.89), 1.484 (0.54), 1.560 (0.47), 1.574 (0.76), 1.595 (0.91), 1.607 (1.11), 1.619 (0.89), 1.632 (0.79), 1.741 (0.51), 1.756 (0.75), 1.771 (0.85), 1.815 (0.47), 2.084 (1.18), 2.250 (0.71), 2.518 (3.68), 2.523 (2.36), 3.662 (3.26), 3.674 (5.56), 3.688

(3.73), 3.834 (1.16), 4.022 (4.19), 4.036 (5.89), 4.049 (3.47), 4.597 (0.75), 4.612 (1.38), 4.627 (1.35), 4.642 (0.73), 4.724 (0.88), 4.748 (16.00), 7.338 (0.82), 7.358 (2.07), 7.377 (1.45), 7.382 (1.75), 7.406 (2.04), 7.421 (4.15), 7.441 (4.64), 7.447 (3.87), 7.463 (1.29), 7.662 (2.75), 7.688 (2.69), 9.843 (6.16)。

[5964] 实施例213

[5965] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



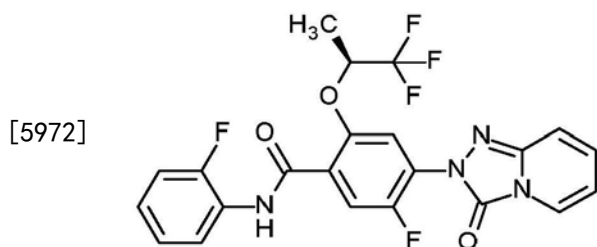
[5967] 起始于中间体25和2-氟-6-甲基苯胺。

[5968] MS (ESIpos) : $m/z = 493 (M+H)^+$

[5969] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.12-6.95 (m, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.95 (p, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)。

[5970] 实施例214

[5971] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5973] 起始于中间体25和2-氟苯胺。

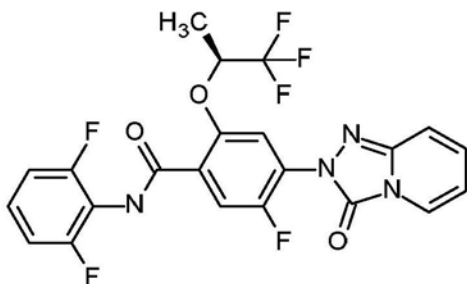
[5974] MS (ESIpos) : $m/z = 479 (M+H)^+$

[5975] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 9.78 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.25-7.13 (m, 6H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.95 (p, 1H), 1.68 (d, 3H)。

[5976] 实施例215

[5977] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5978]

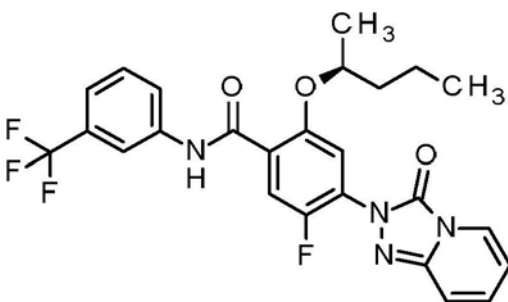


[5979] 起始于中间体25和2,6-二氟苯胺。

[5980] MS (ESIpos) : $m/z = 497 (M+H)^+$ [5981] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.97 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.23 (d, 22H), 7.01 (t, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.94 (p, 1H), 1.66 (d, 3H)。[5982] 实施例216

[5983] 5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[5984]

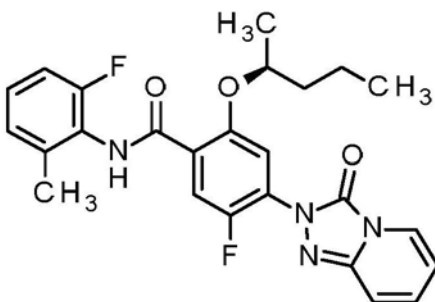


[5985] 起始于中间体26和3-(三氟甲基)苯胺。

[5986] MS (ESIpos) : $m/z = 503 (M+H)^+$ [5987] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.42-1.67 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 10.34 (s, 1H)。[5988] 实施例217

[5989] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5990]



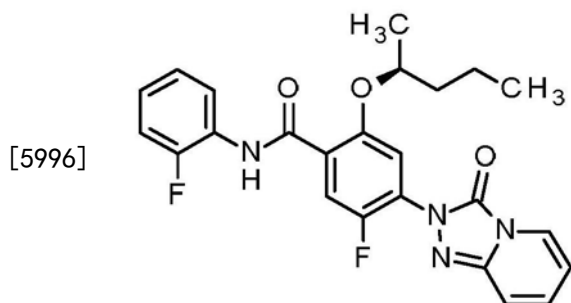
[5991] 起始于中间体26和2-氟-6-甲基苯胺。

[5992] MS (ESIpos) : $m/z = 467 (M+H)^+$ [5993] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.36-1.58 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.62-4.73 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 7.01 (t,

1H), 7.07 (d, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.20 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)。

[5994] 实施例218

[5995] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



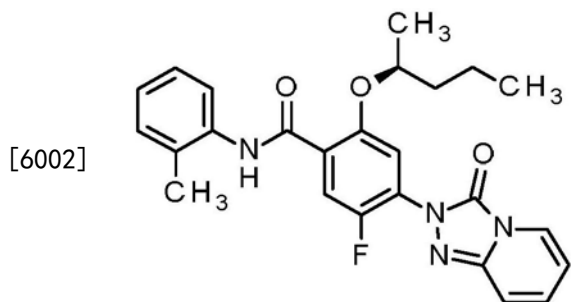
[5997] 起始于中间体26和2-氟苯胺。

[5998] MS (ESIpos) : m/z = 453 (M+H)⁺

[5999] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.35-1.60 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.03-7.23 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.63 (dt, 1H), 10.48 (s, 1H)。

[6000] 实施例219

[6001] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



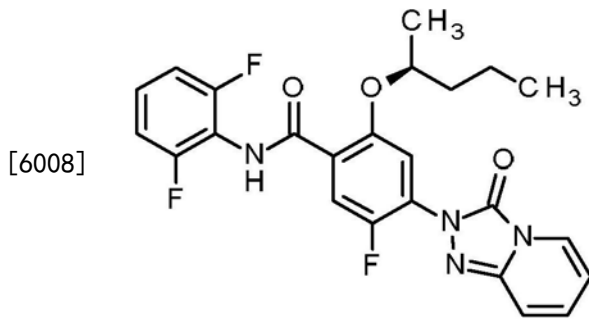
[6003] 起始于中间体26和邻甲苯胺。

[6004] MS (ESIpos) : m/z = 449 (M+H)⁺

[6005] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.37-1.57 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.61-4.73 (m, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[6006] 实施例220

[6007] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



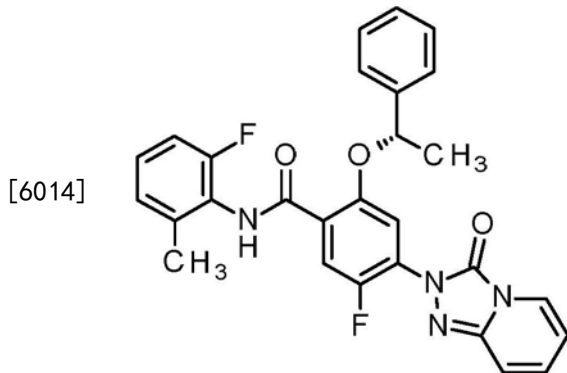
[6009] 起始于中间体26和2,6-二氟苯胺。

[6010] MS (ESIpos) :m/z=471 (M+H)⁺

[6011] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.37-1.57 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[6012] 实施例221

[6013] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



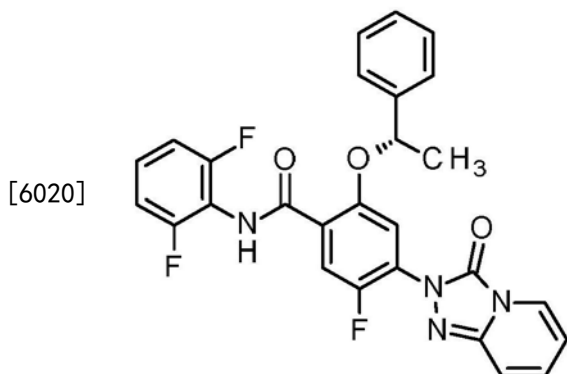
[6015] 起始于中间体27和2-氟-6-甲基苯胺。

[6016] MS (ESIpos) :m/z=501 (M+H)⁺

[6017] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.81 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.62 (q, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.13-7.45 (m, 9H), 7.80 (td, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.62 (s, 1H)。

[6018] 实施例222

[6019] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



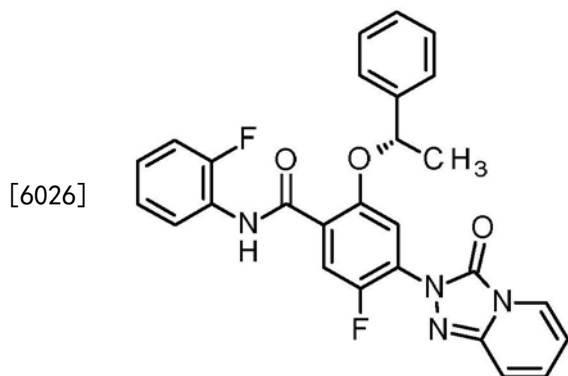
[6021] 起始于中间体27和2,6-二氟苯胺。

[6022] MS (ESIpos) :m/z=505 (M+H)⁺

[6023] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.82 (d, 3H) , 5.62 (q, 1H) , 6.54 (dd, 1H) , 6.98-7.07 (m, 2H) , 7.13-7.18 (m, 2H) , 7.19-7.45 (m, 7H) , 7.79 (td, 1H) , 8.18 (d, 1H) , 9.74 (s, 1H) 。

[6024] 实施例223

[6025] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



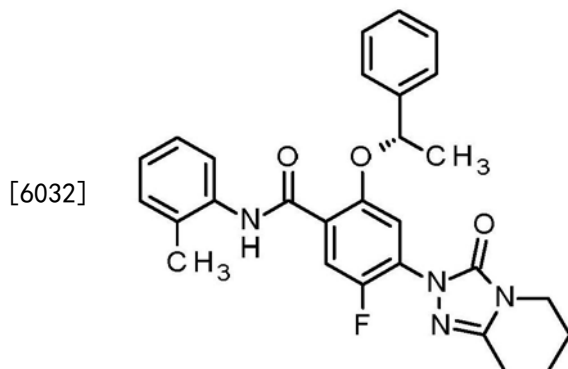
[6027] 起始于中间体27和2-氟苯胺。

[6028] MS (ESIpos) :m/z=487 (M+H)⁺

[6029] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.86 (d, 3H) , 5.62 (q, 1H) , 6.53 (dd, 1H) , 7.05-7.44 (m, 11H) , 7.79 (td, 1H) , 8.20 (d, 1H) , 8.65 (dt, 1H) , 10.55 (s, 1H) 。

[6030] 实施例224

[6031] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



[6033] 起始于中间体28和邻甲苯胺。

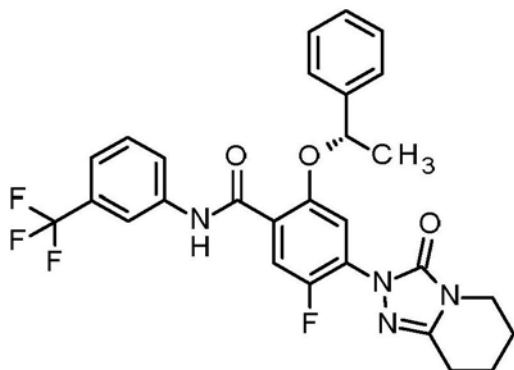
[6034] MS (ESIpos) :m/z=487 (M+H)⁺

[6035] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.78 (d, 3H) , 1.84-2.02 (m, 4H) , 2.20 (s, 3H) , 2.77 (t, 2H) , 3.69 (t, 2H) , 5.62 (q, 1H) , 7.07-7.14 (m, 1H) , 7.17-7.22 (m, 1H) , 7.23-7.41 (m, 7H) , 8.02 (d, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 9.66 (s, 1H) 。

[6036] 实施例225

[6037] 5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[6038]



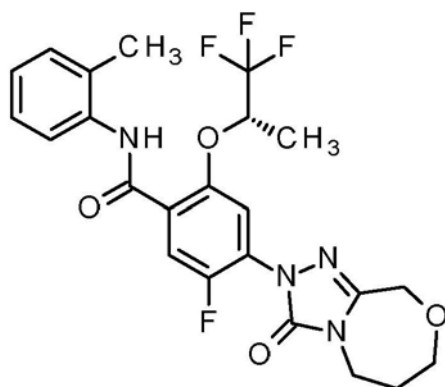
[6039] 起始于中间体28和3-(三氟甲基)苯胺。

[6040] MS (ESIpos) :m/z=541 (M+H)⁺[6041] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.86 (d, 3H) , 1.88-2.04 (m, 4H) , 2.79 (t, 2H) , 3.70 (t, 2H) , 5.61 (q, 1H) , 7.32-7.49 (m, 8H) , 7.67 (s, 1H) , 7.77 (d, 1H) , 8.13 (d, 1H) , 10.2 (s, 1H) 。

[6042] 实施例226

[6043] 5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6044]

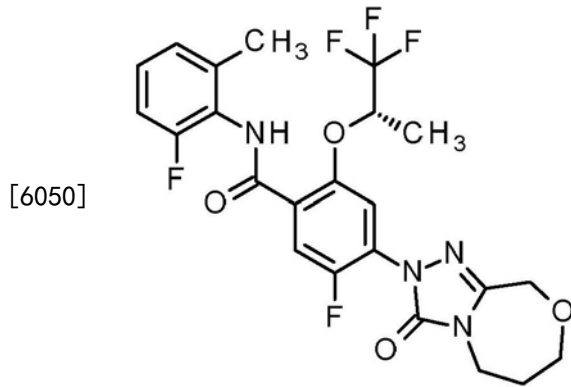


[6045] 起始于中间体29和邻甲苯胺。

[6046] LC-MS (方法A) :R_t=1.24min;MS (ESIpos) :m/z=495 [M+H]⁺[6047] ¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] :1.627 (6.76) , 1.643 (6.70) , 2.015 (1.54) , 2.021 (0.72) , 2.034 (1.36) , 2.047 (1.95) , 2.059 (1.37) , 2.072 (0.70) , 2.320 (16.00) , 4.005 (2.37) , 4.017 (1.90) , 4.019 (1.90) , 4.031 (2.29) , 4.064 (2.68) , 4.076 (2.49) , 4.089 (2.54) , 4.613 (13.95) , 4.868 (0.48) , 4.884 (1.09) , 4.899 (1.43) , 4.914 (1.03) , 4.930 (0.42) , 7.125 (0.70) , 7.128 (0.76) , 7.147 (1.88) , 7.162 (1.38) , 7.166 (1.35) , 7.242 (2.22) , 7.249 (1.37) , 7.261 (1.53) , 7.287 (0.76) , 7.402 (2.86) , 7.416 (2.87) , 7.885 (2.00) , 7.905 (1.72) , 8.149 (3.58) , 8.177 (3.55) , 9.022 (1.83) 。

[6048] 实施例227

[6049] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



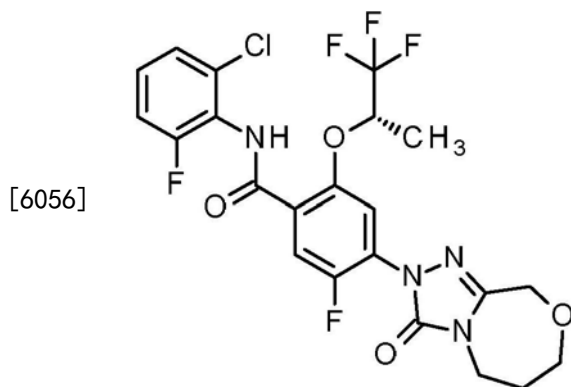
[6051] 起始于中间体29和2-氟-6-甲基苯胺。

[6052] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

[6053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.649 (6.36) , 1.665 (6.38) , 2.015 (0.99) , 2.020 (0.65) , 2.033 (1.26) , 2.046 (1.85) , 2.059 (1.31) , 2.072 (0.67) , 2.314 (16.00) , 2.628 (0.56) , 4.004 (2.24) , 4.016 (1.83) , 4.031 (2.21) , 4.064 (2.56) , 4.076 (2.37) , 4.088 (2.50) , 4.615 (13.93) , 4.898 (0.43) , 4.913 (1.00) , 4.929 (1.31) , 4.945 (0.96) , 6.991 (0.76) , 7.012 (1.53) , 7.035 (0.95) , 7.063 (1.34) , 7.082 (1.82) , 7.171 (0.99) , 7.185 (1.05) , 7.191 (1.44) , 7.205 (1.39) , 7.211 (0.72) , 7.224 (0.64) , 7.404 (2.82) , 7.417 (2.84) , 8.155 (3.59) , 8.183 (3.51) , 8.864 (2.01) 。

[6054] 实施例228

[6055] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c]-[1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6057] 起始于中间体29和2-氯-6-氟苯胺。

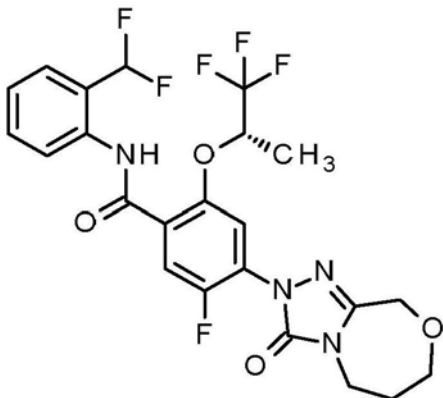
[6058] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 533 [M+H]^+$

[6059] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.660 (8.08) , 1.676 (8.12) , 2.025 (0.84) , 2.038 (1.70) , 2.050 (2.45) , 2.063 (1.75) , 2.076 (0.88) , 4.008 (2.75) , 4.020 (2.31) , 4.023 (2.31) , 4.034 (2.71) , 4.067 (3.17) , 4.079 (3.09) , 4.092 (3.03) , 4.619 (16.00) , 4.912 (0.54) , 4.927 (1.25) , 4.943 (1.62) , 4.958 (1.20) , 4.974 (0.49) , 7.112 (0.98) , 7.115 (1.06) , 7.132 (1.69) , 7.135 (2.25) , 7.138 (1.30) , 7.155 (1.38) , 7.159 (1.40) , 7.221 (0.95) , 7.234 (0.93) , 7.241 (2.15) , 7.254 (2.22) , 7.262 (1.93) , 7.285 (2.42) , 7.288 (3.20) , 7.307 (1.27) , 7.311 (1.05) , 7.427 (3.39) , 7.441 (3.36) , 8.179 (3.32) , 8.208 (3.34) , 9.022 (2.47) 。

[6060] 实施例229

[6061] N-[2-(二氟甲基)苯基]-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6062]



[6063] 起始于中间体29和2-(二氟甲基)苯胺。

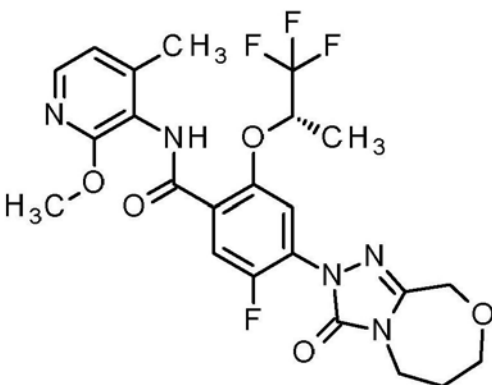
[6064] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 531 [M+H]^+$

[6065] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.633 (8.00) , 1.650 (7.36) , 2.018 (0.79) , 2.031 (1.59) , 2.044 (2.31) , 2.056 (1.65) , 2.069 (0.84) , 4.001 (2.65) , 4.014 (2.20) , 4.016 (2.20) , 4.028 (2.61) , 4.061 (3.03) , 4.073 (2.91) , 4.086 (2.92) , 4.611 (16.00) , 4.855 (0.48) , 4.870 (1.14) , 4.886 (1.47) , 4.901 (1.11) , 4.916 (0.46) , 6.612 (1.68) , 6.751 (3.35) , 6.889 (1.63) , 7.306 (0.93) , 7.324 (2.10) , 7.343 (1.29) , 7.420 (3.07) , 7.434 (3.04) , 7.529 (1.00) , 7.549 (4.40) , 7.568 (3.14) , 7.931 (1.94) , 7.951 (1.76) , 8.108 (3.60) , 8.136 (3.50) , 9.380 (2.06) 。

[6066] 实施例230

[6067] 5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6068]



[6069] 起始于中间体29和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[6070] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 524 [M-H]^-$

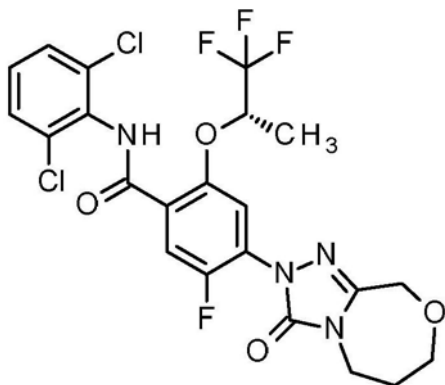
[6071] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.583 (0.47) , 1.632 (0.48) , 1.660 (4.31) , 1.676 (4.25) , 2.017 (1.16) , 2.023 (0.46) , 2.037 (0.87) , 2.049 (1.24) , 2.061 (0.88) , 2.074 (0.44) , 2.126 (0.87) , 2.277 (11.34) , 2.629 (0.52) , 3.960 (16.00) , 3.977 (1.50) , 4.007 (1.42) , 4.019 (1.20) , 4.033 (1.43) , 4.065 (1.65) , 4.078 (1.59) , 4.091 (1.52) , 4.617

(8.14), 4.915 (0.65), 4.931 (0.84), 4.946 (0.62), 6.827 (1.72), 6.840 (1.73), 7.393 (1.74), 7.407 (1.72), 7.957 (2.23), 7.970 (2.10), 8.136 (2.13), 8.164 (2.07), 8.963 (1.46)。

[6072] 实施例231

[6073] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6074]



[6075] 起始于中间体29和2,6-二氯苯胺。

[6076] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

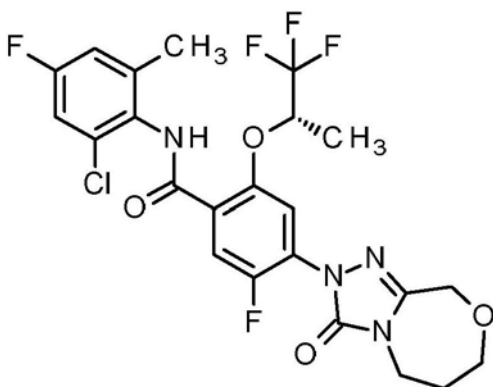
[6077] LC-MS(方法A): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=549[M+H]^+$

[6078] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.661(9.55),1.677(8.61),2.017(1.63),2.023(0.81),2.037(1.57),2.049(2.31),2.061(1.63),2.074(0.83),4.007(2.63),4.019(2.13),4.021(2.14),4.033(2.59),4.065(3.04),4.078(2.87),4.090(2.92),4.617(16.00),4.926(0.51),4.941(1.22),4.957(1.58),4.972(1.18),4.988(0.47),7.211(1.95),7.231(3.26),7.251(2.88),7.419(11.00),7.439(9.09),8.179(3.72),8.207(3.63),9.072(2.64)。

[6079] 实施例232

[6080] N-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6081]



[6082] 起始于中间体29和2-氯-4-氟-6-甲基苯胺。

[6083] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

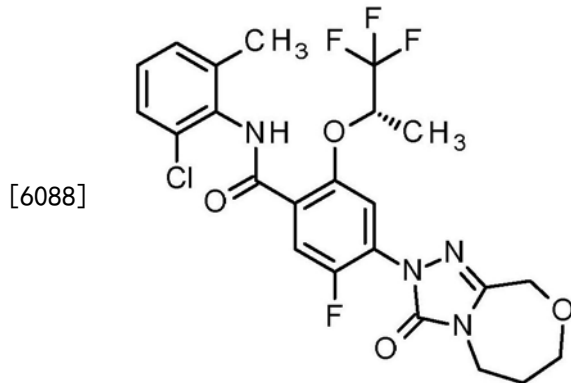
[6084] LC-MS(方法A): $R_t=1.29\text{min}$;MS(ESIneg): $m/z=545[M-H]^-$

[6085] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.656(7.01),1.672(7.02),2.011(0.83),2.017

(0.80), 2.031 (1.55), 2.043 (2.16), 2.055 (1.53), 2.068 (0.74), 2.306 (16.00), 4.001 (2.48), 4.015 (2.14), 4.027 (2.34), 4.060 (2.75), 4.073 (2.71), 4.085 (2.54), 4.598 (0.54), 4.603 (1.21), 4.611 (13.04), 4.922 (0.46), 4.938 (1.08), 4.953 (1.40), 4.969 (1.03), 4.984 (0.41), 6.932 (1.25), 6.939 (1.40), 6.955 (1.27), 6.962 (1.37), 7.070 (1.49), 7.077 (1.40), 7.090 (1.52), 7.097 (1.36), 7.402 (2.87), 7.416 (2.84), 8.143 (3.47), 8.171 (3.52), 8.875 (2.31)。

[6086] 实施例233

[6087] N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6089] 起始于中间体29和2-氯-6-甲基苯胺。

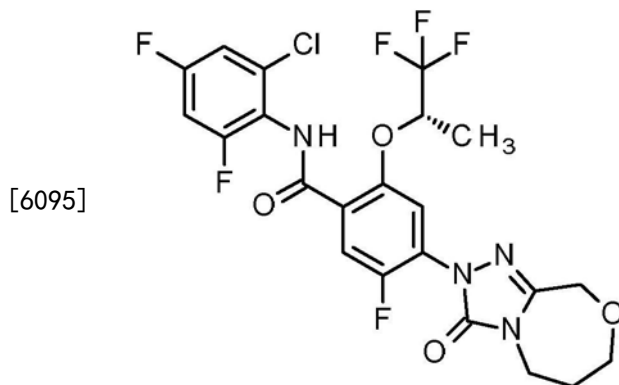
[6090] 产物经反相柱色谱纯化(Chromatorex C18 10 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[6091] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 529 [M+H]^+$

[6092] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.658 (6.92), 1.674 (6.94), 2.012 (1.83), 2.018 (0.73), 2.032 (1.41), 2.044 (2.05), 2.056 (1.48), 2.070 (0.74), 2.318 (16.00), 4.003 (2.29), 4.015 (1.98), 4.029 (2.29), 4.062 (2.51), 4.074 (2.61), 4.086 (2.46), 4.613 (11.95), 4.924 (0.43), 4.940 (1.05), 4.955 (1.36), 4.970 (1.01), 4.985 (0.41), 7.158 (0.79), 7.177 (2.68), 7.196 (3.65), 7.204 (2.74), 7.219 (0.82), 7.316 (1.70), 7.321 (1.71), 7.335 (1.28), 7.339 (1.28), 7.402 (2.72), 7.416 (2.71), 8.163 (3.23), 8.191 (3.18), 8.977 (2.28)。

[6093] 实施例234

[6094] N-(2-氯-4,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6096] 起始于中间体29和2-氯-4,6-二氟苯胺。

[6097] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

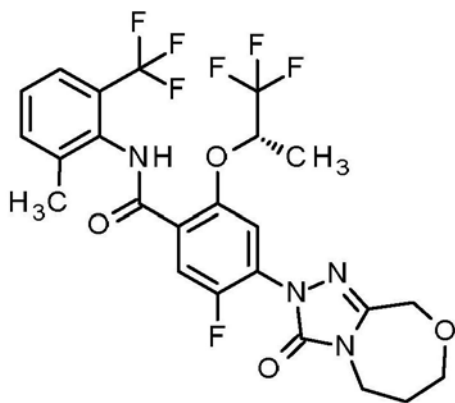
[6098] LC-MS(方法A): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=551[M+H]^+$

[6099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.622 (1.96), 1.652 (9.37), 1.667 (9.40), 2.019 (0.97), 2.033 (2.05), 2.044 (2.93), 2.056 (2.15), 2.070 (1.03), 4.002 (3.18), 4.015 (2.87), 4.028 (3.20), 4.062 (3.46), 4.074 (3.77), 4.087 (3.38), 4.613 (16.00), 4.911 (0.59), 4.927 (1.40), 4.942 (1.82), 4.957 (1.36), 4.972 (0.56), 6.889 (1.05), 6.896 (1.17), 6.912 (1.61), 6.917 (1.75), 6.933 (1.09), 6.940 (1.17), 7.067 (1.32), 7.073 (1.86), 7.079 (1.40), 7.088 (1.40), 7.093 (1.88), 7.098 (1.32), 7.424 (3.60), 7.438 (3.60), 8.153 (3.80), 8.181 (3.78), 8.916 (3.39)。

[6100] 实施例235

[6101] 5-氟-N-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6102]



[6103] 起始于中间体29和2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺。

[6104] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

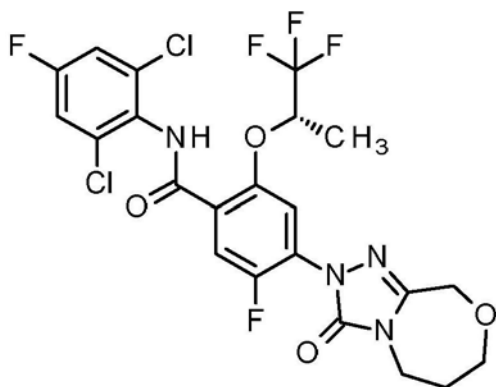
[6105] LC-MS(方法A): $R_t=1.30\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=563[M+H]^+$

[6106] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.533 (0.71), 1.549 (0.75), 1.604 (3.81), 1.640 (3.52), 1.655 (3.37), 2.023 (0.94), 2.037 (1.88), 2.048 (2.56), 2.060 (1.80), 2.073 (0.83), 2.326 (16.00), 4.007 (2.87), 4.020 (2.59), 4.033 (2.62), 4.065 (3.08), 4.077 (3.23), 4.089 (2.78), 4.608 (1.67), 4.616 (12.95), 4.922 (0.49), 4.937 (1.16), 4.953 (1.50), 4.968 (1.11), 4.983 (0.45), 7.338 (1.02), 7.357 (2.33), 7.377 (1.48), 7.399 (3.00), 7.412 (2.98), 7.511 (2.17), 7.530 (1.74), 7.554 (2.16), 7.573 (1.77), 8.163 (1.12), 8.191 (1.10)。

[6107] 实施例236

[6108] N-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6109]



[6110] 起始于中间体29和2,6-二氯-4-氟苯胺。

[6111] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

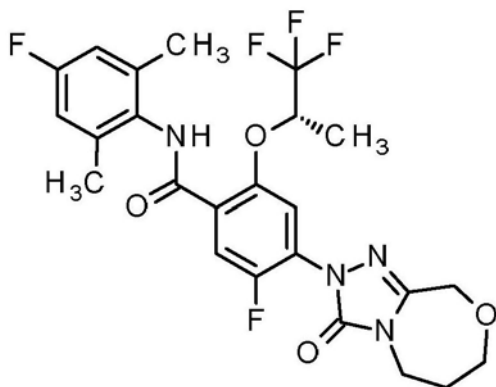
[6112] LC-MS(方法A): $R_t=1.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=567[M+H]^+$

[6113] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.532(0.51), 1.548(0.52), 1.605(2.70), 1.657(7.33), 1.674(7.43), 2.016(0.51), 2.022(0.80), 2.035(1.57), 2.048(2.22), 2.060(1.57), 2.073(0.80), 4.005(2.58), 4.017(2.09), 4.019(2.14), 4.031(2.46), 4.064(3.01), 4.077(2.76), 4.089(2.78), 4.608(1.52), 4.615(16.00), 4.925(0.49), 4.940(1.15), 4.956(1.50), 4.971(1.12), 4.986(0.45), 7.198(10.53), 7.218(10.12), 7.423(3.20), 7.437(3.20), 8.159(4.00), 8.188(4.08), 8.972(2.62)。

[6114] 实施例237

[6115] 5-氟-N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6116]



[6117] 起始于中间体29和4-氟-2,6-二甲基苯胺。

[6118] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

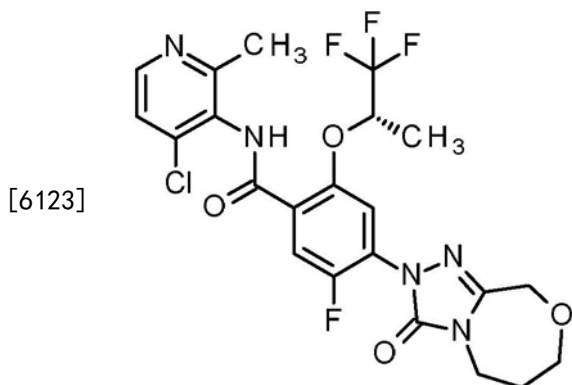
[6119] LC-MS(方法A): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=527[M+H]^+$

[6120] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.603(3.10), 1.650(3.46), 1.666(3.46), 2.037(0.73), 2.049(1.05), 2.061(0.75), 2.253(16.00), 4.007(1.19), 4.022(1.01), 4.034(1.17), 4.067(1.33), 4.079(1.32), 4.091(1.27), 4.617(6.53), 4.934(0.55), 4.950(0.70), 4.965(0.53), 6.832(2.23), 6.854(2.22), 7.381(1.44), 7.395(1.43), 8.150(1.79), 8.179(1.77), 8.635(1.05)。

[6121] 实施例238

[6122] N-(4-氟-2-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并

[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺



[6124] 起始于中间体29和4-氯-2-甲基吡啶-3-胺。

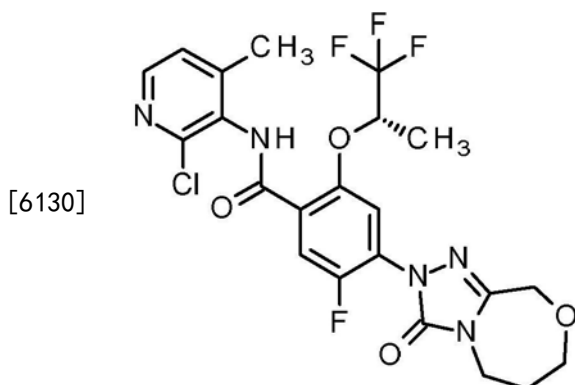
[6125] 产物经反相柱色谱纯化(Chromatorex C18 10 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[6126] LC-MS(方法A): $R_t = 1.03\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 530 [M+H]^+$

[6127] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.682 (7.70), 1.698 (7.71), 2.019 (0.85), 2.030 (0.99), 2.044 (1.84), 2.055 (2.55), 2.067 (1.84), 2.081 (0.94), 2.500 (0.40), 2.665 (8.57), 4.013 (2.72), 4.026 (2.35), 4.039 (2.65), 4.072 (3.15), 4.084 (3.11), 4.097 (2.97), 4.623 (16.00), 4.953 (0.47), 4.968 (1.09), 4.984 (1.40), 4.999 (1.04), 5.014 (0.42), 7.454 (4.21), 7.468 (3.35), 7.529 (0.41), 8.167 (4.09), 8.195 (4.12), 8.411 (1.92), 8.425 (1.88), 9.122 (2.05)。

[6128] 实施例239

[6129] N-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺



[6131] 起始于中间体29和2-氯-4-甲基吡啶-3-胺。

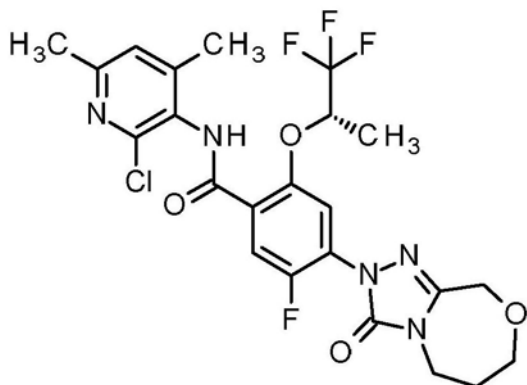
[6132] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液, 乙腈)。

[6133] LC-MS(方法A): $R_t = 1.08\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 528 [M-H]^-$

[6134] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.613 (0.48), 1.629 (0.53), 1.684 (5.61), 1.700 (5.68), 2.016 (1.37), 2.052 (1.84), 2.349 (16.00), 4.010 (1.87), 4.023 (1.83), 4.036 (1.91), 4.068 (2.32), 4.081 (2.47), 4.093 (2.31), 4.620 (11.21), 4.959 (0.75), 4.974 (0.98), 4.990 (0.74), 7.196 (1.58), 7.207 (1.65), 7.433 (2.10), 7.447 (2.13), 8.157 (3.76), 8.184 (3.78), 8.215 (1.40), 8.227 (1.41), 9.123 (2.16)。

[6135] 实施例240

[6136] N-(2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[6137]

[6138] 起始于中间体29和2-氯-4,6-二甲基吡啶-3-胺。

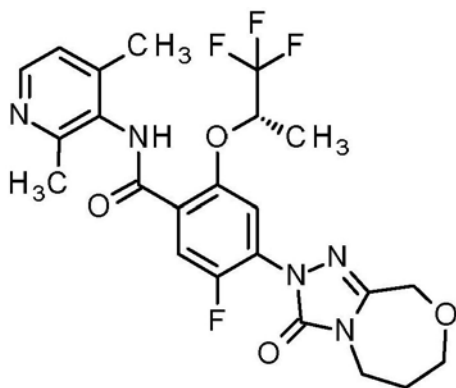
[6139] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[6140] LC-MS(方法A): $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESI $^-$): $m/z=542[M-H]^-$

[6141] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]:1.670(8.31), 1.686(8.36), 2.011(2.57), 2.043(3.09), 2.054(2.31), 2.299(15.28), 2.531(12.01), 4.001(3.22), 4.014(3.15), 4.027(3.22), 4.060(3.64), 4.073(4.08), 4.085(3.55), 4.611(16.00), 4.932(0.52), 4.946(1.21), 4.962(1.58), 4.977(1.19), 4.992(0.50), 7.060(3.90), 7.418(3.53), 7.432(3.52), 8.040(0.58), 8.142(5.13), 8.170(5.21), 9.026(3.03)。

[6142] 实施例241

[6143] N-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[6144]

[6145] 起始于中间体29和2,4-二甲基吡啶-3-胺。

[6146] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

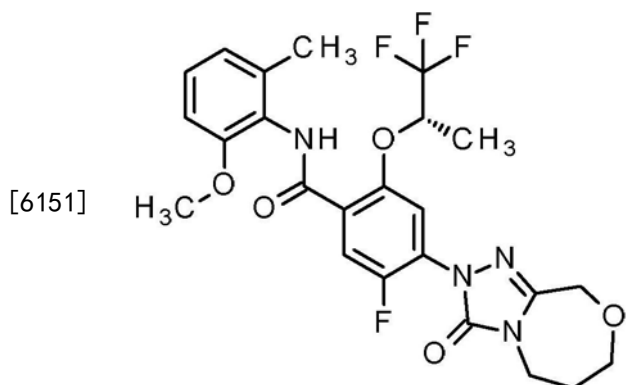
[6147] LC-MS(方法A): $R_t=0.80\text{min}$;MS(ESI $^+$): $m/z=510[M+H]^+$

[6148] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]:1.641(3.60), 1.670(7.51), 1.686(6.85), 2.030(0.63), 2.044(1.25), 2.056(1.80), 2.068(1.29), 2.081(0.65), 2.284(14.66), 2.517(16.00), 2.628(3.85), 4.014(2.01), 4.026(1.68), 4.041(1.98), 4.072(2.29), 4.084(2.22), 4.098(2.19), 4.623(12.19), 4.954(0.91), 4.969(1.20), 4.984(0.89), 7.006(0.43), 7.091(1.99), 7.103(2.01), 7.411(2.57), 7.425(2.54), 7.529(0.45), 8.128

(0.45), 8.171 (3.30), 8.198 (3.19), 8.340 (2.78), 8.353 (2.73), 8.828 (2.01)。

[6149] 实施例242

[6150] 5-氟-N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[6152] 起始于中间体29和2-甲氧基-6-甲基苯胺。

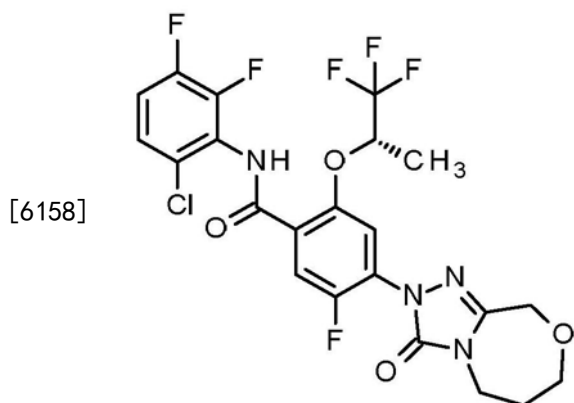
[6153] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

[6154] LC-MS(方法A): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=525[M+H]^+$

[6155] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.636(4.51),1.652(4.58),2.008(1.69),2.012(0.50),2.026(0.94),2.038(1.32),2.049(0.96),2.062(0.47),2.282(11.94),3.817(16.00),3.996(1.45),4.010(1.28),4.022(1.41),4.056(1.66),4.069(1.70),4.081(1.61),4.607(8.30),4.903(0.70),4.919(0.90),4.934(0.68),6.791(1.26),6.811(1.39),6.885(1.27),6.904(1.45),7.162(1.27),7.183(1.99),7.202(1.00),7.373(1.87),7.387(1.85),8.144(2.67),8.172(2.64),8.875(1.62)。

[6156] 实施例243

[6157] N-(6-氯-2,3-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[6159] 起始于中间体29和6-氯-2,3-二氟苯胺。

[6160] 产物经反相柱色谱纯化(0.1%甲酸水溶液,乙腈)。

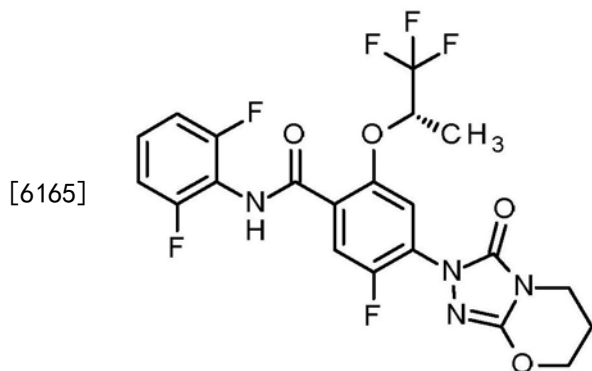
[6161] LC-MS(方法A): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=551[M+H]^+$

[6162] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.636(0.42),1.664(7.49),1.680(7.54),2.018(1.00),2.025(0.83),2.038(1.59),2.050(2.16),2.062(1.52),2.076(0.77),4.008(2.44),4.022(2.01),4.034(2.39),4.067(2.92),4.079(2.71),4.092(2.75),4.619

(16.00), 4.926 (0.48), 4.941 (1.13), 4.957 (1.46), 4.972 (1.07), 4.988 (0.43), 7.088 (0.79), 7.107 (0.99), 7.110 (1.88), 7.130 (2.08), 7.134 (1.38), 7.153 (1.31), 7.216 (1.41), 7.222 (1.31), 7.228 (1.64), 7.234 (1.40), 7.239 (1.09), 7.245 (1.01), 7.251 (1.11), 7.256 (1.03), 7.442 (3.17), 7.456 (3.19), 8.177 (4.04), 8.205 (3.89), 9.081 (2.44)。

[6163] 实施例244

[6164] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁啉-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6166] 将4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体30)(100mg, 226 μ mol), 6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁啉-3(2H)-酮(CAS 133365-37-4)(47.9mg, 339 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(20.7mg, 22.6 μ mol), 4,5-双(二苄基膦基)9,9-二甲基咕吨(39.3mg, 67.8 μ mol), 和碳酸铯(147mg, 452 μ mol)于二甲基亚砷中的溶液加热至110 $^{\circ}$ C保持十七小时。将所述混合物经celite过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 然后将合并的滤液减压浓缩。残余物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈), 得到标题化合物, 为浅黄色固体54.0mg (97%纯度, 46%收率)。

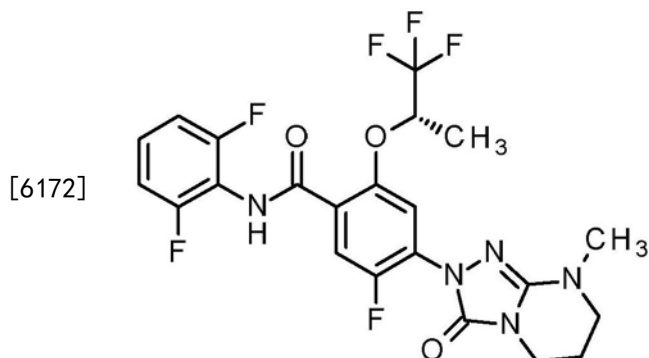
[6167] LC-MS(方法A): $R_t = 1.14\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 503 [M+H]^+$

[6168] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.72), 1.232 (0.96), 1.427 (16.00), 1.442 (16.00), 2.084 (1.05), 2.123 (1.93), 2.137 (5.55), 2.150 (6.91), 2.164 (5.71), 2.178 (1.93), 2.322 (1.77), 2.326 (2.41), 2.331 (1.77), 2.453 (0.80), 2.522 (6.91), 2.664 (1.77), 2.668 (2.41), 2.673 (1.69), 3.288 (1.05), 3.292 (0.80), 3.673 (6.59), 3.688 (13.51), 3.703 (6.19), 4.442 (7.64), 4.456 (9.89), 4.468 (7.40), 5.260 (1.13), 5.276 (2.65), 5.292 (3.30), 5.309 (2.49), 5.324 (1.05), 5.758 (1.85), 7.188 (4.82), 7.208 (10.05), 7.228 (6.19), 7.368 (1.29), 7.385 (2.57), 7.405 (3.46), 7.426 (2.09), 7.442 (1.05), 7.492 (5.95), 7.507 (5.87), 7.544 (6.43), 7.568 (6.27), 9.950 (14.71)。

[6169] 实施例245-257类似于实施例244制备, 起始于相应的芳基溴化物和相应的三唑酮衍生物, 如示出的那样。

[6170] 实施例245

[6171] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-甲基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]噁啉-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



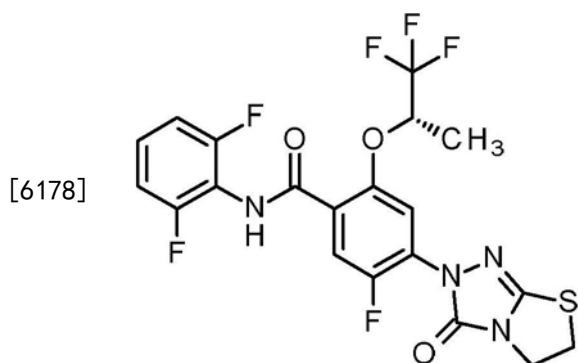
[6173] 起始于中间体30和8-甲基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3(2H)-酮 (CAS 425706-28-1)。

[6174] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 516 [M+H]^+$

[6175] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.432 (3.75), 1.447 (3.73), 2.019 (0.42), 2.033 (1.19), 2.047 (1.62), 2.061 (1.25), 2.076 (0.43), 2.084 (0.40), 2.518 (2.12), 2.522 (1.48), 2.754 (0.61), 2.876 (16.00), 3.221 (1.71), 3.235 (2.27), 3.249 (1.64), 3.564 (1.59), 3.579 (3.07), 3.594 (1.52), 5.261 (0.62), 5.277 (0.81), 5.293 (0.59), 7.189 (1.14), 7.209 (2.41), 7.230 (1.51), 7.385 (0.59), 7.405 (0.84), 7.422 (0.59), 7.426 (0.54), 7.499 (1.39), 7.517 (2.25), 7.543 (1.52), 9.895 (3.63)。

[6176] 实施例246

[6177] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-((2S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酰胺



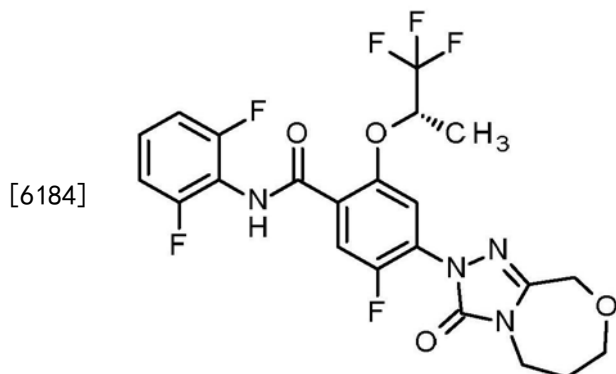
[6179] 起始于中间体30和5,6-二氢[1,3]噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑-3(2H)-酮(中间体38)。

[6180] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 505 [M+H]^+$

[6181] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.137 (0.63), 1.382 (0.93), 1.398 (1.23), 1.427 (16.00), 1.443 (15.90), 1.525 (6.17), 2.084 (6.10), 2.331 (1.43), 2.518 (8.73), 2.522 (5.53), 2.539 (0.77), 2.673 (1.40), 3.452 (3.43), 3.936 (3.47), 3.941 (3.80), 3.956 (11.37), 3.973 (10.07), 4.018 (9.50), 4.035 (9.70), 4.050 (3.37), 4.055 (2.93), 5.274 (1.17), 5.290 (2.63), 5.305 (3.37), 5.321 (2.50), 5.337 (1.03), 5.748 (1.57), 5.758 (2.80), 7.188 (4.80), 7.209 (10.03), 7.229 (6.20), 7.348 (0.57), 7.369 (1.57), 7.386 (2.53), 7.406 (3.57), 7.427 (2.37), 7.443 (1.20), 7.554 (6.90), 7.560 (8.63), 7.568 (6.83), 7.585 (6.57), 9.979 (14.40)。

[6182] 实施例247

[6183] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-2(9H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



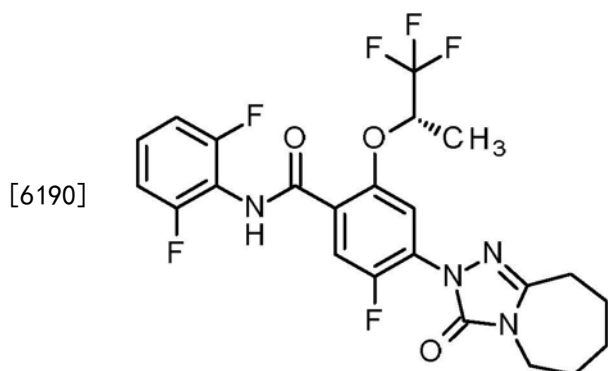
[6185] 起始于中间体30和2,6,7,9-四氢-3H,5H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-酮(中间体37)。

[6186] LC-MS(方法A): $R_t=1.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$

[6187] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.137(0.66),1.430(9.62),1.446(9.54),1.882(3.57),2.084(4.92),2.518(5.90),2.522(3.86),2.673(0.89),3.922(4.07),3.934(4.07),3.947(3.97),3.969(4.20),3.981(4.92),3.993(3.97),4.606(16.00),5.293(0.64),5.308(1.56),5.324(1.99),5.340(1.48),5.355(0.58),5.758(1.43),7.190(2.87),7.211(5.96),7.231(3.72),7.371(0.69),7.387(1.48),7.408(2.10),7.424(1.25),7.445(0.52),7.579(4.07),7.603(6.23),7.616(3.76),10.000(8.44)。

[6188] 实施例248

[6189] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6191] 起始于中间体30和2,5,6,7,8,9-六氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-3-酮(CAS 27182-43-0)。

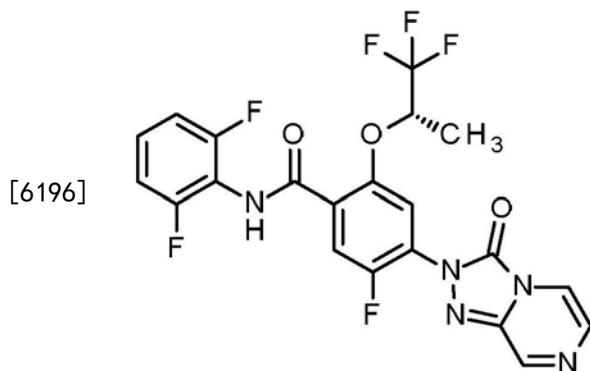
[6192] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=515[M+H]^+$

[6193] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.236(0.52),1.432(16.00),1.445(15.91),1.646(6.57),1.691(10.32),1.811(5.58),2.084(0.42),2.358(2.11),2.361(2.86),2.365(2.30),2.518(8.96),2.522(6.52),2.539(1.17),2.631(2.16),2.635(2.91),2.638(2.25),2.756(6.52),2.768(6.05),2.778(6.24),3.362(0.66),3.776(6.38),5.301

(1.08), 5.314 (2.49), 5.326 (3.28), 5.339 (2.39), 5.351 (1.03), 5.759 (0.99), 7.156 (0.52), 7.171 (0.89), 7.194 (4.74), 7.211 (9.57), 7.227 (5.82), 7.353 (1.03), 7.371 (3.61), 7.384 (5.87), 7.392 (6.33), 7.407 (3.80), 7.424 (2.16), 7.437 (0.99), 7.470 (0.84), 7.479 (1.08), 7.487 (1.27), 7.497 (0.75), 7.562 (6.19), 7.574 (6.85), 7.581 (8.54), 7.859 (0.89), 7.875 (0.84), 9.978 (13.75), 10.210 (0.42)。

[6194] 实施例249

[6195] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



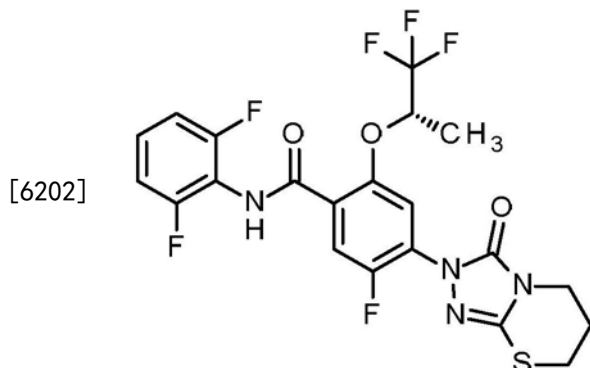
[6197] 起始于中间体30和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3(2H)-酮(CAS 53975-75-0)。

[6198] LC-MS(方法A): $R_t=1.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=498[M+H]^+$

[6199] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.81), 1.232 (0.49), 1.449 (13.73), 1.465 (13.73), 1.906 (0.81), 2.084 (11.86), 2.336 (1.38), 2.518 (16.00), 2.522 (10.72), 2.539 (1.38), 2.678 (1.30), 3.283 (0.41), 3.371 (0.89), 5.242 (1.06), 5.258 (2.36), 5.274 (2.92), 5.290 (2.11), 5.305 (0.81), 7.202 (4.30), 7.222 (8.69), 7.242 (5.52), 7.381 (1.06), 7.397 (2.11), 7.418 (3.01), 7.435 (1.54), 7.439 (1.62), 7.455 (0.73), 7.642 (9.75), 7.654 (10.15), 7.680 (6.09), 7.704 (8.20), 7.715 (5.36), 7.998 (5.93), 8.002 (5.85), 8.010 (5.60), 8.014 (5.44), 9.056 (8.61), 9.061 (8.28), 10.106 (9.75)。

[6200] 实施例250

[6201] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



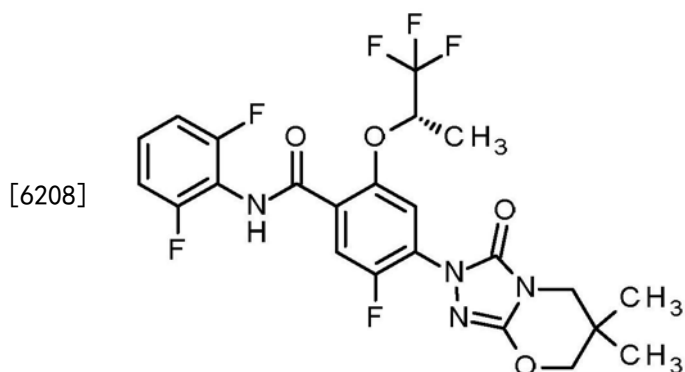
[6203] 起始于中间体30和6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-3(2H)-酮(中间体39)。

[6204] LC-MS(方法A): $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519[M+H]^+$

[6205] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.427 (7.80), 1.443 (7.64), 1.647 (0.82), 2.074 (16.00), 2.216 (2.42), 2.228 (3.38), 2.241 (2.53), 2.327 (0.87), 2.669 (0.84), 3.221 (3.81), 3.234 (3.84), 3.248 (3.49), 3.564 (0.46), 3.693 (3.23), 3.708 (5.12), 3.723 (2.99), 5.282 (0.59), 5.298 (1.28), 5.314 (1.63), 5.330 (1.20), 5.345 (0.52), 7.189 (2.42), 7.210 (4.79), 7.230 (3.02), 7.346 (0.70), 7.364 (1.58), 7.386 (2.14), 7.407 (1.88), 7.427 (1.52), 7.443 (0.98), 7.549 (2.96), 7.568 (4.22), 7.594 (3.00), 9.987 (6.52)。

[6206] 实施例251

[6207] N-(2,6-二氟苯基)-4-(6,6-二甲基-3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-2(3H)-基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



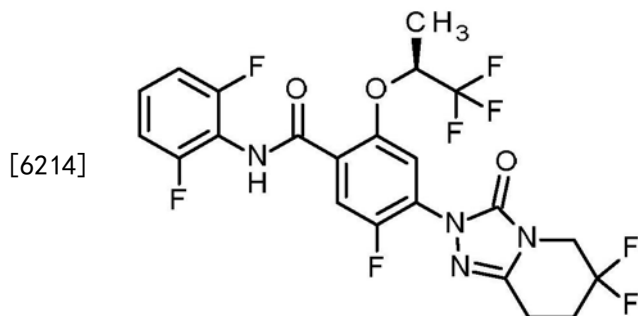
[6209] 起始于中间体30和6,6-二甲基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噁嗪-3(2H)-酮(中间体40)。

[6210] LC-MS(方法A): $R_t=1.25\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=531$ [M+H]⁺

[6211] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.080 (16.00), 1.430 (2.47), 1.446 (2.47), 2.518 (2.20), 2.523 (1.57), 3.464 (4.00), 4.154 (4.37), 5.312 (0.52), 5.758 (1.46), 7.189 (0.76), 7.209 (1.56), 7.230 (0.97), 7.385 (0.45), 7.406 (0.54), 7.531 (0.95), 7.546 (1.91), 7.572 (1.03), 9.949 (2.24)。

[6212] 实施例252

[6213] 4-(6,6-二氟-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6215] 起始于中间体30和6,6-二氟-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(中间体41)。

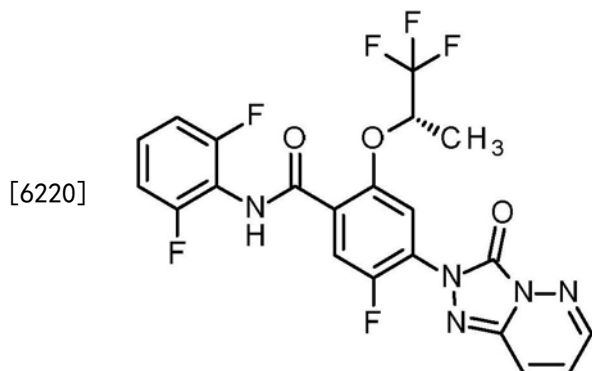
[6216] LC-MS(方法A): $R_t=1.25\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=537$ [M+H]⁺

[6217] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.429 (16.00), 1.445 (15.89), 1.717 (0.89),

2.074 (1.68) , 2.327 (2.32) , 2.424 (1.54) , 2.442 (3.29) , 2.459 (5.29) , 2.539 (2.14) , 2.669 (2.07) , 2.729 (3.79) , 2.810 (0.43) , 2.888 (4.36) , 2.962 (6.14) , 2.979 (11.50) , 2.996 (5.29) , 4.058 (4.96) , 4.089 (9.86) , 4.121 (4.75) , 5.275 (1.11) , 5.290 (2.61) , 5.306 (3.32) , 5.321 (2.50) , 5.337 (1.07) , 6.875 (0.46) , 6.916 (0.50) , 7.191 (4.71) , 7.212 (10.00) , 7.232 (6.43) , 7.329 (0.50) , 7.349 (0.82) , 7.388 (3.29) , 7.409 (3.93) , 7.426 (2.75) , 7.569 (5.93) , 7.588 (8.29) , 7.614 (6.32) , 7.662 (0.57) , 7.705 (0.64) , 7.951 (0.75) , 10.014 (4.89) 。

[6218] 实施例253

[6219] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6221] 起始于中间体30和[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3(2H)-酮(CAS 33050-35-0)。

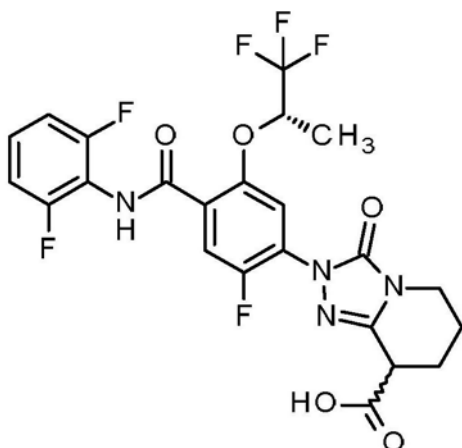
[6222] LC-MS(方法A): $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=498[M+H]^+$

[6223] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (1.07) , 1.233 (1.15) , 1.448 (9.81) , 1.464 (9.73) , 1.907 (0.74) , 2.084 (13.69) , 2.115 (0.41) , 2.332 (2.97) , 2.336 (1.32) , 2.518 (16.00) , 2.522 (10.56) , 2.539 (1.07) , 2.669 (4.21) , 2.673 (3.05) , 2.678 (1.32) , 5.259 (0.74) , 5.274 (1.57) , 5.290 (1.98) , 5.306 (1.48) , 5.322 (0.58) , 5.758 (11.22) , 7.201 (2.97) , 7.221 (6.10) , 7.242 (3.88) , 7.255 (4.62) , 7.265 (4.04) , 7.279 (4.04) , 7.289 (4.45) , 7.381 (0.66) , 7.396 (1.48) , 7.418 (2.06) , 7.438 (1.07) , 7.454 (0.49) , 7.658 (4.04) , 7.682 (4.12) , 7.707 (3.71) , 7.721 (3.63) , 7.939 (3.71) , 7.942 (3.79) , 7.963 (3.55) , 7.966 (3.30) , 8.372 (4.45) , 8.375 (4.37) , 8.382 (4.54) , 8.385 (4.12) , 10.085 (7.01) 。

[6224] 实施例254

[6225] 2-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物

[6226]



[6227] 起始于中间体30和外消旋-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-甲酸(CAS 1432681-89-4)。

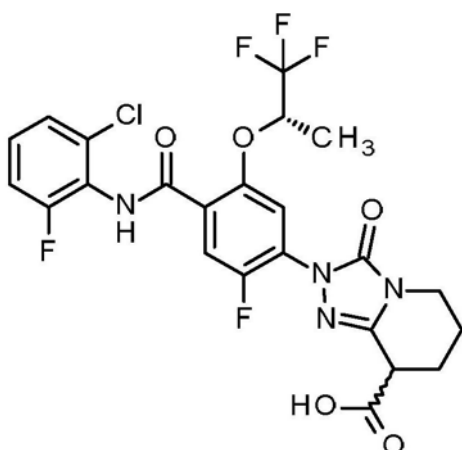
[6228] LC-MS(方法A): $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=498[M+H]^+$

[6229] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.421(7.84),1.435(13.20),1.449(7.69),1.914(3.73),1.928(5.59),1.943(4.58),2.066(3.96),2.080(5.13),2.095(3.65),2.322(3.03),2.326(4.12),2.331(3.11),2.539(16.00),2.664(3.11),2.668(4.19),2.673(3.18),3.513(2.25),3.530(2.87),3.546(3.18),3.561(3.65),3.577(2.17),3.622(2.02),3.635(3.73),3.650(2.80),3.666(2.41),3.680(1.24),3.824(2.49),3.838(4.58),3.852(2.41),5.299(1.79),5.315(2.25),5.326(1.79),7.190(4.35),7.211(8.85),7.231(5.51),7.371(1.01),7.387(2.25),7.407(3.18),7.423(1.86),7.547(4.97),7.556(4.97),7.574(6.83),7.599(5.90),7.621(1.79),7.641(1.01),9.998(7.22),10.003(7.15)。

[6230] 实施例255

[6231] 2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物

[6232]



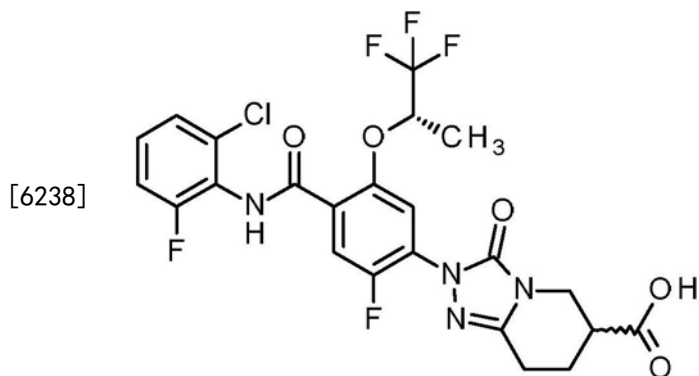
[6233] 起始于中间体31和外消旋-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-甲酸(CAS 1432681-89-4)。

[6234] LC-MS(方法A): $R_t=1.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=561[M+H]^+$

[6235] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.428 (3.62), 1.441 (5.29), 1.455 (3.34), 1.931 (2.09), 2.083 (16.00), 2.322 (2.23), 2.326 (2.92), 2.331 (2.23), 2.522 (7.93), 2.539 (1.39), 2.665 (2.37), 2.669 (3.06), 2.673 (2.23), 3.538 (0.97), 3.552 (1.11), 3.568 (1.25), 3.637 (1.39), 3.653 (0.97), 3.668 (0.83), 3.843 (0.97), 3.857 (1.81), 5.326 (0.83), 5.342 (0.97), 5.755 (6.68), 7.355 (1.53), 7.371 (0.97), 7.378 (1.11), 7.388 (0.83), 7.408 (1.53), 7.421 (1.81), 7.433 (3.06), 7.438 (3.62), 7.551 (3.76), 7.575 (2.92), 10.062 (3.48)。

[6236] 实施例256

[6237] 2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-(R,S)-甲酸,非对映异构体的混合物



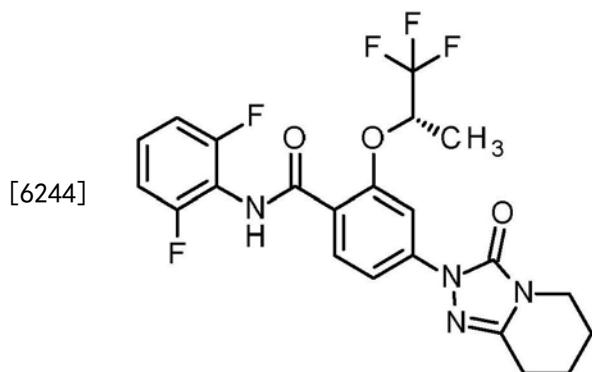
[6239] 起始于中间体31和外消旋-3-氧代-2,3,5,6,7,8-六氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸(CAS 1432680-45-9)。

[6240] LC-MS (方法A): $R_t = 1.14\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

[6241] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.53), 1.232 (1.26), 1.432 (3.97), 1.448 (3.97), 1.967 (0.46), 1.988 (0.60), 2.001 (0.46), 2.085 (3.83), 2.157 (0.53), 2.323 (2.98), 2.327 (4.10), 2.331 (2.91), 2.518 (16.00), 2.523 (10.51), 2.540 (1.06), 2.665 (3.04), 2.669 (4.17), 2.673 (2.98), 2.734 (0.66), 2.750 (1.26), 2.770 (0.79), 2.793 (0.53), 3.046 (0.46), 3.659 (0.60), 3.678 (0.60), 3.689 (0.99), 3.708 (0.99), 3.751 (0.79), 3.764 (0.86), 3.782 (0.46), 3.796 (0.46), 5.333 (0.53), 5.348 (0.66), 5.363 (0.53), 5.759 (6.08), 7.335 (0.46), 7.353 (0.93), 7.370 (0.60), 7.377 (0.73), 7.407 (0.93), 7.421 (1.06), 7.431 (1.92), 7.438 (2.38), 7.452 (0.46), 7.540 (1.45), 7.565 (1.92), 7.573 (1.45), 10.053 (3.37)。

[6242] 实施例257

[6243] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2-(3H)-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



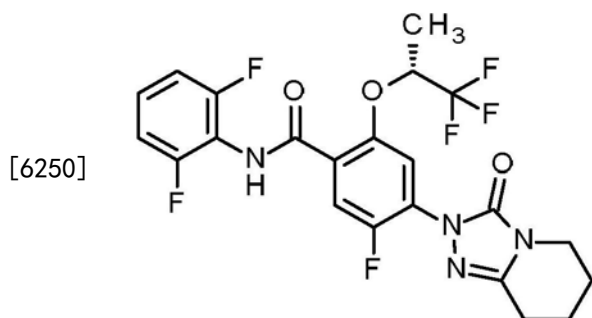
[6245] 起始于中间体32和5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮。

[6246] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 481 [M-H]^-$

[6247] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.138 (0.43), 1.231 (0.38), 1.432 (1.08), 1.447 (1.13), 1.489 (15.78), 1.504 (15.73), 1.556 (4.63), 1.646 (2.96), 1.794 (3.93), 1.806 (5.66), 1.817 (5.93), 1.882 (5.98), 1.893 (5.87), 2.084 (3.61), 2.349 (2.10), 2.443 (0.43), 2.518 (8.78), 2.523 (5.93), 2.541 (1.29), 2.718 (6.30), 2.734 (12.93), 2.750 (6.84), 3.317 (2.21), 3.376 (1.13), 3.565 (7.70), 3.581 (13.85), 3.596 (6.09), 5.272 (1.13), 5.288 (2.64), 5.304 (3.45), 5.319 (2.59), 5.336 (1.13), 5.758 (2.26), 7.180 (4.85), 7.200 (9.86), 7.221 (6.20), 7.373 (3.18), 7.385 (4.26), 7.395 (5.71), 7.409 (2.26), 7.430 (0.97), 7.478 (0.54), 7.489 (0.59), 7.570 (0.59), 7.587 (0.65), 7.711 (3.77), 7.732 (7.27), 7.772 (6.73), 7.792 (3.56), 7.828 (7.92), 7.854 (0.59), 7.874 (0.48), 8.296 (0.59), 9.685 (16.00)。

[6248] 实施例258

[6249] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6251] 向5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体18) (100mg, 257 μmol) 于二氯甲烷(1ml)的溶液中加入1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(100 μl , 770 μmol), 然后将溶液在室温搅拌30分钟。然后, 先后加入吡啶(100 μl , 1.3mmol) 和2,6-二氟苯胺(55 μl , 510 μmol) 于二氯甲烷(1ml)的溶液, 然后将反应在室温搅拌一小时。将反应混合物减压浓缩, 且残余物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μm , 0.1%甲酸水溶液, 乙腈), 得到标题化合物, 为白色固体(83mg, 98%纯度, 63%)。

[6252] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESI^{pos}) : $m/z = 501 [M+H]^+$

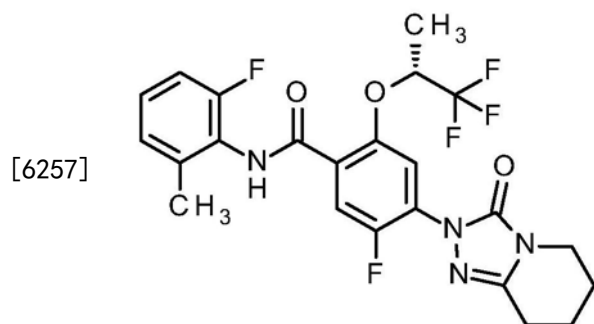
[6253] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.428 (16.00), 1.444 (16.00), 1.795 (3.75),

1.807 (5.19) , 1.822 (5.33) , 1.834 (2.59) , 1.875 (2.59) , 1.889 (5.33) , 1.900 (5.48) , 1.913 (3.46) , 1.928 (1.30) , 2.518 (6.92) , 2.523 (4.76) , 2.674 (1.44) , 2.696 (5.77) , 2.712 (11.53) , 2.728 (6.05) , 3.289 (0.86) , 3.385 (0.72) , 3.388 (0.72) , 3.561 (6.92) , 3.577 (12.54) , 3.591 (5.62) , 5.270 (1.15) , 5.286 (2.59) , 5.302 (3.32) , 5.318 (2.45) , 5.333 (1.01) , 7.189 (4.90) , 7.209 (10.09) , 7.229 (6.34) , 7.370 (1.15) , 7.385 (2.45) , 7.406 (3.46) , 7.422 (1.73) , 7.427 (1.87) , 7.443 (0.72) , 7.542 (6.05) , 7.560 (9.23) , 7.585 (6.77) , 9.986 (8.22) 。

[6254] 实施例259-260如实施例258所述制备,起始于中间体18和相应的胺,如所指示的那样。

[6255] 实施例259

[6256] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



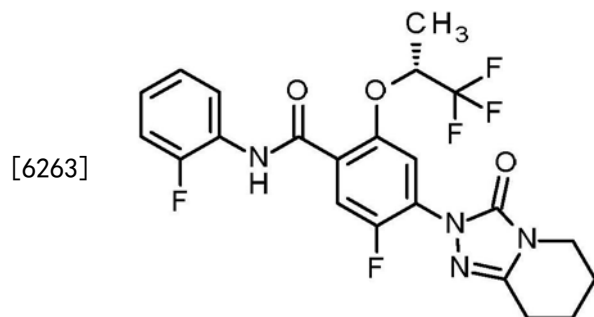
[6258] 起始于中间体18和2-氟-6-甲基苯胺。

[6259] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$

[6260] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.429 (7.04) , 1.445 (7.00) , 1.782 (0.45) , 1.797 (1.26) , 1.809 (1.73) , 1.821 (1.75) , 1.824 (1.77) , 1.836 (0.87) , 1.878 (0.88) , 1.892 (1.80) , 1.902 (1.84) , 1.916 (1.11) , 1.931 (0.43) , 2.271 (16.00) , 2.518 (0.99) , 2.523 (0.63) , 2.699 (2.09) , 2.715 (4.12) , 2.730 (2.18) , 3.564 (2.48) , 3.579 (4.38) , 3.594 (1.92) , 5.316 (0.46) , 5.332 (1.11) , 5.348 (1.44) , 5.364 (1.04) , 5.380 (0.40) , 7.100 (0.93) , 7.116 (2.35) , 7.120 (2.28) , 7.133 (2.52) , 7.143 (1.42) , 7.226 (1.11) , 7.240 (1.21) , 7.246 (1.58) , 7.260 (1.22) , 7.266 (0.77) , 7.280 (0.65) , 7.538 (3.17) , 7.545 (4.27) , 7.552 (3.11) , 7.569 (3.69) , 9.810 (4.16) 。

[6261] 实施例260

[6262] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



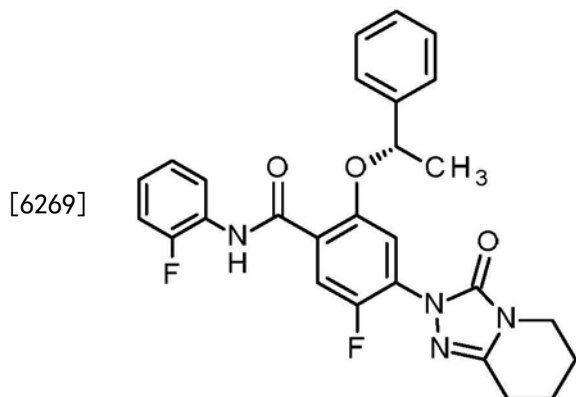
[6264] 起始于中间体18和2-氟苯胺。

[6265] LC-MS (方法A) : $R_t=1.29\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=483[M+H]^+$

[6266] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.470 (16.00) , 1.486 (15.97) , 1.796 (3.46) , 1.808 (4.90) , 1.823 (5.00) , 1.836 (2.48) , 1.877 (2.43) , 1.891 (5.02) , 1.902 (5.19) , 1.915 (3.20) , 1.930 (1.23) , 2.518 (5.17) , 2.523 (3.39) , 2.699 (5.52) , 2.715 (10.83) , 2.731 (5.81) , 3.564 (6.48) , 3.580 (11.55) , 3.594 (5.26) , 5.387 (1.08) , 5.404 (2.59) , 5.420 (3.37) , 5.435 (2.47) , 5.451 (0.99) , 7.188 (0.74) , 7.202 (2.23) , 7.208 (2.74) , 7.216 (5.36) , 7.219 (6.08) , 7.226 (7.55) , 7.237 (5.33) , 7.240 (5.26) , 7.253 (1.42) , 7.295 (2.71) , 7.301 (2.45) , 7.314 (2.04) , 7.322 (2.98) , 7.329 (1.73) , 7.333 (1.80) , 7.341 (1.25) , 7.346 (1.68) , 7.588 (6.24) , 7.602 (6.13) , 7.728 (7.09) , 7.754 (7.02) , 8.057 (2.09) , 8.063 (1.88) , 8.077 (3.68) , 8.082 (3.10) , 8.089 (1.94) , 8.101 (1.87) , 10.024 (9.27)。

[6267] 实施例261

[6268] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



[6270] 向2,5-二氟-N-(2-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺(中间体33)(62.0mg,160 μmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.3ml)的溶液中加入(1S)-1-苯基乙醇(58.5mg,479 μmol)和碳酸铯(156mg,479 μmol)且将混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌四小时。冷却至室温后,加入盐水(5ml),然后将混合物用乙酸乙酯萃取(3x 5ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥,减压浓缩,且残余物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μm OBD,0.1%甲酸水溶液,乙腈),得到标题化合物,为白色固体(28mg,98%纯度,35%)。

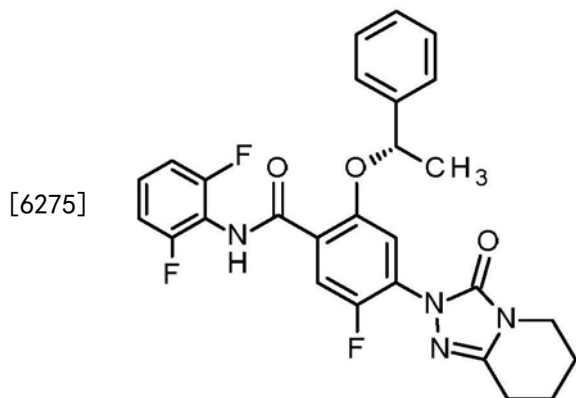
[6271] LC-MS (方法A) : $R_t=1.43\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=492[M+H]^+$

[6272] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.108 (9.31) , 1.684 (15.15) , 1.700 (15.18) , 1.750 (1.42) , 1.765 (3.80) , 1.777 (5.46) , 1.788 (5.41) , 1.792 (5.57) , 1.804 (2.86) , 1.844 (2.84) , 1.859 (5.73) , 1.869 (5.78) , 1.874 (4.94) , 1.883 (3.58) , 1.898 (1.40) , 2.327 (0.75) , 2.523 (2.55) , 2.645 (6.08) , 2.661 (12.21) , 2.677 (6.69) , 3.522 (6.93) , 3.537 (12.37) , 3.552 (5.73) , 5.755 (1.35) , 5.770 (4.13) , 5.786 (4.09) , 5.801 (1.28) , 7.183 (0.99) , 7.188 (1.12) , 7.196 (1.21) , 7.202 (3.06) , 7.207 (2.87) , 7.215 (2.89) , 7.221 (3.97) , 7.226 (2.92) , 7.234 (3.16) , 7.240 (4.13) , 7.247 (4.30) , 7.261 (5.84) , 7.266 (5.54) , 7.276 (7.46) , 7.281 (4.36) , 7.291 (3.67) , 7.294 (5.51) , 7.298 (3.49) , 7.330

(8.96), 7.341 (11.41), 7.345 (10.26), 7.349 (16.00), 7.355 (11.25), 7.367 (9.58), 7.385 (2.44), 7.389 (2.35), 7.439 (12.21), 7.457 (8.32), 7.808 (7.39), 7.836 (7.18), 8.301 (2.35), 8.305 (2.45), 8.321 (4.36), 8.325 (4.31), 8.340 (2.24), 8.345 (2.12), 10.402 (6.71), 10.407 (6.65)。

[6273] 实施例262

[6274] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



[6276] 向(1S)-1-苯基乙醇(53.4mg, 437 μ mol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.2ml)加入氢化钠(17.5mg, 60%分散系于矿物油中, 437 μ mol)的溶液中且将反应混合物在室温搅拌一小时。然后, 加入N-(2,6-二氟苯基)-2,5-二氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺(60mg, 146 μ mol)(中间体34)于N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)中的溶液, 然后将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌三小时。冷却至室温后, 盐水(5ml)加入, 然后将混合物乙酸乙酯萃取(3x5ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥, 减压浓缩, 且残余物经制备性HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%甲酸水溶液, 乙腈), 得到标题化合物, 为白色固体(7mg, 97%纯度, 9%)。

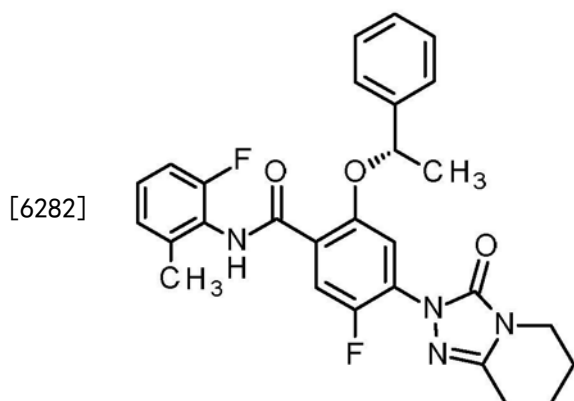
[6277] LC-MS(方法A): $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESI $^{-}$): $m/z = 507 [M-H]^{-}$

[6278] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (0.50), 0.967 (1.86), 1.031 (0.50), 1.047 (0.50), 1.107 (5.71), 1.145 (1.74), 1.209 (0.99), 1.232 (1.74), 1.353 (0.37), 1.388 (0.37), 1.594 (7.57), 1.610 (7.57), 1.768 (1.86), 1.780 (2.48), 1.795 (2.73), 1.862 (2.60), 1.872 (2.85), 2.318 (1.61), 2.323 (3.60), 2.327 (5.09), 2.332 (3.60), 2.337 (1.49), 2.518 (16.00), 2.523 (11.29), 2.647 (2.73), 2.664 (8.56), 2.669 (6.70), 2.673 (4.71), 2.679 (4.47), 2.697 (0.87), 2.713 (0.37), 3.291 (0.74), 3.373 (0.37), 3.504 (1.12), 3.522 (3.35), 3.538 (5.95), 3.552 (2.85), 3.565 (0.99), 4.190 (0.50), 5.646 (1.74), 5.663 (1.74), 7.219 (2.48), 7.240 (5.21), 7.249 (2.23), 7.260 (6.20), 7.268 (5.21), 7.273 (3.84), 7.285 (3.10), 7.322 (4.22), 7.341 (6.82), 7.359 (3.10), 7.391 (0.62), 7.407 (1.24), 7.428 (1.86), 7.449 (1.12), 7.465 (5.09), 7.483 (3.60), 7.573 (2.85), 7.600 (2.85), 9.955 (7.19)。

[6279] 实施例263-267如实施例262所述制备, 起始于相应的二氟苯甲酰胺衍生物和相应的醇, 如所指示的那样。

[6280] 实施例263

[6281] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



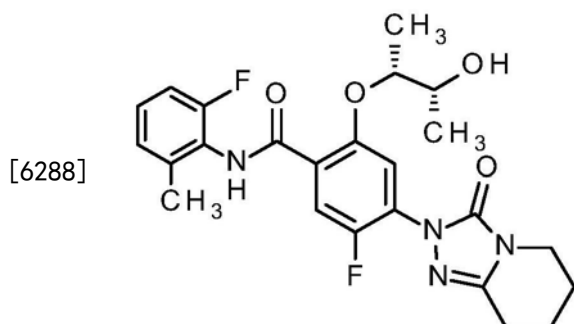
[6283] 起始于中间体35和(1S)-1-苯基乙醇。

[6284] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 505 [M+H]^+$

[6285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.968 (0.56), 1.028 (0.60), 1.043 (0.61), 1.108 (4.21), 1.145 (0.41), 1.209 (0.46), 1.591 (6.83), 1.607 (6.79), 1.767 (1.12), 1.779 (1.52), 1.794 (1.60), 1.806 (0.83), 1.845 (0.76), 1.860 (1.64), 1.871 (1.64), 1.884 (1.02), 1.899 (0.41), 2.293 (16.00), 2.323 (0.50), 2.327 (0.71), 2.332 (0.50), 2.518 (1.88), 2.523 (1.37), 2.644 (1.83), 2.660 (3.88), 2.669 (1.31), 2.677 (2.15), 3.520 (2.21), 3.535 (3.97), 3.550 (1.74), 5.628 (0.45), 5.643 (1.55), 5.659 (1.57), 5.675 (0.43), 7.133 (1.75), 7.152 (3.22), 7.170 (1.16), 7.209 (2.76), 7.224 (2.78), 7.244 (1.09), 7.249 (0.61), 7.252 (0.96), 7.257 (1.32), 7.264 (1.95), 7.270 (2.61), 7.276 (1.72), 7.285 (1.45), 7.289 (1.98), 7.292 (1.12), 7.297 (0.68), 7.326 (2.76), 7.345 (4.69), 7.363 (2.18), 7.466 (4.18), 7.484 (3.29), 7.488 (2.36), 7.549 (3.69), 7.575 (3.55), 9.803 (3.93)。

[6286] 实施例264

[6287] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-{[(2R,3R)-3-羟基丁-2-基]氧基}-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



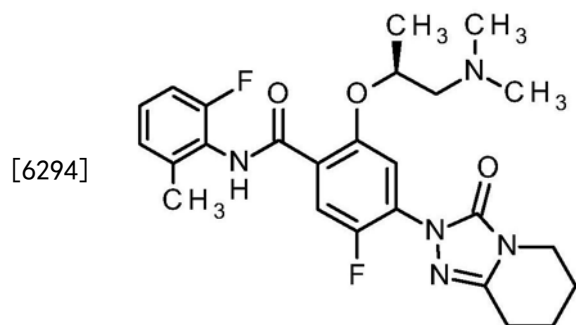
[6289] 起始于中间体35和(2R,3R)-丁-2,3-二醇。

[6290] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 473 [M+H]^+$

[6291] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.108 (16.00), 1.124 (0.43), 1.141 (0.40), 1.273 (0.41), 1.289 (0.41), 2.269 (1.07), 2.693 (0.92), 3.576 (0.42), 4.189 (1.37)。

[6292] 实施例265

[6293] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-N- (2-氟-6-甲基苯基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基) 苯甲酰胺



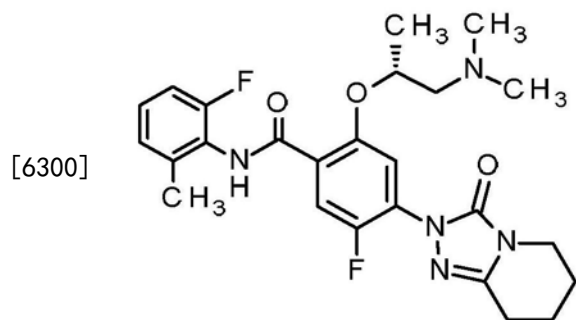
[6295] 起始于中间体35和(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-醇。

[6296] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.74 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 486 [M+H]^+$

[6297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.108 (16.00) , 1.370 (3.52) , 1.385 (3.55) , 1.792 (0.46) , 1.804 (0.64) , 1.819 (0.66) , 1.882 (0.63) , 1.887 (0.68) , 1.898 (0.79) , 1.911 (0.43) , 2.022 (12.64) , 2.253 (6.24) , 2.285 (0.46) , 2.295 (0.51) , 2.318 (0.62) , 2.327 (0.69) , 2.518 (0.69) , 2.523 (0.45) , 2.658 (0.51) , 2.680 (0.58) , 2.692 (1.47) , 2.694 (1.25) , 2.712 (1.91) , 2.728 (0.85) , 3.301 (0.55) , 3.559 (0.94) , 3.575 (1.66) , 3.590 (0.74) , 4.196 (0.66) , 7.127 (0.98) , 7.146 (1.47) , 7.228 (0.44) , 7.242 (0.47) , 7.248 (0.61) , 7.262 (0.51) , 7.441 (1.14) , 7.455 (1.12) , 7.647 (1.53) , 7.674 (1.47) , 10.530 (1.44) 。

[6298] 实施例266

[6299] 2- {[(2R) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-N- (2-氟-6-甲基苯基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基) 苯甲酰胺



[6301] 起始于中间体35和(2R) -1- (二甲基氨基) 丙-2-醇。

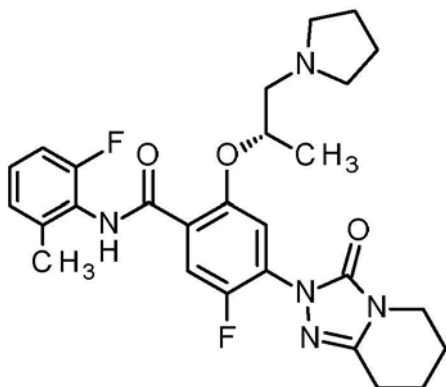
[6302] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.68 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 486 [M+H]^+$

[6303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.108 (16.00) , 1.371 (0.58) , 1.386 (0.58) , 2.021 (2.22) , 2.253 (1.09) , 2.693 (0.42) , 4.190 (0.61) 。

[6304] 实施例267

[6305] 5-氟-N- (2-氟-6-甲基苯基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2 (3H) -基) -2- {[(2S) -1- (吡咯烷-1-基) 丙-2-基] 氧基} 苯甲酰胺

[6306]



[6307] 起始于中间体35和(2S)-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-醇。

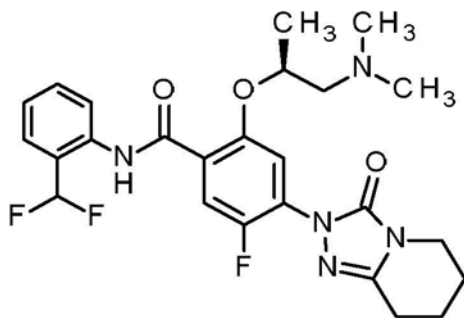
[6308] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.30\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 510 [M-H]^-$

[6309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.133 (1.05), 1.263 (2.49), 1.323 (0.95), 1.335 (1.19), 1.339 (1.19), 1.354 (0.91), 1.359 (1.00), 1.379 (0.47), 1.464 (0.47), 1.484 (1.01), 1.489 (0.87), 1.513 (11.32), 1.528 (11.00), 1.599 (1.41), 1.912 (0.49), 1.920 (1.08), 1.927 (1.30), 1.933 (1.44), 1.943 (1.49), 1.947 (1.60), 1.959 (0.71), 1.963 (0.75), 1.984 (0.78), 1.990 (0.69), 1.998 (1.42), 2.003 (1.49), 2.014 (1.56), 2.019 (1.30), 2.028 (0.95), 2.042 (0.41), 2.254 (0.71), 2.274 (1.40), 2.289 (1.65), 2.309 (0.93), 2.327 (16.00), 2.364 (1.17), 2.372 (1.24), 2.395 (1.33), 2.404 (1.27), 2.425 (0.92), 2.444 (1.69), 2.459 (1.37), 2.480 (0.66), 2.799 (2.32), 2.815 (4.36), 2.831 (2.58), 3.053 (1.20), 3.077 (1.33), 3.084 (1.19), 3.109 (1.15), 3.708 (2.90), 3.724 (4.83), 3.739 (2.09), 4.548 (0.45), 4.556 (0.62), 4.563 (0.57), 4.572 (0.90), 4.580 (0.56), 4.587 (0.61), 4.596 (0.43), 6.957 (0.77), 6.978 (1.59), 7.001 (0.96), 7.038 (1.38), 7.057 (1.92), 7.134 (1.01), 7.148 (1.08), 7.155 (1.44), 7.168 (1.42), 7.174 (0.69), 7.188 (0.63), 7.362 (2.98), 7.376 (2.98), 7.960 (3.79), 7.988 (3.75), 10.744 (2.04)。

[6310] 实施例268

[6311] N-[2-(二氟甲基)苯基]-2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺

[6312]



[6313] 向2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸(中间体20)(100mg, 264 μmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(201mg, 529 μmol)且将混合物在室温搅拌15分钟。然后,加入

2-(二氟甲基)苯胺盐酸盐(94.9mg, 529 μ mol)和N,N-二异丙基乙基胺(280 μ l, 1.6mmol)并将反应在室温搅拌三小时。使粗制反应溶液进行制备性HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD, 0.1%氨水,乙腈),得到标题化合物(60mg, 45%)。

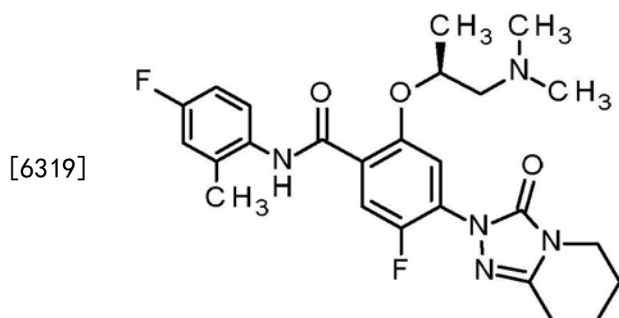
[6314] LC-MS(方法B): $R_t=1.23$ min;MS(ESIpos): $m/z=504$ [M+H]⁺

[6315] ¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.474 (5.30), 1.490 (5.28), 1.600 (2.88), 1.921 (0.64), 1.934 (0.89), 1.948 (0.95), 1.965 (0.45), 1.985 (0.46), 2.004 (0.90), 2.015 (0.96), 2.029 (0.59), 2.110 (16.00), 2.285 (0.57), 2.294 (0.61), 2.317 (0.67), 2.327 (0.65), 2.769 (0.65), 2.792 (0.81), 2.800 (1.77), 2.815 (2.55), 2.824 (0.86), 2.832 (1.47), 3.709 (1.58), 3.724 (2.65), 3.739 (1.19), 4.613 (0.44), 6.725 (0.79), 6.864 (1.51), 7.003 (0.75), 7.338 (0.49), 7.357 (1.11), 7.376 (0.68), 7.421 (1.64), 7.436 (1.63), 7.501 (0.45), 7.520 (0.92), 7.539 (0.51), 7.626 (1.10), 7.638 (1.14), 7.657 (0.92), 8.013 (1.90), 8.042 (1.87), 10.669 (1.08)。

[6316] 实施例269-278如实施例268所述制备,起始于相应的苯甲酸衍生物和相应的胺,如所指示的那样。

[6317] 实施例269

[6318] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-N- (4-氟-2-甲基苯基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺



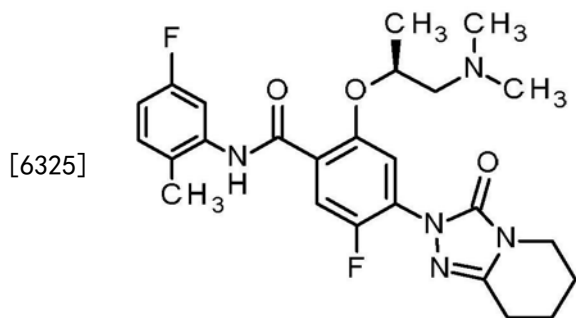
[6320] 起始于中间体20和4-氟-2-甲基苯胺。

[6321] LC-MS(方法B): $R_t=1.23$ min;MS(ESIpos): $m/z=486$ [M+H]⁺

[6322] ¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.473 (4.17), 1.488 (4.19), 1.603 (2.03), 1.920 (0.45), 1.932 (0.63), 1.943 (0.69), 1.947 (0.69), 1.999 (0.61), 2.004 (0.63), 2.014 (0.68), 2.028 (0.42), 2.111 (16.00), 2.291 (0.61), 2.301 (0.68), 2.315 (6.67), 2.323 (0.90), 2.333 (0.70), 2.731 (0.64), 2.754 (0.65), 2.764 (0.56), 2.786 (0.58), 2.798 (0.94), 2.814 (1.81), 2.830 (1.02), 3.707 (1.15), 3.722 (1.90), 3.737 (0.85), 6.916 (0.45), 6.924 (0.64), 6.949 (0.65), 6.956 (0.45), 6.972 (0.60), 6.979 (0.44), 7.392 (1.24), 7.407 (1.23), 7.447 (0.61), 7.460 (0.63), 7.468 (0.59), 7.482 (0.56), 8.010 (1.45), 8.039 (1.44), 10.336 (0.86)。

[6323] 实施例270

[6324] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-N- (5-氟-2-甲基苯基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺



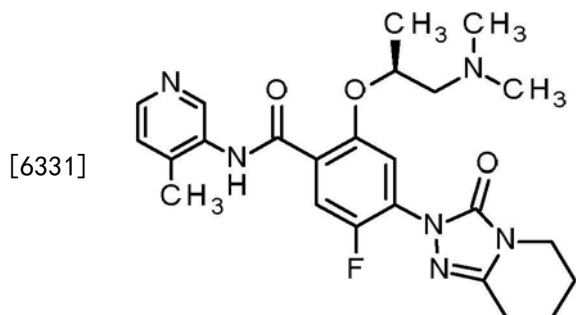
[6326] 起始于中间体20和5-氟-2-甲基苯胺。

[6327] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 486 [M+H]^+$

[6328] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.468 (5.82) , 1.483 (5.75) , 1.602 (3.25) , 1.920 (0.60) , 1.933 (0.83) , 1.944 (0.83) , 1.947 (0.90) , 1.963 (0.43) , 1.984 (0.49) , 2.000 (0.81) , 2.004 (0.85) , 2.015 (0.91) , 2.029 (0.55) , 2.152 (16.00) , 2.301 (7.13) , 2.330 (0.56) , 2.341 (0.57) , 2.363 (0.66) , 2.373 (0.63) , 2.735 (0.71) , 2.757 (0.73) , 2.767 (0.63) , 2.789 (0.70) , 2.798 (1.28) , 2.814 (2.43) , 2.831 (1.37) , 3.708 (1.56) , 3.723 (2.57) , 3.738 (1.15) , 6.820 (0.41) , 6.826 (0.46) , 6.840 (0.85) , 6.847 (0.92) , 6.861 (0.48) , 6.868 (0.49) , 7.155 (0.68) , 7.171 (0.75) , 7.176 (0.70) , 7.192 (0.61) , 7.428 (1.65) , 7.442 (1.64) , 7.544 (0.78) , 7.551 (0.79) , 7.570 (0.79) , 7.577 (0.78) , 8.044 (1.88) , 8.073 (1.86) , 10.214 (0.91) 。

[6329] 实施例271

[6330] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -5-氟-N- (4-甲基吡啶-3-基) -4- (3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯甲酰胺



[6332] 起始于中间体20和4-甲基吡啶-3-胺。

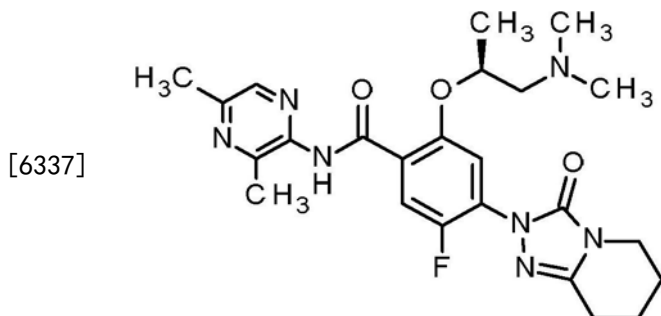
[6333] LC-MS (方法B) : $R_t = 0.99\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 469 [M+H]^+$

[6334] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.494 (5.60) , 1.509 (5.68) , 1.653 (2.09) , 1.922 (0.67) , 1.934 (0.93) , 1.946 (0.94) , 1.949 (1.00) , 1.965 (0.48) , 1.986 (0.48) , 2.006 (0.95) , 2.016 (1.01) , 2.030 (0.62) , 2.111 (16.00) , 2.279 (0.65) , 2.287 (0.65) , 2.311 (0.73) , 2.320 (0.73) , 2.341 (10.04) , 2.758 (0.70) , 2.783 (0.77) , 2.791 (0.75) , 2.800 (1.37) , 2.816 (3.14) , 2.833 (1.48) , 3.709 (1.62) , 3.724 (2.77) , 3.739 (1.24) , 4.597 (0.58) , 7.197 (1.39) , 7.209 (1.43) , 7.412 (1.74) , 7.426 (1.73) , 7.993 (1.89) , 8.022 (1.92) , 8.366 (1.83) , 8.379 (1.82) , 8.608 (3.02) , 10.662 (1.14) 。

[6335] 实施例272

[6336] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -N- (3,5-二甲基吡嗪-2-基) -5-氟-4-

(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



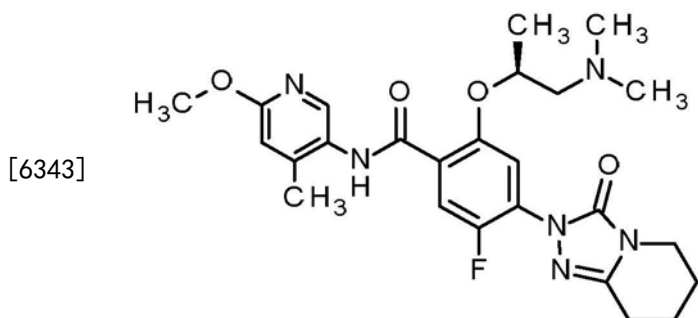
[6338] 起始于中间体20和3,5-二甲基吡嗪-2-胺。

[6339] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.02\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 484 [M+H]^+$

[6340] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.496 (5.32), 1.511 (5.37), 1.640 (0.98), 1.920 (0.71), 1.932 (0.98), 1.947 (1.05), 1.963 (0.50), 1.984 (0.51), 2.003 (1.00), 2.014 (1.05), 2.028 (0.64), 2.120 (16.00), 2.274 (0.65), 2.282 (0.73), 2.306 (0.77), 2.314 (0.74), 2.554 (9.81), 2.562 (10.77), 2.798 (1.36), 2.814 (2.80), 2.830 (1.49), 2.843 (0.77), 2.850 (0.66), 2.875 (0.65), 3.707 (1.63), 3.722 (2.76), 3.737 (1.22), 4.589 (0.56), 7.399 (1.72), 7.413 (1.71), 7.957 (1.89), 7.986 (1.89), 8.171 (2.73), 11.249 (1.26)。

[6341] 实施例273

[6342] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



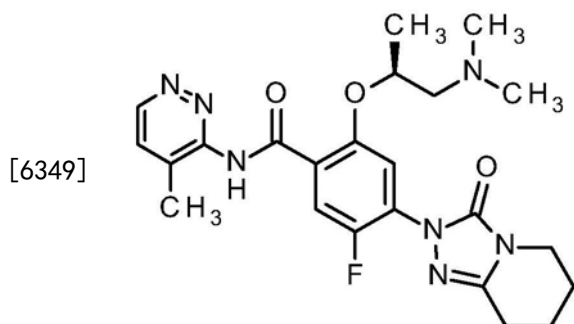
[6344] 起始于中间体20和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[6345] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.12\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$

[6346] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.482 (4.25), 1.497 (4.28), 1.659 (1.33), 1.916 (0.49), 1.928 (0.67), 1.939 (0.69), 1.943 (0.73), 1.995 (0.65), 2.000 (0.68), 2.010 (0.72), 2.015 (0.60), 2.024 (0.44), 2.104 (16.00), 2.262 (0.80), 2.271 (7.61), 2.294 (0.73), 2.303 (0.70), 2.735 (0.63), 2.759 (0.65), 2.767 (0.57), 2.794 (1.20), 2.810 (1.92), 2.826 (1.07), 3.703 (1.19), 3.718 (2.02), 3.733 (0.90), 3.874 (0.53), 3.926 (11.06), 4.569 (0.47), 6.661 (1.99), 7.383 (1.33), 7.397 (1.36), 7.966 (1.57), 7.994 (1.53), 8.091 (2.43), 10.536 (1.13)。

[6347] 实施例274

[6348] 2- {[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-5-氟-N-(4-甲基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



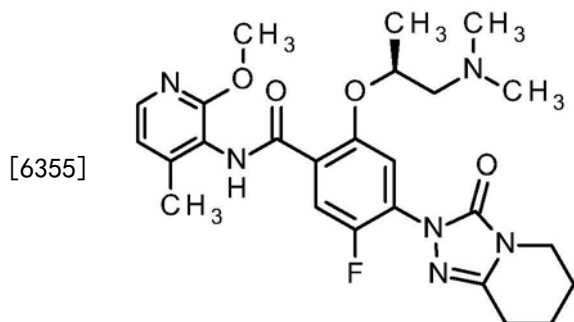
[6350] 起始于中间体20和4-甲基吡啶-3-胺。

[6351] LC-MS (方法B) : $R_t = 0.90\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 470 [M+H]^+$

[6352] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.282 (16.00) , 1.509 (1.84) , 1.525 (1.86) , 2.171 (1.13) , 2.381 (2.30) , 2.819 (0.70) , 2.836 (0.41) , 3.712 (0.50) , 3.727 (0.77) , 7.424 (0.48) , 7.438 (0.48) , 7.923 (0.50) , 7.951 (0.49) , 8.947 (0.63) , 8.960 (0.61) 。

[6353] 实施例275

[6354] 2- { [(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基} -5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



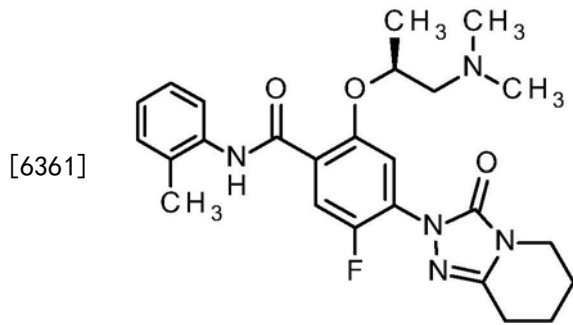
[6356] 起始于中间体20和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺。

[6357] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.11\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$

[6358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.479 (5.44) , 1.494 (5.36) , 1.591 (3.64) , 1.921 (0.55) , 1.928 (0.66) , 1.933 (0.74) , 1.945 (0.76) , 1.948 (0.83) , 2.000 (0.73) , 2.005 (0.76) , 2.015 (0.80) , 2.020 (0.67) , 2.029 (0.49) , 2.127 (5.59) , 2.289 (9.73) , 2.800 (1.32) , 2.808 (0.60) , 2.815 (2.31) , 2.832 (1.34) , 3.709 (1.53) , 3.724 (2.49) , 3.739 (1.08) , 3.966 (16.00) , 6.822 (1.45) , 6.835 (1.47) , 7.385 (1.25) , 7.400 (1.25) , 7.943 (1.92) , 7.956 (1.89) , 7.978 (2.10) , 8.007 (2.09) , 10.367 (0.56) 。

[6359] 实施例276

[6360] 2- { [(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基} -5-氟-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺



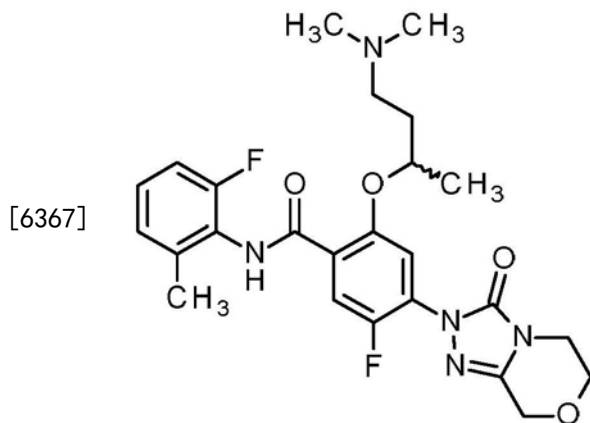
[6362] 起始于中间体20和邻甲苯胺。

[6363] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.21\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 468 [M+H]^+$

[6364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.261 (2.04) , 1.471 (6.60) , 1.487 (6.67) , 1.590 (12.40) , 1.923 (1.43) , 1.929 (2.04) , 1.941 (1.69) , 1.945 (2.37) , 1.949 (2.12) , 1.961 (1.11) , 1.986 (1.14) , 2.001 (2.17) , 2.017 (2.19) , 2.027 (1.38) , 2.155 (2.74) , 2.342 (16.00) , 2.626 (13.58) , 2.720 (0.46) , 2.781 (1.79) , 2.798 (3.48) , 2.816 (4.71) , 2.832 (2.54) , 3.697 (1.92) , 3.710 (3.65) , 3.712 (3.76) , 3.725 (5.21) , 3.740 (2.01) , 7.006 (1.06) , 7.128 (0.70) , 7.144 (2.01) , 7.162 (1.44) , 7.166 (1.38) , 7.222 (1.09) , 7.241 (4.26) , 7.259 (3.18) , 7.413 (1.46) , 7.428 (1.46) , 7.452 (1.06) , 7.466 (1.03) , 7.476 (1.01) , 7.490 (0.98) , 7.528 (1.11) , 7.649 (1.64) , 7.663 (1.67) , 7.672 (1.29) , 7.687 (1.03) , 8.044 (0.88) , 8.072 (0.86) 。

[6365] 实施例277

[6366] 外消旋-2- {[4-(二甲基氨基)丁-2-基]氧基}-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)苯甲酰胺



[6368] 起始于中间体22和2-氟-6-甲基苯胺。

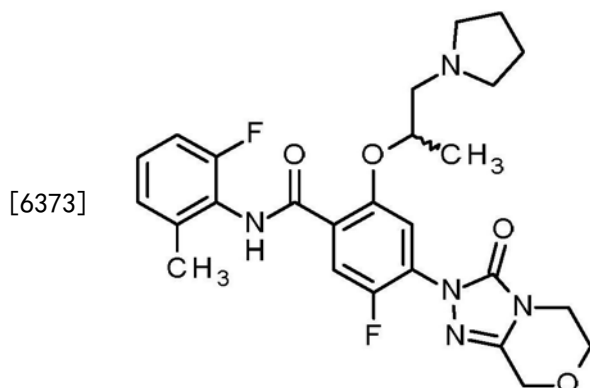
[6369] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.14\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 502 [M+H]^+$

[6370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.000 (0.60) , 1.007 (2.18) , 1.162 (1.63) , 1.229 (2.62) , 1.250 (14.10) , 1.267 (1.43) , 1.484 (6.89) , 1.499 (7.10) , 2.113 (2.61) , 2.257 (0.68) , 2.287 (16.00) , 2.314 (0.70) , 2.790 (10.53) , 3.206 (1.04) , 3.225 (1.65) , 3.244 (0.92) , 3.768 (2.24) , 3.780 (3.49) , 3.795 (2.69) , 4.051 (2.94) , 4.061 (2.75) , 4.065 (3.56) , 4.077 (2.35) , 4.739 (12.57) , 4.757 (0.82) , 4.771 (0.78) , 4.786 (0.45) , 6.947 (0.73) , 6.969 (1.38) , 6.973 (1.26) , 6.992 (0.88) , 7.064 (1.35) , 7.083 (1.86) , 7.148 (0.95) , 7.163 (1.02) , 7.168 (1.35) , 7.182 (1.29) , 7.188 (0.69) , 7.203 (0.60) , 7.356

(2.24), 7.370 (2.24), 7.495 (0.44), 8.011 (3.22), 8.039 (3.17), 9.058 (2.34)。

[6371] 实施例278

[6372] 外消旋-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6-二氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-2(8H)-基)-2-[[1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



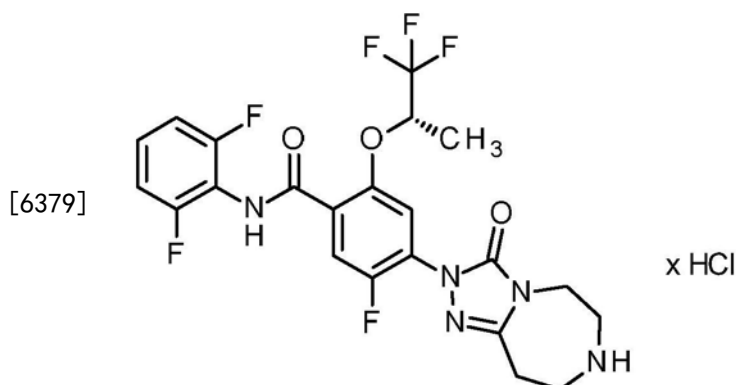
[6374] 起始于中间体23和2-氟-6-甲基苯胺。

[6375] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.27\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 514[M+H]^+$

[6376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.134 (3.48), 0.888 (0.66), 1.262 (7.42), 1.290 (0.45), 1.327 (1.01), 1.339 (1.19), 1.358 (0.93), 1.518 (8.47), 1.533 (8.12), 1.586 (2.79), 2.279 (1.26), 2.293 (1.41), 2.328 (16.00), 2.369 (0.75), 2.377 (0.76), 2.400 (0.84), 2.408 (0.83), 2.429 (0.77), 2.447 (1.42), 2.462 (1.21), 3.064 (0.64), 3.088 (0.83), 3.120 (0.60), 3.801 (2.82), 3.814 (4.27), 3.828 (3.43), 4.080 (3.64), 4.091 (3.07), 4.094 (4.36), 4.107 (2.92), 4.566 (0.64), 4.766 (14.33), 6.960 (0.82), 6.982 (1.68), 7.006 (1.17), 7.042 (1.27), 7.061 (1.77), 7.140 (0.91), 7.154 (1.00), 7.160 (1.30), 7.174 (1.28), 7.180 (0.64), 7.194 (0.55), 7.334 (1.43), 7.348 (1.43), 7.971 (1.88), 7.999 (1.85), 10.754 (1.46)。

[6377] 实施例279

[6378] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚三烯-2(5H)-基)-2-[[2S]-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺, 与盐酸形成的盐



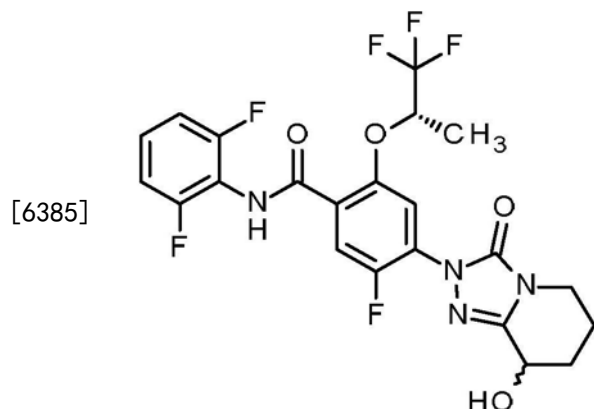
[6380] 中间体36用氢氯酸于二噁烷的溶液 (4M, 1ml) 处理且将混合物在室温搅拌两小时。所得混悬液减压浓缩, 获得标题化合物, 为黄色固体 (53mg, 95% 纯度, 91%)

[6381] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.89\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 514[M-H]^-$

[6382] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.231 (0.70), 1.268 (0.64), 1.434 (13.39), 1.450 (13.32), 1.671 (0.89), 1.907 (0.57), 2.323 (2.61), 2.327 (3.63), 2.331 (2.61), 2.387 (0.76), 2.518 (16.00), 2.523 (10.65), 2.665 (2.68), 2.669 (3.70), 2.673 (2.61), 3.164 (4.14), 3.180 (4.53), 3.188 (5.04), 3.445 (4.65), 3.565 (14.02), 3.589 (0.45), 4.081 (5.04), 4.101 (4.72), 5.239 (0.89), 5.254 (2.17), 5.271 (2.74), 5.287 (2.04), 5.302 (0.83), 5.762 (0.57), 7.020 (3.38), 7.148 (3.95), 7.196 (4.33), 7.216 (8.67), 7.236 (5.48), 7.275 (3.44), 7.341 (0.45), 7.377 (1.27), 7.393 (2.80), 7.414 (3.63), 7.430 (1.85), 7.434 (1.85), 7.451 (0.76), 7.526 (5.23), 7.541 (5.23), 7.595 (5.80), 7.619 (5.61), 9.431 (3.76), 10.024 (12.56)。

[6383] 实施例280

[6384] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[(8R,S)-8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,非对映异构体的混合物



[6386] 将硫酸(1.0M,4ml)加至N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例29)(100mg,200 μmol),2-甲基丙-2-醇(4.0ml)和二硫酸铈(4+)(266mg,799 μmol)的混合物中。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入额外的二硫酸铈(4+)(266mg,799 μmol),且将混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜,此后再加入二硫酸铈(4+)(266mg,799 μmol)。将所述混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 再搅拌过夜。将所述混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中中和。过滤得到的析出物并用水洗涤。将滤液用二氯甲烷萃取一次并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并真空浓缩。加入甲醇(20ml),将混悬液在室温搅拌,然后过滤不溶物。将滤液真空浓缩并进行制备性HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm ,0.1%甲酸水溶液,乙腈),得到标题化合物(4.6mg,4%)

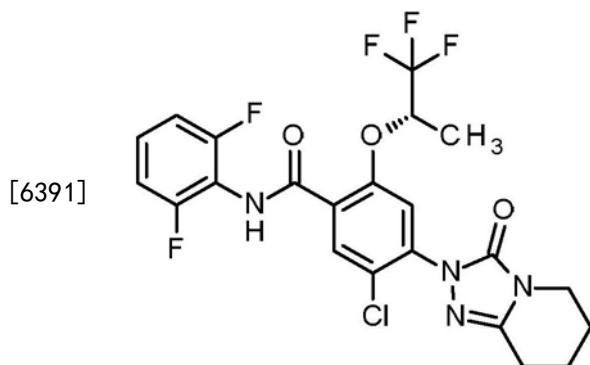
[6387] LC-MS(方法A): $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517.4[M+H]^+$

[6388] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ [ppm]: -0.006 (2.70), 0.005 (2.26), 1.285 (0.95), 1.555 (1.83), 1.567 (16.00), 1.578 (15.09), 1.922 (0.48), 1.933 (0.95), 1.951 (1.99), 1.969 (3.57), 1.974 (3.57), 1.988 (1.75), 2.003 (0.79), 2.006 (0.79), 2.013 (0.52), 2.064 (1.19), 2.072 (1.55), 2.082 (1.79), 2.090 (2.06), 2.099 (1.11), 2.107 (1.03), 2.203 (0.95), 2.220 (1.43), 2.225 (1.75), 2.228 (1.63), 2.237 (1.31), 2.241 (1.15), 2.250 (0.87), 2.259 (0.48), 2.656 (0.75), 2.778 (0.60), 2.788 (0.99), 2.799 (0.52), 3.608

(1.19), 3.616 (1.43), 3.621 (1.35), 3.629 (2.74), 3.637 (1.95), 3.641 (1.99), 3.649 (1.63), 3.674 (0.67), 3.684 (1.07), 3.698 (1.75), 3.708 (3.18), 3.718 (2.26), 3.729 (1.95), 3.738 (0.87), 4.629 (0.56), 4.762 (2.42), 4.770 (4.61), 4.780 (2.50), 5.144 (0.91), 5.152 (1.99), 5.163 (2.54), 5.173 (1.91), 5.184 (0.83), 6.480 (0.75), 6.495 (0.79), 7.086 (5.36), 7.100 (10.08), 7.114 (6.03), 7.355 (0.95), 7.365 (2.14), 7.369 (2.02), 7.379 (3.53), 7.389 (1.91), 7.393 (1.87), 7.403 (0.83), 7.495 (0.56), 7.504 (0.56), 7.531 (6.00), 7.540 (5.92), 7.677 (0.64), 7.694 (0.95), 7.703 (5.48), 7.719 (5.40), 7.894 (1.03)。

[6389] 实施例281

[6390] 5-氯-N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6392] 向S-5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体44,粗产物,来自前一步,50.0mg,80%-UV)于二氯甲烷(3.6ml)中的溶液加入两滴N,N-二甲基甲酰胺,接着在0°C加入草酰氯(11μl,140μmol)。移除冷却浴且将混合物在室温搅拌90min。将溶液减压浓缩,随后在油泵真空中干燥。将2,6-二氟苯胺(17.5mg,136μmol)溶于2ml二氯甲烷中并加入三乙胺(19μl,140μmol)。将溶液冷却至0°C,然后缓慢加入预先形成的酰氯于2ml二氯甲烷中的溶液。将所述混合物在室温搅拌1h。然后将该反应混合物减压浓缩,且经制备性HPLC纯化(XBridge Prep C18 5μOBD;溶剂:水(+0.1%氨),乙腈;梯度:5%-95%乙腈,历时10min;流速:30ml/min),得到期望的产物(28mg,99%-UV,25%,经4步)。

[6393] LC-MS(方法B): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$

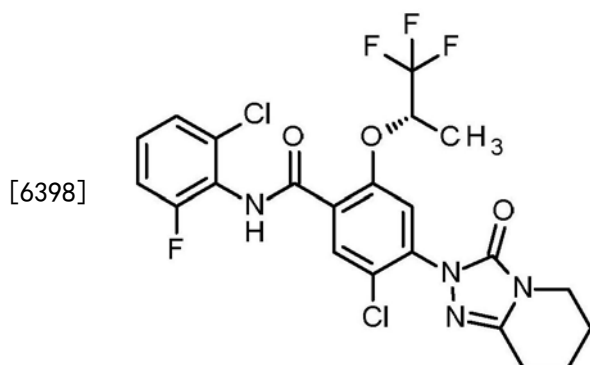
[6394] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.860(0.55),0.870(0.43),0.879(0.72),0.895(0.71),0.922(0.53),0.927(1.46),0.940(0.83),0.944(3.23),0.950(0.51),0.960(1.88),0.972(0.90),1.019(0.78),1.031(0.46),1.041(8.50),1.048(0.63),1.079(0.45),1.090(2.26),1.097(0.71),1.111(6.27),1.118(1.28),1.141(0.89),1.160(0.42),1.195(3.10),1.263(2.68),1.282(6.27),1.300(5.25),1.352(0.80),1.373(0.65),1.458(0.46),1.492(0.42),1.534(1.80),1.570(7.51),1.645(15.68),1.661(16.00),1.813(0.57),1.885(0.52),1.919(1.01),1.937(3.98),1.949(3.72),1.960(3.78),1.964(4.01),1.976(1.93),1.981(1.96),2.001(1.97),2.016(3.69),2.020(3.84),2.031(4.06),2.036(3.37),2.045(2.53),2.059(1.13),2.140(0.77),2.166(0.73),2.800(5.39),2.816(10.39),2.832(6.01),3.309(1.03),3.719(6.74),3.735

(11.20), 3.750 (5.09), 3.893 (0.45), 4.026 (0.55), 4.891 (1.09), 4.906 (2.56), 4.921 (3.31), 4.937 (2.50), 4.952 (1.07), 5.317 (0.51), 6.986 (1.31), 6.993 (5.45), 7.013 (10.68), 7.032 (7.20), 7.218 (1.28), 7.233 (3.81), 7.244 (14.74), 7.254 (4.79), 7.261 (2.47), 7.291 (1.17), 7.529 (0.53), 8.443 (14.21), 8.889 (5.04)。

[6395] 如实施例281所述制备了实施例282-283并经制备性HPLC纯化,起始于5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体44)和相应的胺,如示出的那样。

[6396] 实施例282

[6397] 5-氯-N-(2-氯-6-氟苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6399] 标题化合物从中间体44和2-氯-6-氟苯胺制备。

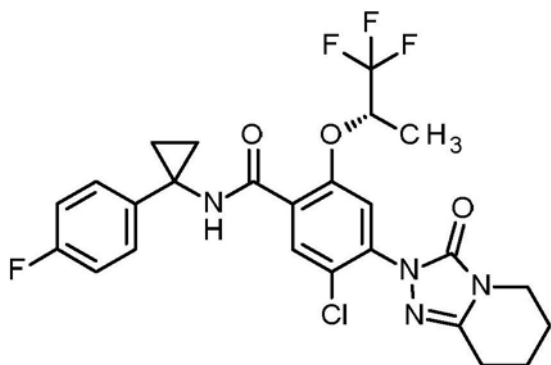
[6400] LC-MS(方法B): $R_t = 1.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 533[M+H]^+$

[6401] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.888(0.47),0.896(0.48),0.927(0.76),0.944(0.70),0.960(1.10),1.041(4.61),1.091(0.44),1.111(1.18),1.195(0.83),1.263(3.22),1.283(3.83),1.300(3.16),1.352(0.74),1.375(0.46),1.440(0.52),1.459(0.92),1.477(0.61),1.534(1.58),1.567(9.20),1.652(15.71),1.668(16.00),1.920(1.01),1.938(2.95),1.950(3.81),1.965(4.07),1.982(2.02),2.002(2.00),2.021(3.92),2.032(4.11),2.046(2.56),2.060(1.02),2.167(0.45),2.802(5.17),2.818(9.99),2.834(5.58),3.310(0.67),3.721(6.23),3.737(10.60),3.751(4.86),4.915(1.10),4.931(2.55),4.946(3.31),4.961(2.52),4.976(1.03),5.319(0.45),7.006(0.55),7.111(1.90),7.114(2.14),7.134(4.56),7.154(2.66),7.158(2.85),7.220(1.79),7.234(2.61),7.241(5.08),7.249(14.50),7.254(6.38),7.261(4.84),7.288(7.08),7.307(2.79),7.529(0.53),8.459(12.91),8.941(4.90)。

[6402] 实施例283

[6403] 5-氯-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6404]



[6405] 标题化合物从中间体44和1-(4-氟苯基)环丙-1-胺制备。

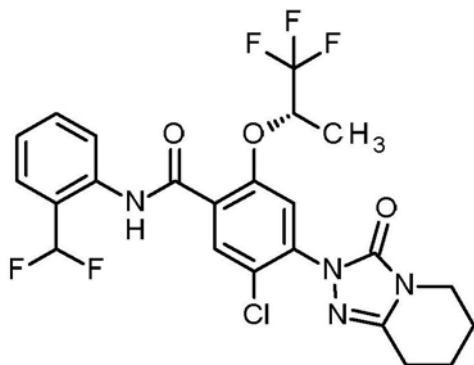
[6406] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 539 [M+H]^+$

[6407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.041 (2.22), 1.194 (1.20), 1.262 (0.95), 1.282 (13.05), 1.302 (16.00), 1.307 (8.97), 1.327 (0.48), 1.412 (0.65), 1.533 (0.48), 1.571 (10.56), 1.587 (11.30), 1.906 (0.51), 1.913 (0.68), 1.922 (1.46), 1.929 (1.78), 1.934 (1.98), 1.945 (2.01), 1.949 (2.15), 1.961 (0.97), 1.965 (1.02), 1.986 (1.04), 1.992 (0.96), 2.000 (1.95), 2.006 (2.04), 2.016 (2.15), 2.021 (1.75), 2.030 (1.30), 2.044 (0.54), 2.780 (3.06), 2.796 (5.97), 2.812 (3.36), 3.056 (0.64), 3.699 (3.89), 3.715 (6.37), 3.730 (2.82), 4.783 (0.63), 4.799 (1.47), 4.814 (1.91), 4.830 (1.40), 4.845 (0.57), 6.957 (0.42), 6.965 (4.12), 6.970 (1.33), 6.982 (1.57), 6.987 (8.68), 6.992 (1.52), 7.003 (1.42), 7.009 (4.67), 7.017 (0.49), 7.118 (9.55), 7.312 (0.50), 7.319 (4.77), 7.325 (1.75), 7.333 (4.90), 7.336 (1.94), 7.341 (4.41), 7.349 (1.65), 7.355 (4.18), 8.027 (3.02), 8.297 (12.49)。

[6408] 实施例284

[6409] 5-氯-N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[2S]-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6410]



[6411] 将5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[2S]-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体44,粗产物,来自前一步,50.0mg,80%-UV)溶于N,N-二甲基甲酰胺,然后向该溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(93.7mg,246 μmol)。在室温搅拌20min后,先后加入2-(二氟甲基)苯胺(35.3mg,246 μmol)和N,N-二异丙基乙基胺(260 μl ,1.5mmol)且将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物减压浓缩,且残余物经制备性HPLC纯化(XBridge Prep C18 5 μOBD ;溶剂:水(+0.1%氨),乙腈;梯度:5%-95%乙腈,历时10min;流

速:30ml/min),得到期望的产物(13mg,99%-UV,12%,经4步)。

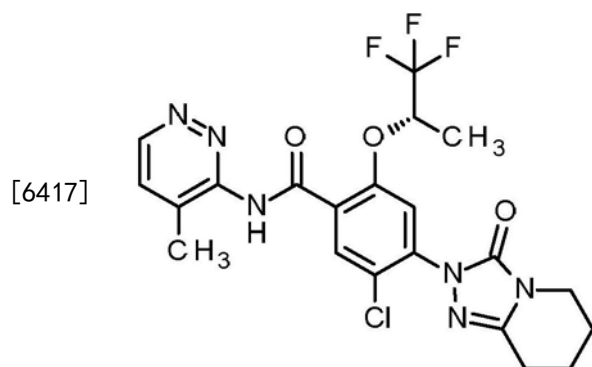
[6412] LC-MS(方法B): $R_t=1.25\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=531[M+H]^+$

[6413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:0.134(1.01),0.878(0.42),0.888(0.43),0.894(0.48),0.927(0.99),1.041(6.11),1.188(0.67),1.195(1.43),1.205(1.41),1.210(1.87),1.214(1.88),1.227(1.91),1.230(1.88),1.263(3.75),1.283(4.75),1.300(3.96),1.439(1.22),1.455(1.24),1.516(0.46),1.534(1.52),1.574(16.00),1.628(14.86),1.644(15.04),1.924(1.21),1.939(3.05),1.951(4.03),1.963(3.99),1.966(4.25),1.982(2.23),2.002(2.32),2.018(4.61),2.033(4.26),2.047(2.61),2.061(1.08),2.315(0.57),2.701(2.70),2.775(0.47),2.791(1.15),2.801(5.44),2.817(10.51),2.833(5.96),3.039(0.65),3.706(0.60),3.723(7.23),3.738(11.46),3.753(5.14),4.862(0.99),4.877(2.36),4.892(3.07),4.908(2.32),4.923(0.99),6.607(3.41),6.744(6.76),6.883(3.24),7.062(0.96),7.251(13.32),7.309(2.12),7.327(4.52),7.346(2.82),7.535(2.19),7.551(7.27),7.570(5.49),7.647(0.91),7.941(3.99),7.962(3.86),8.387(15.06),9.283(4.26)。

[6414] 实施例285-289如实施例284所述制备并经制备性HPLC纯化,起始于5-氯-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸(中间体44)和相应的胺,如所指示的那样。

[6415] 实施例285

[6416] 5-氯-N-(4-甲基吡嗪-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



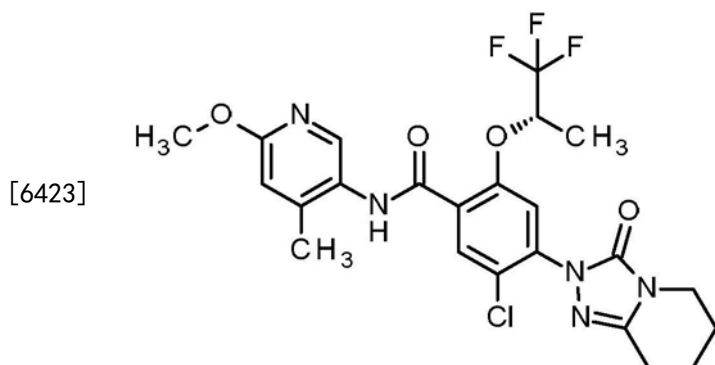
[6418] 标题化合物从中间体44和4-甲基吡嗪-3-胺制备。

[6419] LC-MS(方法B): $R_t=0.92\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=497[M+H]^+$

[6420] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.216(0.43),1.261(0.78),1.589(5.57),1.698(5.73),1.715(5.79),1.933(0.55),1.941(1.18),1.948(1.44),1.953(1.60),1.965(1.67),1.969(1.77),1.981(0.84),1.984(0.86),2.005(0.86),2.020(1.57),2.025(1.67),2.035(1.75),2.040(1.47),2.050(1.08),2.063(0.47),2.102(0.41),2.375(16.00),2.805(2.47),2.812(1.20),2.820(4.82),2.836(2.74),3.724(3.13),3.739(5.23),3.754(2.31),4.903(0.89),4.919(1.15),4.934(0.86),7.407(2.31),7.410(2.40),7.420(2.42),7.422(2.41),7.939(0.43),8.125(0.44),8.393(5.22),8.986(2.31),8.998(2.26),9.714(2.07)。

[6421] 实施例286

[6422] 5-氯-N-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



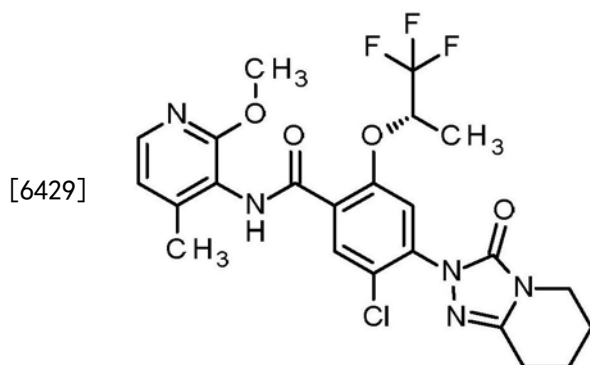
[6424] 标题化合物从中间体44和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺制备。

[6425] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 526 [M+H]^+$

[6426] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.041 (1.11), 1.262 (0.78), 1.282 (7.59), 1.299 (0.78), 1.590 (2.70), 1.637 (4.20), 1.652 (4.21), 1.938 (0.66), 1.950 (0.92), 1.962 (0.93), 1.965 (1.01), 1.981 (0.50), 2.002 (0.49), 2.022 (0.96), 2.032 (1.01), 2.037 (0.85), 2.046 (0.63), 2.256 (9.96), 2.800 (1.30), 2.816 (2.58), 2.833 (1.48), 3.720 (1.63), 3.735 (2.76), 3.751 (1.25), 3.941 (16.00), 4.896 (0.65), 4.911 (0.84), 4.926 (0.63), 6.668 (2.71), 7.223 (3.89), 8.327 (3.31), 8.415 (4.84), 8.768 (1.49)。

[6427] 实施例287

[6428] 5-氯-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



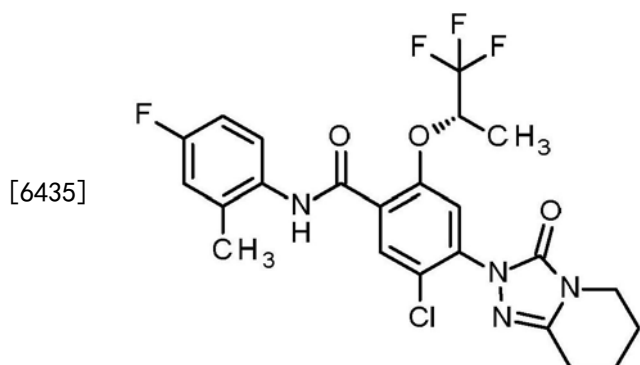
[6430] 标题化合物从中间体44和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺制备。

[6431] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.16 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 526 [M+H]^+$

[6432] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.041 (1.53), 1.252 (0.49), 1.262 (0.71), 1.282 (13.71), 1.300 (1.08), 1.587 (4.93), 1.652 (4.45), 1.669 (4.56), 1.939 (0.75), 1.951 (1.04), 1.966 (1.13), 1.982 (0.57), 2.002 (0.57), 2.022 (1.10), 2.032 (1.14), 2.046 (0.72), 2.277 (12.02), 2.802 (1.41), 2.818 (2.85), 2.834 (1.63), 3.722 (1.83), 3.738 (3.05), 3.753 (1.40), 3.960 (16.00), 4.916 (0.70), 4.931 (0.92), 4.947 (0.69), 6.828 (1.83), 6.841 (1.91), 7.228 (4.06), 7.958 (2.27), 7.970 (2.19), 8.410 (5.04), 8.880 (1.58)。

[6433] 实施例288

[6434] 5-氯-N-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



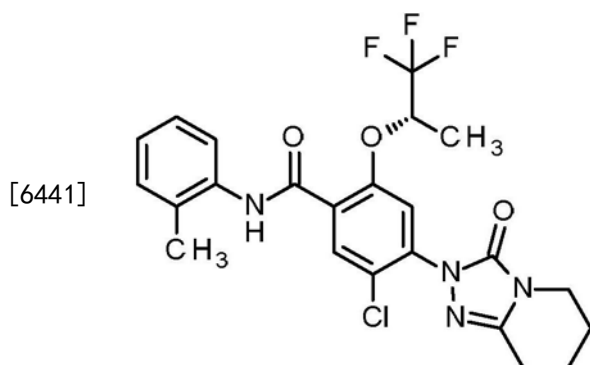
[6436] 标题化合物从中间体44和4-氟-2-甲基苯胺制备。

[6437] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

[6438] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.133 (0.56), 0.927 (0.71), 1.041 (5.52), 1.195 (0.52), 1.262 (1.62), 1.282 (6.14), 1.300 (3.56), 1.534 (0.97), 1.585 (4.34), 1.626 (6.65), 1.642 (6.75), 1.939 (1.08), 1.951 (1.53), 1.966 (1.65), 1.982 (0.82), 2.003 (0.78), 2.018 (1.54), 2.023 (1.56), 2.033 (1.65), 2.047 (1.02), 2.061 (0.45), 2.294 (16.00), 2.800 (2.10), 2.817 (4.21), 2.833 (2.41), 3.722 (2.64), 3.737 (4.48), 3.752 (2.08), 4.880 (0.44), 4.895 (1.06), 4.911 (1.37), 4.926 (1.05), 4.941 (0.43), 6.933 (0.43), 6.940 (0.92), 6.958 (3.27), 6.979 (2.91), 7.228 (6.08), 7.714 (0.99), 7.721 (0.49), 7.728 (1.00), 7.732 (1.02), 7.739 (1.02), 7.751 (0.87), 8.415 (7.35), 8.845 (1.95)。

[6439] 实施例289

[6440] 5-氯-N-(2-甲基苯基)-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6442] 标题化合物从中间体44和2-甲基苯胺制备。

[6443] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 495 [M+H]^+$

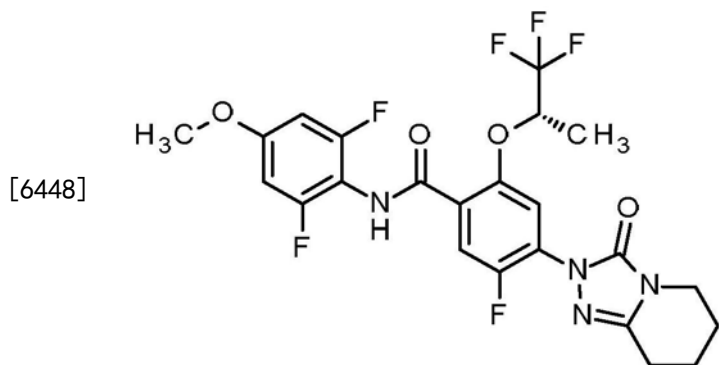
[6444] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.000 (1.18), 0.844 (0.43), 1.007 (2.62), 1.063 (0.47), 1.078 (0.46), 1.160 (2.87), 1.229 (3.13), 1.248 (0.51), 1.265 (1.74), 1.499 (0.51), 1.541 (2.06), 1.558 (0.93), 1.585 (6.44), 1.602 (6.50), 1.895 (0.47), 1.904 (1.03), 1.911 (1.27), 1.916 (1.42), 1.927 (1.46), 1.932 (1.57), 1.943 (0.71), 1.947 (0.74), 1.968 (0.75), 1.973 (0.69), 1.983 (1.39), 1.987 (1.47), 1.998 (1.56), 2.003

(1.29), 2.012 (0.96), 2.026 (0.42), 2.280 (16.00), 2.766 (2.23), 2.782 (4.25), 2.799 (2.50), 3.688 (2.85), 3.704 (4.64), 3.718 (2.07), 4.839 (0.43), 4.855 (1.03), 4.870 (1.36), 4.886 (0.99), 4.901 (0.41), 7.094 (0.69), 7.097 (0.73), 7.113 (1.65), 7.116 (1.81), 7.131 (1.37), 7.134 (1.34), 7.200 (6.41), 7.209 (2.25), 7.218 (1.35), 7.224 (1.53), 7.228 (1.65), 7.256 (0.81), 7.843 (1.92), 7.864 (1.67), 8.389 (8.46), 8.878 (1.71)。

[6445] 实施例290

[6446] N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6447] 步骤A:合成N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

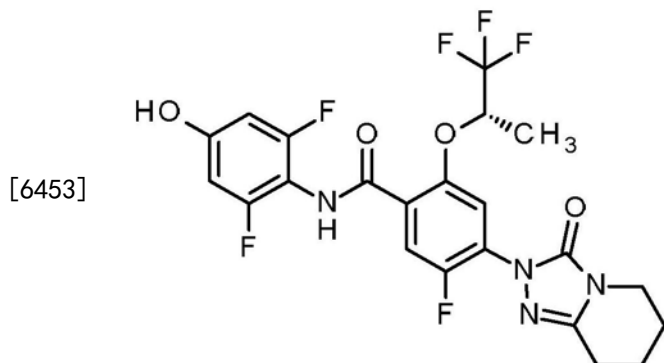


[6449] 类似于实施例1合成,起始于中间体17和2,6-二氟-4-甲氧基苯胺。

[6450] LC-MS (方法A): $R_t = 1.23 \text{ min}$; MS (ESIpos): $5 \text{ m/z} = 531.1 [M+H]^+$

[6451] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.424 (5.64), 1.439 (5.73), 1.794 (1.15), 1.806 (1.64), 1.820 (1.67), 1.834 (0.86), 1.889 (1.68), 1.900 (1.73), 2.084 (4.50), 2.669 (0.41), 2.695 (1.73), 2.711 (3.36), 2.727 (1.83), 3.560 (1.94), 3.576 (3.46), 3.590 (1.69), 3.801 (16.00), 5.272 (0.90), 5.289 (1.16), 5.304 (0.86), 6.843 (3.22), 6.867 (3.33), 7.530 (2.57), 7.535 (3.15), 7.545 (2.43), 7.561 (2.48), 9.736 (3.97)。

[6452] 步骤B:



[6454] 在氩气气氛下将来自步骤A的产物 (320mg, 603 μmol) 溶于二氯甲烷 (9.0ml, 140mmol) 并冷却至 -20°C 。滴加三溴化硼于二氯甲烷 (2.4ml, 1.0M, 2.4mmol) 的溶液。将所述混合物在 0°C 搅拌4h, 然后在 6°C 再搅拌60h。将所述混合物在 0°C 用甲醇和水的混合物淬灭。分离各相, 水相用二氯甲烷再萃取一次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。

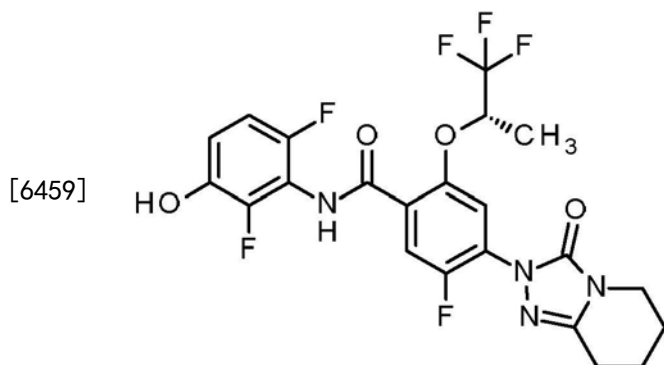
HPLC纯化得到期望的产物82.0mg (97%纯度, 26%收率)。

[6455] LC-MS (方法C) : $R_t = 1.07\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[6456] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.418 (9.52) , 1.434 (9.57) , 1.793 (1.69) , 1.805 (2.43) , 1.820 (2.50) , 1.833 (1.22) , 1.888 (2.48) , 1.899 (2.56) , 2.084 (16.00) , 2.327 (0.99) , 2.522 (2.98) , 2.669 (1.09) , 2.694 (2.73) , 2.709 (5.45) , 2.725 (2.90) , 3.558 (3.17) , 3.574 (5.70) , 3.589 (2.61) , 5.249 (0.62) , 5.265 (1.49) , 5.282 (1.96) , 5.297 (1.42) , 5.313 (0.55) , 6.539 (5.60) , 6.562 (5.70) , 7.515 (5.04) , 7.521 (4.29) , 7.536 (4.57) , 7.540 (5.18) , 9.611 (6.85) , 10.432 (0.42) 。

[6457] 实施例291

[6458] N-(2,6-二氟-3-羟基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6460] 类似于实施例290合成,起始于N-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,其类似于实施例1合成,起始于中间体17和2,6-二氟-3-甲氧基苯胺。

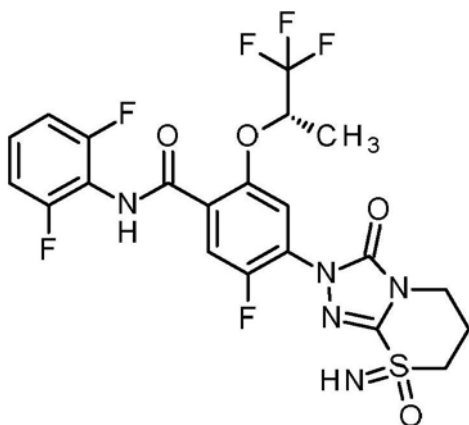
[6461] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$

[6462] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.232 (0.51) , 1.426 (11.47) , 1.442 (11.41) , 1.795 (2.60) , 1.807 (3.69) , 1.821 (3.79) , 1.834 (1.87) , 1.875 (1.84) , 1.890 (3.82) , 1.900 (3.97) , 1.913 (2.46) , 1.928 (0.96) , 2.084 (3.32) , 2.518 (3.59) , 2.523 (2.44) , 2.696 (4.05) , 2.712 (7.98) , 2.728 (4.21) , 3.561 (4.74) , 3.577 (8.55) , 3.591 (3.91) , 3.856 (0.46) , 5.264 (0.78) , 5.280 (1.88) , 5.296 (2.42) , 5.312 (1.76) , 5.328 (0.73) , 5.759 (1.03) , 6.868 (0.88) , 6.881 (1.08) , 6.891 (2.24) , 6.903 (2.33) , 6.913 (1.82) , 6.926 (1.60) , 6.951 (2.14) , 6.973 (2.99) , 6.996 (1.12) , 7.536 (4.66) , 7.547 (6.38) , 7.571 (4.71) , 9.920 (16.00) 。

[6463] 实施例292

[6464] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-亚氨基-3,8-二氧代-5,6,7,8-四氢-8 λ^6 -[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6465]



[6466] 根据Tota等人(Chem. Commun. 2017, 53, 348-351)的操作,将N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3]噻嗪-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺(实施例250, 43.0mg, 82.9 μ mol)溶于甲醇(500 μ l)中。先后加入氨基甲酸铵(19.4mg, 249 μ mol)和(二乙酰氧基碘代)苯(53.4mg, 166 μ mol)。将所述混合物在室温搅拌4h。将反应混合物过滤并经制备型HPLC纯化,得到期望的产物24.0mg (95%纯度, 50%收率)。

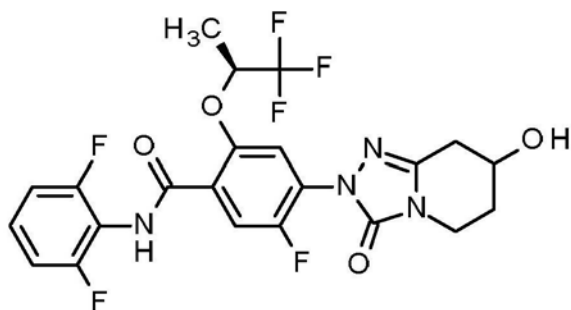
[6467] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 550 [M+H]^+$

[6468] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.137 (1.59), 1.232 (0.76), 1.432 (8.88), 1.438 (9.29), 1.448 (9.71), 1.453 (8.65), 1.522 (1.29), 2.085 (12.59), 2.116 (0.71), 2.327 (3.47), 2.331 (2.47), 2.336 (1.12), 2.518 (14.88), 2.523 (9.82), 2.669 (3.47), 2.673 (2.47), 2.678 (1.12), 2.729 (3.41), 2.889 (4.12), 3.452 (0.94), 3.530 (0.71), 3.543 (1.24), 3.564 (1.76), 3.580 (2.41), 3.593 (1.53), 3.611 (1.71), 3.623 (2.65), 3.640 (1.82), 3.661 (1.53), 3.674 (0.76), 3.773 (4.71), 3.787 (8.76), 3.802 (4.47), 5.270 (0.82), 5.286 (1.88), 5.301 (2.41), 5.316 (1.82), 5.333 (0.76), 5.760 (16.00), 5.924 (7.65), 7.195 (4.18), 7.215 (8.71), 7.235 (5.41), 7.374 (0.94), 7.390 (2.12), 7.411 (2.76), 7.427 (1.65), 7.447 (0.71), 7.605 (4.65), 7.619 (4.82), 7.631 (6.35), 7.656 (5.94), 7.950 (0.47), 10.067 (10.41)。

[6469] 实施例293

[6470] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(7-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺

[6471]



[6472] 缩写列表:

[6473] ATP 三磷酸腺苷

[6474] BSA 牛血清白蛋白

[6475]	CYP	细胞色素P450酶
[6476]	DNA	脱氧核糖核酸
[6477]	dNTP	三磷酸脱氧核苷
[6478]	Δ	从氨基酸删除
[6479]	EDTA	乙二胺四乙酸
[6480]	HMFH Hogness	改良的冷冻培养基
[6481]	LB	Luria-Bertani肉汤
[6482]	LPSd	脂多糖缺乏
[6483]	Mod	修饰的
[6484]	OD550	在550nm处的光密度
[6485]	PCR	聚合酶链反应
[6486]	pe1B	来自thr载体pET22b+的pe1B引导序列
[6487]	POR	人细胞色素p450氧化还原酶
[6488]	rpm	每分钟转数
[6489]	SAP	虾碱性磷酸酶

[6490] GENE Bridges/Heidelberg公司对大肠杆菌DH5α基因rfaP进行敲除,提供了大肠杆菌DH5αLPSd菌株。

[6491] 在软化水中制备培养基并在121℃下灭菌20分钟或无菌过滤。除非另有说明,否则所有溶液均用MilliQ水制备并无菌过滤。所有制备均在无菌条件下进行。

[6492] Luria-Bertani肉汤(LB)培养基:10g/L细菌用(bacto)胰蛋白胨,5g/L细菌用酵母提取物,10g/L氯化钠。

[6493] Luria-Bertani肉汤琼脂:10g/L细菌用胰蛋白胨,5g/L细菌用酵母提取物,10g/L氯化钠,15g/L琼脂,50mg/L氨苄青霉素,17mg/L氯霉素。

[6494] 10xHogness改良的冷冻培养基(HMFH):0.27M KH_2PO_4 (磷酸二氢钾)水溶液,0.13M K_2HPO_4 ,68mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$,4mM MgSO_4 ,15mM柠檬酸三钠,36w/v%甘油。

[6495] 2倍酵母胰蛋白胨(2YT)培养基:16g/L细菌用胰蛋白胨,10g/L细菌用酵母提取物,5g/L氯化钠。

[6496] 质粒:pACYC_pe1B_POR:

[6497] pACYC_pe1B_POR-质粒为市售的pACYC(Duet)的衍生物-为Novagen公司的质粒。为了产生该质粒,连接两个片段,pACYC_mod和pe1B_POR。

[6498] 创建pe1B_POR片段:

[6499] 通过含有质粒pMPSV-CMV::hOR的限制性位点BamHI(GAGGATCCGATGGGAGACTCCCACGTG)和SalI(GAGAGTCGACCTAGCTCCACACGTCCAG)的两个引物扩增人NAPDH血红素蛋白还原酶(POR)。将pMPSV-CMV::hOR质粒(1μL)与MilliQ水(51.5μL)混合,用 MgCl_2 (7.5μL),dNTPs(6μL),Taq-Expand(1μL),正向引物(4μL)和反向引物(4μL)扩充缓冲液。PCR按照以下步骤进行:1)94℃保持5分钟,2)94℃保持30秒,3)60℃保持30秒,4)72℃保持90秒,5)返回到步骤2(30个循环),6)72℃保持5分钟,7)固定在15℃。为了将POR与上游pe1B序列组合,必须将POR克隆到空载体pET22b+中。与扩增的PCR片段一样,由Novagen公司提供的空载体pET22b+用限制酶BamHI和SalI消化。第一次消化用BamHI进行。将空载体

pET22b+或扩增的PCR片段(30 μ L)与10x缓冲液NEB3.1(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L),BamHI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。通过Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化消化的PCR片段和空载体pET22b+。然后用SalI进行第二次消化。将BamHI消化的空载体pET22b+或BamHI消化的PCR片段(30 μ L)与10x缓冲液NEB3.1(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L),SalI限制酶(1 μ L)和MilliQ(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。对于双重消化的载体随后用虾碱性磷酸酶进行去磷酸化。双重消化的空载体pET22b+(40 μ L)与10x SAP缓冲液(5 μ L),SAP酶(2 μ L)和MilliQ水(3 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。双重消化的PCR片段和去磷酸化的双重消化的空载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取。连接双重消化的POR和双重消化的pET22b+-载体用T4 DNA连接酶进行纯化。切割的载体(1 μ L)与PCR产物(1 μ L),含有10mM ATP(1.5 μ L)的10x连接酶缓冲液,T4 DNA连接酶(1 μ L)和MilliQ水(10.5 μ L)混合。在室温孵育30分钟后,所连接的DNA经乙醇沉淀纯化。所连接的DNA(15 μ L)与糖原(1 μ L),乙酸铵(7.5 μ L)和100%乙醇(37.5 μ L)混合。在室温5分钟后,以14000rpm离心5分钟用于沉淀DNA。除去上清液且DNA用75%乙醇(100 μ L)洗涤,然后将DNA风干并重新悬浮于MilliQ水(12 μ L)中。所连接的DNA用限制酶NdeI和XhoI消化。第一次消化用NdeI进行。所连接的DNA(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),NdeI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。消化的载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用XhoI进行。将NdeI消化的DNA(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L)、XhoI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。双重消化的DNA经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取以分离pe1B_POR片段。

[6500] 创建pACYC_mod片段:

[6501] 为了改变pACYC(Duet)-载体的上游启动子,由Oxford Biomedical Research公司提供的pACYC(Duet)-载体以及pCW_CYP1A2载体用限制酶MluI以及XhoI消化。

[6502] 第一次消化用MluI进行。将pACYC(Duet)-载体或pCW_CYP1A2载体(30 μ L)与10x缓冲液NEB3.1(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L),MluI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。消化的载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用XhoI进行。将MluI消化的pACYC(Duet)-载体或MluI消化的pCW_CYP1A2(30 μ L)与10x缓冲液NEB3.1(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L)、XhoI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。对于双重消化的pACYC(Duet)-载体,随后用虾碱性磷酸酶进行去磷酸化。双重消化的pACYC(Duet)载体(40 μ L)与10x SAP缓冲液(5 μ L),SAP酶(2 μ L)和MilliQ水(3 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。双重消化的CYP1A2片段和去磷酸化的双重消化的pACYC(Duet)载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取。连接双重消化的CYP1A2片段和双重消化的pACYC(Duet)-载体用T4 DNA连接酶进行纯化。切割的载体(1 μ L)与切割的CYP1A2片段(1 μ L),含有10mM ATP的10x连接酶缓冲液(1.5 μ L),T4 DNA连接酶(1 μ L)和

MilliQ水(10.5μL)混合。在室温孵育30分钟后,所连接的DNA经乙醇沉淀纯化。所连接的DNA(15μL)与糖原(1μL),乙酸铵(7.5μL)和100%乙醇(37.5μL)混合。在室温5分钟后,以14000rpm离心5分钟用于沉淀DNA。除去上清液且DNA用75%乙醇(100μL)洗涤,然后将DNA风干并重新悬浮于MilliQ水(12μL)中。所连接的DNA用限制酶NdeI和XhoI消化。第一次消化用NdeI进行。所连接的DNA(30μL)与10x缓冲液NEB4(4μL),NdeI限制酶(1μL)和MilliQ水(5μL)混合。在37℃孵育1小时后,将反应通过在65℃孵育20分钟停止。消化的载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用XhoI进行。将NdeI消化的DNA(30μL)与10x缓冲液NEB4(4μL),BSA溶液(10mg/mL,0.4μL)、XhoI限制酶(1μL)和MilliQ水(5μL)混合。在37℃孵育1小时后,将反应通过在65℃孵育20分钟停止。之后双重消化的pACYC_mod-载体用虾碱性磷酸酶去磷酸化。载体(40μL)与10x SAP缓冲液(5μL),SAP酶(2μL)和MilliQ水(3μL)混合。在37℃孵育30分钟后,将反应通过在65℃孵育20分钟停止。接着经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒进行PCR纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取以分离含有修饰的启动子的pACYC_mod片段。

[6503] 组装pACYC_pe1B_POR质粒:

[6504] The pe1B_POR片段(1μL)与pACYC_mod片段(1μL),含有10mM ATP的10x连接酶缓冲液(1.5μL),T4 DNA连接酶(1μL)和MilliQ水(10.5μL)混合。在室温孵育30分钟后,所连接的DNA经乙醇沉淀纯化。所连接的DNA(15μL)与糖原(1μL),乙酸铵(7.5μL)和100%乙醇(37.5μL)混合。在室温5分钟后,以14000rpm离心5分钟用于沉淀DNA。除去上清液且DNA用75%乙醇(100μL)洗涤,然后将DNA风干并重新悬浮于MilliQ水(12μL)中。

[6505] 在LGC Genomics GmbH分析pACYC_pe1B_POR的基因序列:

[6506] Seq.ID No.1

[6507] ggccgcggcaaaagccgtttttccataggctccgccccctgacaagcatcacgaaatctgacgctcaa
atcagtgggtggcgaaacccgacaggactataaagataaccaggcgtttccccctggcggctccctcgtgcgctctcc
tgttcctgcctttcggtttaccgggtgtcattccgctgttatggccgcggtttgtctcattccagcctgacactcag
ttccgggttaggcagttcgtccaagctggactgtatgcacgaacccccggttcagtcaccgctgcgcttatcc
ggtaactatcgtcttgagtccaacccggaaagacatgcaaaagcaccactggcagcagccactggtaattgattta
gaggagtttagtcttgaagtcatgcgccggttaaggctaaactgaaaggacaagttttggtgactgcgctcctcaa
gccagttacctcggttcaaagagttgtagctcagagaaccttgaaaaaccgctgcaaggcggttttttcggtt
ttcagagcaagagattacgcgcagacaaaacgatctcaagaagatcatcttattaatcagataaaatatttctag
atctcagtgcaatttatctcttcaaatgtagcacctgaagtcagccccatacgatataagttgtaattctcatggtt
agtcatgccccgcgcccaccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaagggcatcggtcgagatcccgggtgcc
taatgagtgagctaacttacattaattgcggttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagc
tgcattaatgaatcgccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgccagggtggtttttcttttccacca
gtgagacgggcaacagctgattgcccttaccgcttgccctgagagagttgcagcaagcggtccacgctggtttg
ccccagcaggcgaaaatcctgtttgatggtggttaacggcgggatataacatgagctgtcttcggtatcgtcgtat
cccactaccgagatgtccgcaccaacgcgcagccccgactcggtaatggcgcgcattgcccagcgcctctgat
cgttggaaccagcatcgcagtggaacgatgccctcattcagcatttgcaggtttgttgaaaaccggacatggc
actccagtcgcttcccgttccgctatcggctgaatttgattgcgagtgagatatttatgccagccagccagacgc
agacgcgcccagacagaacttaatggccccgctaacagcgcgatttgcgtggtgacccaatgcccagcagatgctcca

cgcccagtcgcgtaccgtcttcatgggagaaaataactgttgatgggtgtctggtcagagacatcaagaaataa
cgccggaacattagtgacggcagcttccacagcaatggcatcctggtcacccagcggatagttaatgatcagccca
ctgacgcgttgccgagagaagattgtgacccgcttttacaggcttcgacgccgcttcgttctaccatcgacacca
ccacgctggcaccagttgatcggcgcgagatttaacgcccgcacaatttgcgacggcgcgtgcagggccagact
ggaggtggcaacgccaatcagcaacgactgtttgcccgcagttgttggccacgcggttgggaatgtaattcagc
tccgccatcggcgttccactttttcccgcgttttcgagaaaacgtggctggcctggttcaccacgcccgaacgg
tctgataagagacaccggcatactctgcgacatcgtataacgttactggtttcacattcaccaccctgaattgact
ctcttccgggcgtatcatgccataccgcgaaaggttttgaccattcgatgggtgctctggcagcagagtttccc
gactggaaagcgggcagtgagcgcacgcaattaatgtaagttagctcactcattagcaccacaggcctttacact
ttatgcttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaacaggatcgatccatc
gatgagcttactccccatccccctggtgacaattaatcatcggtcgtataatgtgtggaattgtgagcggataac
aatttcacacaggaacaggatcagcttactccccatccccctggtgacaattaatcatcggtcgtataatgtgt
ggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaacaggatccatcgatgcttaggaggtcatatgaaataacctgc
tgccgaccgctgctgctggctctgctgctcctcgtcgtcccagccggcgatggccatggatcggaaattaattcgga
tccgatgggagactcccacgtggacaccagctccaccgtgtccgagggcgtggccgaagaagtatctcttttcagc
atgacggacatgattctgttttcgctcatcgtgggtctcctaacctactggttcctcttttagaaagaaaaagaag
aagtccccgagttcacaaaattcagacattgacctcctctgtcagagagagcagcttggggaaaagatgaagaa
aacggggaggaacatcatcgtgttctacggctcccagacggggactgcagaggagttgccaaccgctgtccaag
gacgccaccgctacgggatgagggatgtcagcggaccctgaggagatgacctggccgacctgagcagcctgc
cagagatcgacaacgccctgggtggtttctgcatggccacctacggtagggagaccccaccgacaatgccagga
cttctacgactggctgcaggagacagacgtggatctctctggggtaagttcgcggtggttgggtcttgggaacaag
acctacgagcacttcaatgccatgggcaagtacgtggacaagcggctgggagcagctcggcggccagcgcctcttg
agctgggggttggggcagcagatgggaacttgaggaggacttcatcactggcgagagcagttctggccggccgt
gtgtgaacacttgggggtggaagccactggcgaggagtccagcattcggcagtagcagcttgtggtccacaccgac
atagatgcggccaaggtgtacatgggggagatgggcccggctgaagagctacgagaaccagaagccccctttgatg
ccaagaatccgttcttggctgagtcaccaccaaccggaagctgaaccaggaaccgagcggccacctcatgcacct
ggaattggacatctcggactccaaaatcaggtatgaatctggggaccacgtggctgtgtaccagccaacgactct
gctctcgtcaaccagctgggcaaaatcctgggtgccgacctggacgtcgtcatgtccctgaacaacctggatgagg
agtccaacaagaagcaccattcccgtgccctacgtcctaccgcacggccctcactactacctggacatcacaa
cccgcgcgtaccaacgtgctgtacgagctggcgcagtagcctcggagccctcggagcaggagctgctgcgcaag
atggcctcctcctccggcagggcaaggagctgtacctgagctgggtggaggccggaggcacatcctggcca
tcttcgaggactgcccgctcctgcccggcccccatcgaccacctgtgtgagctgctgcccgcctgcaggccccgcta
ctactccatcgctcatcctccaaggtccacccaactctgtgcacatctgtgcggtggttgtggagtacgagacc
aaggccggccgcatcaacaaggcgtggccaccaactggctgcgggccaaggagcctgcccggggagaacggcggcc
gtgcgctgggtgccatgttcgtgcgcaagtcccagttccgctgccctcaaggccaccacgctgtcatcatggt
gggccccggcaccgggtggcacccttcataggttcatccaggagcgggctggctgcgacagcagggaaggag
gtgggggagacgctgctgtactacggctgccgcccctcagatgaggactacctgtaccgggaggagctggcgcagt
tccacagggacggtgcgctcaccagctcaacgtggccttctcccgggagcagtcacacaaggtctacgtccagca
cctgctaaagcaagaccgagagcacctgtggaagttgatcgaaggcgggtgccacatctacgtctgtgggatgca

cggaacatggccagggatgtgcagaacaccttctacgacatcgtggctgagctcggggccatggagcacgcgcagg
cggtggactacatcaagaaactgatgaccaagggccgctactccctggacgtgtggagctaggtcgacaagcttgc
ggccgcactcgagtctggtaaagaaaccgctgctgcgaaatttgaacgccagcacatggactcgtctactagcgca
gcttaattaacctaggctgctgccaccgctgagcaataactagcataacccttggggcctctaaacgggtcttga
ggggttttttctgaaacctcaggcatttgagaagcacacggtcacactgcttccggtagtcaataaacggtaaa
ccagcaatagacataagcggctatttaacgaccctgccctgaaccgacgaccgggtcgaatttgccttgaatttc
tgccattcatccgcttattatcacttattcaggcgtagcaaccaggcgtttaagggcaccaataactgccttaaaa
aaattacgccccgccctgccactcatcgagctactgttgaattcattaagcattctgccgacatggaagccatca
caaacggcatgatgaacctgaatcgccagcggcatcagcaccttgtcgcttgcgtataatatttggccatagtg
aaacggggggcgaagaagtgtccatattggccacgtttaaatcaaaactggtgaaactcaccagggttggctga
gacgaaaaacatattctcaataaaccttttagggaaataggccagggtttaccgtaaacgccacatcttgcgaa
tatatgtgtagaaactgccgaaatcgctcgtggtattcactccagagcgatgaaaacgtttcagtttgcctatgga
aaacgggtgtaacaaggtgaacactatcccatatcaccagctcaccgtctttcattgccatacggaaactccggatg
agcattcatcaggcgggcaagaatgtgaataaaggccggataaaacttgtgcttattttctttacggcttttaa
aagccgtaatatccagctgaacggctcgtgttataggtacattgagcaactgactgaaatgcctcaaaatgttctt
tacgatgccattgggatataatcaacgggtggtatataccagtgatTTTTTctccattttagcttcttagctcctga
aaatctcgataactcaaaaaatagccccgtagtgatcttatttccattatggtgaaagttggaacctcttacgtgc
cgatcaacgtctcattttcgccaaaagttggcccagggttcccggatcaacaggacaccaggatttatttatt
ctgcaagtgatcttccgtcacaggtatttattcggcgcaaagtgctcgggtgatgctgccaacttactgattta
gtgtatgatggtgtttttgaggtgctccagtggtcttctgtttctatcagctgtccctcctgttcagctactgacgg
ggtggtgcgtaacggcaaaagcaccgcccggacatcagcgcctagcggagtgatactggcttactatgttggcactg
atgagggtgtcagtgaaagtgttcatgtggcaggagaaaaaggctgcaccgggtgcgtcagcagaatatgtgatac
aggatatattccgcttctcgtcactgactcgtacgctcggctcgttcgactgcggcgagcggaaatggcttacg
aacggggcgagatttcctggaagatgccaggaagataacttaacaggggaagtgagag

[6508] 质粒2:pETDuet_Δ3_CYP2C19:

[6509] pETDuet_Δ3_CYP2C19-质粒为Novagen公司市售的pETDuet-1-质粒的衍生物。为了产生该质粒,连接两个片段,pETDuet_mod和Δ3_CYP2C19。

[6510] 创建Δ3_CYP2C19片段:

[6511] 通过两个引物扩增人单加氧酶CYP2C19,所述引物含有质粒pBLUESCRIPTS SK+_2C19中的限制性位点NdeI (CCATCGATCATATGGCTCGACAATCTTCTGGACGAGGAAAACCTCCCT) 以及XhoI (ATTGAGACTCGAGTCAGACAGGAATGAAGCACA)。使用含有NdeI限制性位点的正向引物,CYP2C19酶的前20个氨基酸被删除并导致Δ3_CYP2C19片段。

[6512] pBLUESCRIPTS SK+_2C19 (1μL) 与MilliQ水 (51.5μL) 混合,缓冲液用MgCl₂ (7.5μL), dNTPs (6μL), Taq-Expand (1μL), 正向引物 (4μL) 和反向引物 (4μL) 扩充。PCR在以下程序后进行:1) 94°C 保持5分钟,2) 94°C 保持30秒,3) 60°C 保持30秒,4) 72°C 保持90秒,5) 回到步骤2 (30个循环),6) 72°C 保持5分钟,7) 固定在15°C。然后将扩增的PCR片段用限制酶NdeI以及XhoI消化。第一次消化用NdeI进行。将扩增的PCR片段 (30μL) 与10x缓冲液NEB4 (4μL), NdeI限制酶 (1μL) 和MilliQ水 (5μL) 混合。在37°C 孵育1小时后,将反应通过在65°C 孵育20分钟停止。消化的PCR片段经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用

XhoI进行。将NdeI消化的PCR片段(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L)、XhoI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。双重消化的PCR片段经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取以分离 Δ 3_CYP2C19片段。

[6513] 创建pETDuet_mod片段:

[6514] 为了改变pETDuet-1-载体的上游启动子,由Oxford Biomedical Research公司提供的pETDuet-1-载体以及pCW_CYP1A2载体用限制酶MluI以及XhoI消化。

[6515] 第一次消化用MluI进行。将pETDuet-1-载体或the pCW_CYP1A2载体(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L),MluI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。消化的载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用XhoI进行。将MluI消化的pETDuet-1-载体或MluI消化的pCW_CYP1A2(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L)、XhoI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。对于双重消化的pETDuet-1-载体,随后用虾碱性磷酸酶进行去磷酸化。将双重消化的pETDuet-1载体(40 μ L)与10x SAP缓冲液(5 μ L),SAP酶(2 μ L)和MilliQ水(3 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。双重消化的CYP1A2片段和去磷酸化的双重消化的pETDuet-1载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取。连接双重消化的CYP1A2片段和双重消化的pETDuet-1-载体用T4 DNA连接酶进行纯化。切割的载体(1 μ L)与切割的CYP1A2片段(1 μ L),含有10mM ATP的10x连接酶缓冲液(1.5 μ L),T4 DNA连接酶(1 μ L)和MilliQ水(10.5 μ L)混合。在室温孵育30分钟后,所连接的DNA经乙醇沉淀纯化。所连接的DNA(15 μ L)与糖原(1 μ L),乙酸铵(7.5 μ L)和100%乙醇(37.5 μ L)混合。在室温5分钟后,以14000rpm离心5分钟用于沉淀DNA。除去上清液且DNA用75%乙醇(100 μ L)洗涤,然后将DNA风干并重新悬浮于MilliQ水(12 μ L)中。所连接的DNA用限制酶NdeI和XhoI消化。第一次消化用NdeI进行。所连接的DNA(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),NdeI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。消化的载体经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒纯化。之后第二次消化用XhoI进行。将NdeI消化的DNA(30 μ L)与10x缓冲液NEB4(4 μ L),BSA溶液(10mg/mL,0.4 μ L)、XhoI限制酶(1 μ L)和MilliQ水(5 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育1小时后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。之后双重消化的pETDuet_mod-载体用虾碱性磷酸酶去磷酸化。载体(40 μ L)与10x SAP缓冲液(5 μ L),SAP酶(2 μ L)和MilliQ水(3 μ L)混合。在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟后,将反应通过在65 $^{\circ}$ C孵育20分钟停止。接着经来自Qiagen的QIAquick PCR纯化试剂盒进行PCR纯化。之后接着用来自Qiagen的QIAquick凝胶萃取试剂盒进行凝胶萃取以分离含有修饰的启动子的pETDuet_mod片段。

[6516] 组装pETDuet_ Δ 3_CYP2C19质粒:

[6517] 将 Δ 3_CYP2C19片段(1 μ L)与pETDuet_mod片段(1 μ L),含有10mM ATP的10x连接酶缓冲液(1.5 μ L),T4 DNA连接酶(1 μ L)和MilliQ水(10.5 μ L)混合。在室温孵育30分钟后,所连接的DNA经乙醇沉淀纯化。所连接的DNA(15 μ L)与糖原(1 μ L),乙酸铵(7.5 μ L)和100%乙醇(37.5 μ L)混合。在室温5分钟后,以14000rpm离心5分钟用于沉淀DNA。除去上清液且DNA用75%乙醇(100 μ L)洗涤,然后将DNA风干并重新悬浮于MilliQ水(12 μ L)。

[6518] 在LGC Genomics GmbH分析pETDuet_delta3_CYP2C19的基因序列:

[6519] Seq.ID.No.2

[6520] ttgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaac
aaataggtcatgacccaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaag
gatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaactctgctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtgt
ttgtttgccgatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaataact
gtccttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaa
tcctgttaccagtggtgctgctgccagtgccgataagtcgtgcttaccgggttgactcaagacgatagttaccgga
taaggcgcagcggctcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaacgacctacaccgaactg
agatacctacagcgtgagctatgagaaagcggcagcttcccgaaggagaaaaggcggacaggtatccggtaagcg
gcagggtcggaaacaggagagcgcacgagggagcttcagggggaaacgcctggatctttatagtcctgtcgggtt
tcgccacctctgacttgagcgtcgatTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAAC
GCGGCCTTTTTACGGTCTCTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCATATGTTCTTCTCGTGTATCCCTGATTCGT
TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGT
GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCAATGGT
GCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGTATACTCCGCTATCGCTACGTGACTGGGTC
ATGGCTGCGCCCCGACACCCGCCAACCCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACA
GACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCACTACCGAAACGCGCAGGCAGCT
GCGGTAAGCTCATCAGCGTGGTCTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCACTCCGCTCCAGCTCGTTGAGT
TTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTCTGTGTTGGTCACTG
ATGCCTCCGTGTAAGGGGATTTCTGTTCATGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACG
GGTTACTGATGATGAACATGCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAACAACCTGGCGGTATGGATGCGGCGGGAC
CAGAGAAAAATCACTCAGGGTCAATGCCAGCGCTTCTGTTAATACAGATGTAGGTGTTCCACAGGGTAGCCAGCAGC
ATCCTGCGATGCAGATCCGGAACATAATGGTGCAGGGCGCTGACTTCCGCTTCCAGACTTTACGAAACACGGAA
ACCGAAGACCATTCATGTTGTTGCTCAGGTCGCAGACGTTTTGCAGCAGCAGTCGTTACGTTGCTCGCGTATC
GGTGATTCATCTGCTAACCAAGTAAGGAACCCCGCCAGCCTAGCCGGTCTCAACGACAGGAGCACGATCATGC
TAGTCATGCCCCGCGCCACCAGGAGGAGCTGACTGGGTTGAAGGCTCTCAAGGGCATCGGTCGAGATCCGGTGC
CTAATGAGTGAGCTAACTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAG
CTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTTGCGTATTGGGCGCCAGGGTGGTTTTCTTTCCACC
AGTGAGACGGGCAACAGCTGATTGCCCTTACCAGCCTGGCCCTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACGCTGGTTT
GCCCCAGCAGGCGAAAACTCTGTTTGTGGTGGTTAACGGCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCGGTATCGTCGTA
TCCACTACCAGATGTCCGCACCAACGCGCAGCCCGGACTCGGTAATGGCGCGCATTGCGCCAGCGCCATCTGA
TCGTTGGCAACCAGCATCGCAGTGGGAACGATGCCCTCATTACGATTTGCATGGTTTGTGAAAACCGGACATGG
CACTCCAGTCGCTTCCGTTCCGCTATCGGCTGAATTTGATTGCGAGTGAGATTTTATGCCAGCCAGCCAGACG
CAGACGCGCCGAGACAGAACTTAATGGGCCCGCTAACAGCGCGATTTGCTGGTGACCAATGCGACCAGATGCTCC
ACGCCAGTCGCGTACCCTTCTATGGGAGAAAATAACTGTTGATGGGTGCTCGGTCAGAGACATCAAGAAATA
ACGCCGAACATTAGTGAGGAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCACTCCAGCGGATAGTTAATGATCAGCCC
ACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGACCAGCGCTTTACAGGCTTGCAGCGCGCTTCTGTTCTACCATCGACACC
ACCAGCTGGCACCCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGAC

tggaggtggcaacgccaatcagcaacgactgtttgcccgcagttgttgtgccacgcggttgggaatgtaattcag
ctccgccatcgccgttccacttttcccgcttttcgcagaaacgtggctggcctggttcaccacgcgggaaacg
gtctgataagagacaccggcactctgcgacatcgtataacgttactggtttcacattcaccacctgaattgac
tctcttccgggcgctatcatgccataccgcgaaaggttttgcaccattcgatgggtgcctggcagcagagtttcc
cgactggaaagcgggcagtgagcgaacgaattaatgtaagttagctcactcattaggcaccacaggctttacac
tttatgcttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacaggatcgatccat
cgatgagcttactcccatccccctgttgacaattaatcatcggtcgtataatgtgtggaattgtgagcggataa
caatttcacacaggaaacaggatcagcttactccccatccccctgttgacaattaatcatcggtcgtataatgtg
tggaaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacaggatccatcgatgcttaggaggtcatatggctcgacaa
tcttctggacgaggaaaactcctcctggccccactcctcctccagtgattggaaaatacctacagatagatatta
aggatgtcagcaaatccttaaccaatctctcaaaaatctatggccctgtgttcaactctgtattttggcctggaacg
catggtggtgctgcatggatatgaagtggatgaaggaagccctgattgatcttggagaggagtttctggaagaggc
catttcccactggctgaaagagc taacagaggatttggaaatcgttttcagcaatggaaagagatggaaggagatcc
ggcgtttctccctcatgacgctgcggaattttgggatggggaagaggagcattgaggaccgtgttcaagaggaagc
ccgctgccttgtggaggagttgagaaaaaccaaggttccacctgtgatccactttcactcctgggctgtgctccc
tgcaatgtgatctgctccattatttccagaaacgttttcgattataaagatcagcaatttcttaacttgatggaaa
aattgaaatgaaaacatcaggattgtaagcaccctggatccagatatgcaataatttcccactatcattgatta
tttcccgggaaccataacaaataacttaaaaaccttgcttttatggaaagtgatatttggagaaagtaaaagaa
caccaagaatcgatggacatcaacaacctcgggactttattgattgcttctgatcaaatggagaaggaaaagc
aaaaccaacagctctgaattcactattgaaaacttggtaatcactgcagctgacttacttgagctgggacagagac
aacaagcacaacctgagatatgctctccttctcctgctgaagcaccagaggtcacagc taaagtcaggaagag
attgaacgtgtcattggcagaaaccggagccccctgcatgcaggacaggggcccacatgccctacacagatgctgtgg
tgcacgaggtccagagatacatcgacctcatccccaccagcctgccccatgcagtgacctgtgacgttaaattcag
aaactacctcattcccagggcacaacatattaacttcccacttctgtgctacatgacaacaagaatttccc
aaccagagatgtttgacctcgtcactttctggatgaaggtggaaattttaagaaaagtaactacttcatgcctt
tctcagcaggaaaacggatttgtgtgggagaggcctggcccgcagtgagctgtttttattcctgaccttcatttt
acagaactttaacctgaaaatctctgattgacccaaaggaccttgacacaactcctgttgtcaatggatttgcttct
gtcccgccttctatcagctgtgcttattcctgtctgactcgagctctggtaaagaaccgctgctgcgaaatttg
aacgccagcacatggactcgtctactagecgcagcttaattaacctaggctgctgccaccgctgagcaataactagc
ataaccttggggcctctaaacgggtcttgagggggttttttgcgtgaaaggaggaactatatccggattggcgaat
gggacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccag
cgccctagcgcgccctccttctgcttttctccttctccttctcctcgcacgttcgccggttttcccgtcaagctcta
aatcgggggctccctttagggttccgatttagtgcttttacggcaccctcgacccccaaaaacttgattagggtgatg
gttcaactagtagggccatcgccctgatagacggtttttgcaccttgacgttggagtcacggttctttaatagtg
actcttgttccaaactggaacaactcaacctatctcggctctattcttttgatttataagggttttgccgatt
tcggcctattgggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatattaacgtttaca
tttctggcggcacgatggcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagtttt
aaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcag
cgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggttacc

atctggccccagtgctgcaatgataccgagaccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagcca
gccggaagggccgagcgcagaagtggctctgcaactttatccgcctccatccagcttattaattgttgccggaag
ctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacggttgttgccattgctacaggcatcgtgggtgtcacgctc
gtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatccccatggttgcaaa
aaagcggtagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatgg
cagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtc
attctgagaatagtgatgcgggcaccgagttgctcttggccggcgtcaatacgggataataccgcccacatagc
agaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagat
ccagttcgatgtaaccctcgtgcaccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagc
aaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataaggcgacacggaaatggtgaatactcactcttctcctt
tttcaatcatga

[6521] 产生化学感受态大肠杆菌DH5 α LPSd细胞:

[6522] 用2 μ l菌株大肠杆菌DH5 α LPSd接种Luria-Bertani肉汤培养基(5mL),所述菌株其作为甘油培养物储存。将该培养物在37 $^{\circ}$ C和165rpm下振荡过夜。过夜培养物(1mL)用于接种Luria-Bertani肉汤培养基(25mL)。将培养物在37 $^{\circ}$ C和175rpm下振荡。2小时后,OD550为0.4,然后将培养物在冰中冷却10分钟,随后在4 $^{\circ}$ C和4000rpm离心10分钟。弃去上清液,然后将细胞沉淀悬浮于冷的和无菌氯化钙水溶液CaCl₂(5mL,0.1M)中。将所述混合物在4 $^{\circ}$ C和4000rpm下离心10分钟。弃去上清液,并将细胞沉淀悬浮于冷的和无菌氯化钙水溶液CaCl₂(1mL,0.1M)中。将化学感受态细胞等分至200 μ L。

[6523] 转化化学感受态大肠杆菌DH5 α LPSd细胞:

[6524] 质粒(2.5 μ L)和质粒2(2.5 μ L)加至化学感受态大肠杆菌DH5 α LPSd细胞(200 μ L)并将混悬液在冰中冷却30分钟。加入Luria-Bertani肉汤培养基(0.5mL,37 $^{\circ}$ C)并在37 $^{\circ}$ C和800rpm下振荡培养1小时,随后以4000rpm离心3分钟。将细胞置于Luria-Bertani肉汤琼脂板上,所述板含有氨苄青霉素(50mg/L)和氯霉素(17mg/L),并在37 $^{\circ}$ C过夜孵育。将携带质粒的大肠杆菌DH5 α LPSd细胞储存在96微量滴定板中。向10xHFMF培养基(2mL)和2YT培养基(18mL)的混合物中加入氨苄青霉素(50mg/L)和氯霉素(17mg/L)。将含有200 μ L培养基的微量滴定板的每个孔用琼脂板的单个菌落接种。将微量滴定板在37 $^{\circ}$ C和800rpm下振荡16小时,随后在-80 $^{\circ}$ C下保存直至进一步使用。

[6525] 培养大肠杆菌DH5 α LPSd A_pe1_POR_D_d3_2C19和蛋白表达:

[6526] Oxford微量金属溶液(1L):水溶液氯化铁(III),FeCl₃六水合物(27g/L),ZnCl₂(1.31g/L),氯化钴(II),CoCl₂六水合物(2.87g/L),氯化铜(II),二水合物CuCl₂ \cdot 2H₂O(1.27g/L),硼酸,H₃BO₃(0.5g/L),氯化钙CaCl₂二水合物(1.32g/L),钼酸钠Na₂MoO₄二水合物(2.35g/L)和氢氯酸(37%,100mL)。

[6527] 预培养的培养基:用氢氧化钠水溶液(16%)将胰蛋白胨(16g/L),氯化钠(10g/L)和酵母提取物(10g/L)的水溶液调节至pH 7.2至7.4。将培养基在121 $^{\circ}$ C灭菌20分钟,之后加入氨苄青霉素(50mg/L)和氯霉素(17mg/L)。

[6528] 用含有所需质粒的大肠杆菌DH5 α LPSd菌株(50 μ L)接种两批预培养物(各100mL),并在37 $^{\circ}$ C和165rpm下振荡。将这些预培养物(100mL)用于接种两个10L钢铁发酵罐。在发酵罐中制备培养基。将胰蛋白胨(12g/L),酵母提取物(24g/L),预消化牛肉提取物(2g/L),

KH_2PO_4 (2.2g/L), K_2HPO_4 (9.4g/L) 和甘油 (87%, 将4.6g/L) 溶解于软化水 (8.7L) 中, 并在121°C下在发酵罐中灭菌20分钟。之后加入氨基青霉素 (0.5克) 于水 (20毫升) 中的溶液, 氯霉素 (0.17克) 于乙醇 (20毫升) 中的溶液, 核黄素 (10毫克) 于水 (20毫升) 中的溶液, 硫胺素盐酸盐 (3.37克) 于水 (10mL) 中的溶液和Oxford微量金属溶液 (2.5mL)。接种第一个发酵罐 (17小时预培养) 后, 接种的培养物在37°C以315rpm搅拌, 通气速率为3.3L/min, 通过加入氢氧化钠水溶液 (16%) 或磷酸水溶液 (16%) 调节pH为6.6。3小时后, OD550达到0.9, 温度在15分钟内降至25°C, 加入异丙基 β -D-硫代吡喃半乳糖苷 (2.38克) 于水 (40mL) 中的溶液和氨基乙酰丙酸 (838毫克) 于水 (40mL) 中的溶液以开始蛋白质表达。9小时后, 用磷酸水溶液 (16%) 代替为葡萄糖水溶液 (50%) 进行pH调节。再过12小时后, 通过离心收集细胞 (206g), 悬浮于缓冲液 (206mL; KH_2PO_4 (4g/L), K_2HPO_4 (12.3g/L), 甘油 (4% (v/v)) 中, 葡萄糖 (5% (w/v)), EDTA (0.5mM)) 中, 在液氮中冷冻并储存在-80°C直至进一步使用2×150mL, 2×40mL和5×1mL的等分试样。用第二次预培养 (16小时) 接种第二个10L钢铁发酵罐。接种的培养物在37°C以315rpm搅拌, 通气速率为3.3L/min, 通过加入氢氧化钠水溶液 (16%) 和磷酸水溶液 (16%) 调节pH为6.6。3小时后, OD550为0.93, 温度降至25°C保持15分钟, 然后加入异丙基 β -D-硫代吡喃半乳糖苷 (2.38g) 于水 (40mL) 中的溶液和氨基乙酰丙酸 (838mg) 于水 (40mL) 中的溶液。在11.5小时后, 用磷酸水溶液 (16%) 代替葡萄糖水溶液 (50%) 用于pH调节。再过9.5小时后, 通过离心收集细胞 (176g), 悬浮于缓冲液 (176mL; KH_2PO_4 (4g/L), K_2HPO_4 (12.3g/L), 甘油 (4% (v/v)) 中, 葡萄糖 (5% (w/v)), EDTA (0.5mM)) 中, 在液氮中冷冻并储存在-80°C直至进一步使用2×150mL, 2×40mL和5×1mL的等分试样。

[6529] 用大肠杆菌DH5 α LPSd pACYC_pe1_POR_pETDuet_Δ3_CYP2C19进行生物转化:

[6530] 向含有 KH_2PO_4 (80g), K_2HPO_4 (246g), 泊洛沙姆 (2mL), 软化水 (19.2L), 葡萄糖水溶液 (50%, 400mL) 和EDTA水溶液 (0.5M, 20mL) 的20L钢铁发酵罐中加入N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺 (500mg, 999 μ mol) 于DMF (40mL) 中的溶液, 然后将培养物在215rpm在27°C搅拌, 通气速率为6.6L/min。加入在缓冲液 (760mL) 中的细胞并在50%的氧分压下搅拌, 这通过高达800rpm的搅拌速率调节。在3小时40分钟后, 通过用3-甲基丁-2-酮萃取来收获培养物。浓缩有机层, 得到2.28g油状物, 其溶于甲醇/水 (14/1) 的混合物中, 用己烷洗涤并浓缩, 得到1.51g油状物。粗产物进一步通过使用硅胶 (二氯甲烷/甲醇梯度) 的快速色谱和制备性HPLC纯化, 得到标题化合物 (57.6mg, 11%收率)。

[6531] 制备性HPLC方法:

[6532] 仪器: Waters自动纯化系统; 柱: Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm; 洗脱剂A: 水+0.1vol-%甲酸 (99%), 洗脱剂B: 乙腈; 梯度: 0.00-0.50min 10%B (25->70mL/min), 0.51-12.50min 19-39%B (70mL/min), DAD扫描: 210-400nm。

[6533] 分析性HPLC方法:

[6534] 仪器: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm; 洗脱剂A: 水+0.1vol-%甲酸 (99%), 洗脱剂B: 乙腈; 梯度: 0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B; 流速: 0.8mL/分钟; 温度: 60°C; DAD扫描: 210-400nm。

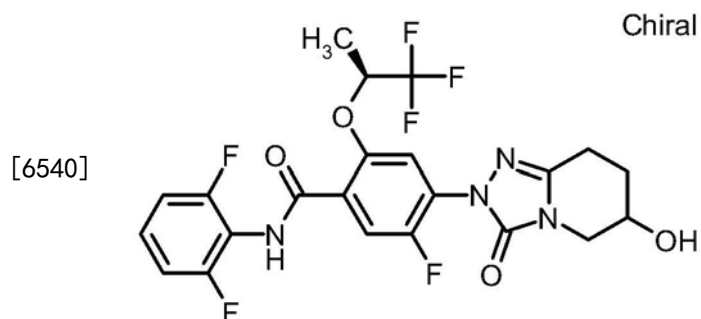
[6535] 分析性HPLC: $R_t = 1.02$ min。

[6536] LC-MS: $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 517$ [M+H]⁺

[6537] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (4.64), 0.970 (0.69), 1.111 (16.00), 1.147 (0.44), 1.234 (0.49), 1.435 (8.20), 1.445 (8.18), 1.971 (1.67), 1.980 (3.21), 1.987 (2.99), 1.996 (1.55), 2.519 (0.74), 2.522 (0.71), 2.525 (0.56), 2.654 (1.27), 2.662 (1.31), 2.682 (1.71), 2.690 (1.62), 2.860 (1.84), 2.867 (2.06), 2.888 (1.62), 2.895 (1.48), 3.327 (0.50), 3.574 (0.56), 3.586 (0.93), 3.595 (1.27), 3.606 (1.51), 3.619 (1.00), 3.637 (1.08), 3.646 (2.18), 3.655 (1.43), 3.666 (1.12), 3.675 (0.55), 4.205 (0.96), 4.227 (1.83), 5.306 (2.57), 5.314 (1.85), 5.326 (1.68), 5.336 (1.20), 5.347 (0.51), 7.196 (2.40), 7.209 (4.63), 7.223 (2.77), 7.381 (0.45), 7.392 (1.05), 7.405 (1.56), 7.416 (0.93), 7.555 (2.80), 7.565 (3.03), 7.571 (3.28), 7.588 (2.93), 8.319 (1.92), 9.996 (3.60)。

[6538] 实施例294

[6539] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6541] 对于标题化合物的制备,参见实施例293。制备性HPLC(方法参见实施例293)得到标题化合物(36.9mg,7%收率)。

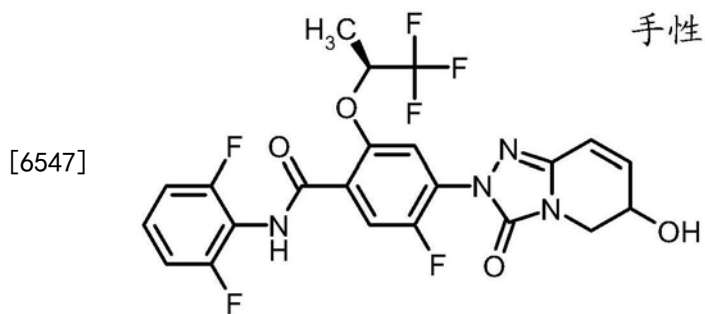
[6542] 分析性HPLC: $R_t=1.03\text{min}$ 。

[6543] LC-MS: $R_t=1.01\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$

[6544] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.005 (0.49), 0.000 (10.71), 0.971 (0.94), 1.111 (16.00), 1.148 (0.62), 1.211 (0.46), 1.234 (0.72), 1.435 (8.50), 1.445 (8.38), 1.853 (0.43), 1.864 (0.58), 1.872 (1.10), 1.876 (1.11), 1.883 (1.11), 1.886 (0.98), 1.890 (1.02), 1.893 (0.93), 1.900 (0.80), 1.920 (0.58), 1.929 (1.35), 1.938 (1.48), 1.948 (0.95), 1.960 (0.73), 2.517 (1.01), 2.521 (0.95), 2.524 (0.76), 2.693 (0.70), 2.701 (1.08), 2.710 (0.78), 2.722 (1.26), 2.729 (1.77), 2.739 (1.01), 2.800 (0.99), 2.810 (1.26), 2.817 (1.08), 2.828 (1.62), 2.838 (0.76), 2.845 (0.74), 2.856 (0.60), 3.498 (1.41), 3.503 (1.48), 3.519 (2.03), 3.524 (1.94), 3.606 (2.25), 3.612 (2.50), 3.627 (1.73), 3.633 (1.61), 4.194 (0.78), 4.231 (1.97), 5.296 (0.67), 5.306 (1.44), 5.317 (2.18), 5.327 (3.21), 7.195 (2.50), 7.209 (4.79), 7.223 (2.84), 7.381 (0.49), 7.392 (1.13), 7.406 (1.66), 7.416 (1.00), 7.555 (2.93), 7.565 (3.39), 7.570 (3.57), 7.586 (2.95), 8.318 (1.63), 9.987 (3.71)。

[6545] 实施例295

[6546] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(6-羟基-3-氧代-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[6548] 对于标题化合物的制备,参见实施例293。制备性HPLC得到标题化合物(42.7mg, 8%收率)。

[6549] 制备性HPLC方法:

[6550] 仪器:Waters自动纯化系统;柱:Waters XBrigde C18 5 μ 100x30mm;洗脱剂A:水+0.2Vol-%氨水(32%),洗脱剂B:甲醇;梯度:0.00-0.50min20%B(25 \rightarrow 70mL/min),0.51-7.50min 39-59%B(70mL/min),DAD扫描:210-400nm.

[6551] 分析性HPLC方法:

[6552] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2Vol-%氨水(32%),洗脱剂B:甲醇;梯度:0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/分钟;温度:60 $^{\circ}$ C;DAD扫描:210-400nm.

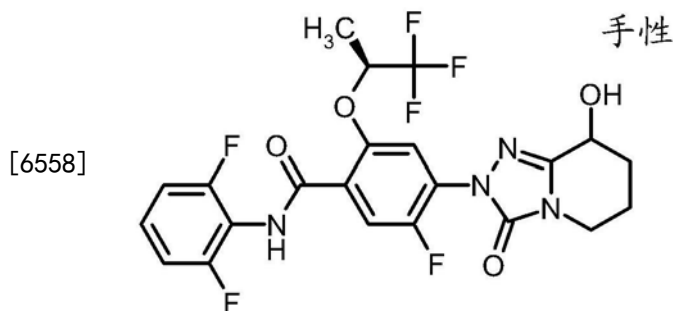
[6553] 分析性HPLC: $R_t=1.32$ min.

[6554] LC-MS: $R_t=1.03$ min;MS(ESIpos):m/z=515[M+H]⁺

[6555] ¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]:0.000(14.44),0.842(0.43),0.855(0.68),1.111(1.15),1.235(3.80),1.441(14.33),1.451(14.18),1.844(0.41),2.388(0.45),2.616(0.47),3.510(0.58),3.681(2.18),3.689(2.29),3.703(3.02),3.711(2.95),3.811(3.07),3.820(3.36),3.832(2.34),3.841(2.28),3.854(0.52),4.294(0.42),4.302(0.42),4.583(3.20),5.297(1.17),5.307(2.21),5.317(2.74),5.327(2.08),5.731(1.45),6.537(0.89),6.554(16.00),6.576(0.71),7.201(4.58),7.214(8.87),7.227(5.24),7.387(0.93),7.400(2.17),7.411(3.17),7.422(1.92),7.436(0.71),7.572(0.61),7.581(0.76),7.597(5.56),7.603(6.18),7.613(9.32),10.018(5.03)。

[6556] 实施例296

[6557] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(8-羟基-3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[6559] 对于标题化合物的制备,参见实施例293。制备性HPLC(方法参见实施例295)得到标题化合物(124mg,24%收率)。

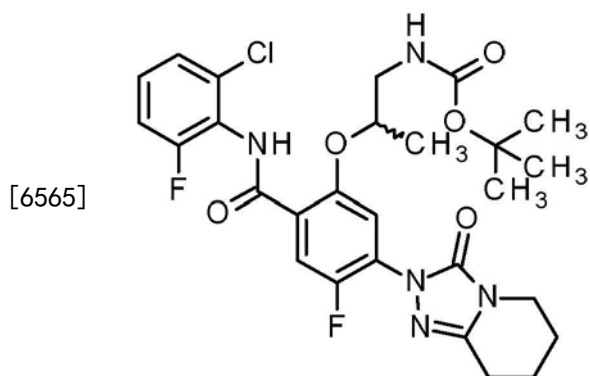
[6560] 分析性HPLC: $R_t=1.29\text{min}$ 。

[6561] LC-MS: $R_t=1.00\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=517[M+H]^+$

[6562] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (3.79), 1.113 (16.00), 1.237 (0.47), 1.442 (3.57), 1.452 (3.57), 1.841 (0.52), 1.849 (0.99), 1.858 (0.85), 1.871 (0.51), 1.938 (0.50), 1.946 (0.48), 2.545 (0.64), 3.515 (0.65), 3.523 (0.46), 3.529 (0.47), 3.616 (0.72), 3.626 (0.53), 3.636 (0.52), 4.651 (0.74), 4.658 (0.72), 5.289 (0.51), 5.300 (0.67), 5.311 (0.49), 5.947 (0.70), 5.955 (0.69), 7.192 (1.08), 7.205 (2.08), 7.219 (1.24), 7.394 (0.46), 7.397 (0.43), 7.407 (0.71), 7.571 (1.28), 7.581 (1.43), 7.585 (1.49), 7.602 (1.27), 8.310 (1.10), 10.004 (1.56)。

[6563] 实施例297

[6564] 外消旋-2-[2-[2-(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-4-氟-5-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯



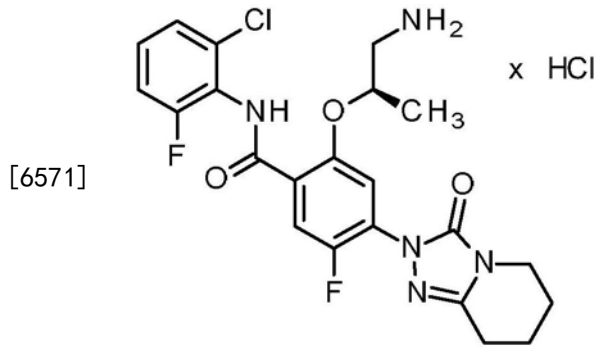
[6566] 类似于实施例244制备,起始于中间体47和5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

[6567] LC-MS (方法B) : $R_t=1.24\text{min}$;MS (ESI $_{\text{neg}}$) : $m/z=576[M-H]^-$

[6568] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.215 (0.72), 1.244 (2.67), 1.261 (16.00), 1.298 (0.50), 1.790 (0.57), 1.802 (0.80), 1.817 (0.82), 1.871 (0.41), 1.885 (0.84), 1.897 (0.85), 1.909 (0.52), 2.074 (3.12), 2.084 (0.43), 2.518 (0.75), 2.523 (0.49), 2.690 (0.90), 2.706 (1.76), 2.722 (0.93), 3.260 (0.41), 3.556 (1.06), 3.571 (1.90), 3.586 (0.85), 7.143 (0.48), 7.342 (0.64), 7.361 (0.44), 7.365 (0.44), 7.393 (0.43), 7.399 (0.59), 7.413 (0.67), 7.426 (0.97), 7.441 (1.73), 7.458 (0.43), 7.462 (0.43), 7.710 (0.68), 7.737 (0.65), 9.779 (1.57)。

[6569] 实施例298

[6570] 外消旋-2-[[1-氨基丙-2-基]氧基]-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酰胺,与盐酸形成的盐



[6572] 将外消旋-[2-{2-[(2-氯-6-氟苯基) 氨基甲酰基]-4-氟-5-(3-氧代-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基) 苯氧基} 丙基] 氨基甲酸叔丁酯 (实施例297, 75.0mg, 130 μ mol) 溶于二噁烷 (2.0ml)。加入氢氯酸于二噁烷的溶液 (320 μ l, 4.0M, 1.3mmol) 且将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 得到期望的产物 (42.0mg, 95% 纯度, 60% 收率)。

[6573] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.78\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 478 [M+H]^+$

[6574] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.154 (0.46) , 1.172 (0.76) , 1.301 (16.00) , 1.317 (15.62) , 1.352 (0.46) , 1.798 (3.08) , 1.810 (4.37) , 1.825 (4.45) , 1.837 (2.17) , 1.893 (4.48) , 1.907 (4.83) , 1.987 (1.41) , 2.331 (1.48) , 2.518 (9.84) , 2.522 (6.04) , 2.673 (1.67) , 2.697 (5.05) , 2.713 (9.88) , 2.729 (5.32) , 3.094 (1.52) , 3.115 (1.67) , 3.127 (2.93) , 3.149 (2.85) , 3.190 (3.04) , 3.198 (3.46) , 3.223 (1.86) , 3.231 (1.56) , 3.378 (0.65) , 3.564 (5.89) , 3.580 (10.41) , 3.594 (4.67) , 4.823 (1.98) , 7.351 (1.75) , 7.355 (1.94) , 7.372 (3.65) , 7.375 (4.22) , 7.393 (2.74) , 7.399 (3.00) , 7.413 (2.01) , 7.426 (2.28) , 7.433 (3.99) , 7.447 (4.14) , 7.453 (3.34) , 7.465 (9.62) , 7.469 (8.63) , 7.485 (2.66) , 7.490 (2.66) , 7.498 (5.32) , 7.512 (5.09) , 7.646 (0.46) , 7.674 (6.16) , 7.700 (5.70) , 8.080 (1.94) 。

[6575] 实验部分-生物学测定

[6576] 下面的表2列出了本文使用的缩写, 具体是在实验部分的生物学测定部分:

[6577] 表2: 缩写

缩写	含义
ATCC	美国典型培养物保藏中心

DDK	多肽标记的名称
DHODH	二氢乳清酸脱氢酶
ATP	三磷酸腺苷
BSA	牛血清白蛋白
CYP	细胞色素 P450 酶
Δ	从氨基酸删除
DNA	脱氧核糖核酸
DMSO	二甲基亚砷
dNTP	三磷酸脱氧核苷
EDTA	乙二胺四乙酸
H	小时
HMFM	Hogness 改良的冷冻培养基
IC50	半数最大抑制浓度
LB	Luria-Bertani 肉汤
LPSd	脂多糖缺乏
μM	微摩尔每升
mM	毫摩尔每升
[6579] mod.	修饰的
MTP	微量滴定板
MYC	多肽标记的名称
μl	微升
nM	纳摩尔每升
OD550	在 550nm 处的光密度
PBS	磷酸盐缓冲盐水
pelB	来自载体 pET22b+ 的 pelB 前导序列
PCR	聚合酶链反应
POR	人 NAPDH 血红素蛋白还原酶
Rpm	每分钟转数
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
Rt	室温
SAP	虾碱性磷酸酶
THP	细胞系名称
Triton X	洗涤剂名称
Tris	三(羟基甲基)氨基甲烷

[6580] 实施例在选定的生物学测定测试一次或多次。当不止一次测试时,数据被报告为平均值或中值,其中

- [6581] • 平均值,也称为算术平均值,表示获得的值之和除以测试的次数,和
- [6582] • 中值表示按升序或降序排列时的值组的中间数。如果数据集中的值的数量是奇数,则中值是中间值。如果数据集中的值的数量是偶数,则中值是两个中间值的算术平均值。
- [6583] 实施例合成了一次或多次。当合成不止一次时,来自生物学测定的数据表示利用从一个或多个合成批次的测试获得的数据集计算的平均值或中值。
- [6584] 本发明化合物的体外活性可通过以下测定证明:
- [6585] 体外测定1:DHODH酶测定-1
- [6586] 该酶测定将DHODH活性与染料2,6-二氯苯酚靛酚(DCIP)的漂白联系起来(Knecht和Loffler,1998;Miller等人,1968)。该测定在含有50mM Tris,0.1%Triton X-100,150mM氯化钾,2nM DHODH,1mM二氢乳清酸,0.1mM癸基泛醌,0.06mM DCIP和2%DMSO的缓冲液在pH 8.0和32摄氏度进行。将反应通过加入底物引发。通过在600nm处DCIP吸光度的降低动态监测酶活性。纯化的重组人DHODH酶购自Novus(目录号NBP1-98916)。其他化学品购自Sigma-Aldrich。使用BMG号角星读板分光光度计获得吸光度测量值。
- [6587] 体外测定2:DHODH酶测定-2
- [6588] 该酶测定将DHODH活性与染料2,6-二氯苯酚靛酚(DCIP)的漂白联系起来(Knecht和Loffler,1998;Miller等人,1968)。该测定在含有50mM Tris,0.1%Triton X-100,150mM氯化钾,2nM DHODH,1mM二氢乳清酸,0.1mM癸基泛醌,0.06mM DCIP和0.17%DMSO的缓冲液在pH 8.0在室温进行。化合物通过针转移或通过D300数字分配器加入,并通过加入底物反应引发。通过在600nm处DCIP吸光度的降低动态监测酶活性。纯化的重组人DHODH(全长,C-末端MYC/DDK-标记)酶购自Origene(目录号TP039034)。其他化学品,包括来氟米特和特立氟胺,购自Sigma-Aldrich。使用Molecular Devices Spectramax M5读板分光光度计获得吸光度测量值。
- [6589] 体外测定3:H460(肺癌)
- [6590] 阿尔玛蓝:
- [6591] 在96孔板中将4000个细胞/孔的NCI-H460细胞接种于90% RPMI 1640(Invitrogen,#22400-089)和10%胎牛血清(Invitrogen,#10099-141)和青霉素/链霉素。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。分析细胞活力,用每孔12 μ l的阿尔玛蓝在37 $^{\circ}$ C孵育细胞2小时。最后使用激发波长:544nm和发射波长:590nm分析板。
- [6592] CellTiter-Glo[®]:
- [6593] 在96孔板中将250个细胞/孔的NCI-H460细胞接种于90% RPMI 1640(Invitrogen,#22400-089)和10%胎牛血清(Invitrogen,#10099-141)和青霉素/链霉素。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定(Promega,#G7572)根据制造商的指示分析细胞活力。
- [6594] 体外测定4:THP-1增殖测定-1(AML)
- [6595] 于384孔板中将2000个细胞/孔的THP-1细胞接种于含有谷氨酰胺(Gibco,#11875-093)和10%胎牛血清(Biochrom,#S0615)的RPMI 1640中。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定(Promega,#G7570)根据制造商的

指示分析细胞活力。

[6596] 表3: 实施例在体外测定1-4中的IC₅₀值

[6597]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
1	1.00 E-8	2.0		7.85 E-9
2	2.18 E-7	30.0		8.76 E-8
3	2.30 E-7	33.0		8.92 E-8
4	5.90 E-6			
5	1.70 E-7			1.47 E-7
6	1.00 E-9			6.52 E-10
7	1.13 E-8	3.0	0.5	
8	4.50 E-9			4.38 E-9
9	1.60 E-8			4.99 E-9

[6598]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
10	1.70 E-8			3.59 E-8
11	5.80 E-9			5.96 E-9
12	6.50 E-7			
13	1.90 E-7			
14	1.20 E-8			1.36 E-8
15	2.70 E-9			8.36 E-10
16	5.10 E-9			3.00 E-9
17	3.10 E-7			
18	3.50 E-8			2.18 E-8
19	9.00 E-8			2.32 E-7
20	4.50 E-7			
21	8.50 E-7			
22	8.00 E-6			
23	6.00 E-6			
24		57.8	2.4	
25		1.5 E3	2.9	
26	9.00 E-9	11.0	1.2	
27	1.70 E-9	1.8	2.0	
28	9.25 E-8	2.0		
29	2.80 E-8	3.0		3.25 E-8
30	4.75 E-7	141.0		9.26 E-8
31	1.50 E-6			
32	3.00 E-5			
33	7.25 E-9			1.85 E-8
34	4.30 E-7			
35	3.90 E-8			
36	4.00 E-8			3.12 E-8
37	5.00 E-8			
38	8.50 E-8			
39	1.50 E-7			
40	1.70 E-7			
41	2.10 E-7			
42	4.60 E-7			
43	2.00 E-8			2.91 E-8
44	4.50 E-6			
45	3.00 E-5			

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
46	6.00 E-7			
47	1.60 E-6			
48	1.10 E-7			1.70 E-7
49	2.20 E-7			
50	3.50 E-9 3.40 E-9 5.50 E-9 4.50 E-9 5.50 E-9 < 5.00 E-9 3.30 E-9			5.01 E-9
51	1.40 E-6			
52	8.50 E-6			
53	2.90 E-7			
54	8.00 E-6			
55	5.43 E-8			1.15 E-7
56	1.78 E-8			3.15 E-8
57	2.20 E-7			
58	2.80 E-6			
59	6.80 E-6			
60	1.40 E-8			1.45 E-8
61	2.00 E-9			7.86 E-10
62	3.00 E-9			> 1.00 E-5
63	8.50 E-9			1.03 E-8
64	4.30 E-9			
65	1.50 E-8			2.59 E-8
66	9.00 E-8			2.92 E-7
67	1.20 E-7			
68	9.00 E-9			1.23 E-8
69	6.00 E-9			5.85 E-9
70	1.15 E-8	1.0 E5		1.04 E-8
71	6.33 E-9	2.0		6.04 E-9
72	4.85 E-7	235.0		
73	1.20 E-7			
74	1.10 E-8			2.40 E-8
75	4.30 E-8			1.81 E-8

[6599]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
76	9.50 E-9			1.62 E-8
77	1.70 E-7			
78	1.70 E-8			2.57 E-8
79	< 5.00 E-9 2.10 E-9 2.50 E-9			8.33 E-11 < 5.00 E-12
80	1.50 E-8			2.13 E-8
81	1.60 E-7			
82	9.00 E-7			
83	2.50 E-6			
84	9.60 E-8			3.96 E-8
85	7.50 E-8			8.55 E-7
86	3.50 E-8			2.03 E-8
87	2.00 E-7			
88	< 5.00 E-9 5.00 E-9			7.78 E-9
89	2.50 E-6			
90	3.00 E-7			
91	2.50 E-7			
92	1.80 E-6			
93	1.80 E-6			
94	2.40 E-6			
95	1.50 E-6			
96	3.00 E-5			
97	3.00 E-5			
98	3.80 E-6			
99	2.20 E-7			
100	6.50 E-6			
101	3.00 E-5			
102	8.50 E-7			
103	4.50 E-6			
104	3.10 E-6			
105	4.50 E-8			1.61 E-7
106	1.60 E-7			
107	1.80 E-7			
108	2.20 E-6			

[6600]

[6601]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
109	5.50 E-8			1.31 E-7
110	3.00 E-5			
111	5.00 E-7			
112	3.00 E-7			
113	1.50 E-6			
114	3.90 E-8			2.43 E-8
115	1.00 E-6			
116	3.30 E-9			
117	2.00 E-8			
118	2.50 E-9			
119	1.00 E-7			
120	2.50 E-8			6.21 E-7
121	5.00 E-8			
122	2.20 E-7			
123	8.00 E-7			
124	2.30 E-7			
125	8.00 E-8			> 1.00 E-5
126	6.50 E-8			2.66 E-7
127	3.00 E-7			
128	1.50 E-7			
129	7.00 E-7			
130	3.50 E-7			
131	1.80 E-7			
132	2.00 E-7			
133	7.50 E-8			
134	1.80 E-8			4.38 E-8
135	2.90 E-9			2.52 E-8
136	1.90 E-7			
137	5.00 E-7			
138	4.90 E-8			1.04 E-7
139		2.4 E3	2.4	
140	5.00 E-9	127.9	0.8	
141	4.47 E-8	111.5	75.0	
142	1.43 E-8	80.0	18.7	
143		175.4	5.3	
144	1.50 E-7	468.8	185.8	

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
145		2.0 E4	8.2	
146		2.5 E3	229.7	
147	5.00 E-8	30.1	6.0	
148	6.50 E-8	29.0		1.60 E-8
149	6.25 E-9	2.0		4.49 E-9
150	2.10 E-7	64.0		
151	1.20 E-8	3.0		2.35 E-9
152	< 5.00 E-9 3.20 E-9			4.66 E-9
153	2.00 E-8			1.12 E-8
154	1.70 E-8			7.88 E-9
155	6.05 E-9			3.52 E-9
156	9.50 E-9			6.49 E-9
157	< 5.00 E-9 2.70 E-9			2.73 E-10
158	6.85 E-9			1.19 E-9
159	1.80 E-7			
160	4.00 E-7			
161	3.60 E-8			
162	2.30 E-8			3.45 E-8
163	9.00 E-8			1.81 E-7
164	2.50 E-8			1.59 E-8
165	4.00 E-8			1.11 E-8
166	< 5.00 E-9 4.00 E-9			6.30 E-9
167	2.00 E-8			1.05 E-8
168	1.60 E-8			9.59 E-7
169	< 5.00 E-9 2.60 E-9			9.69 E-10
170	2.35 E-8			1.22 E-8
171	2.00 E-8			5.33 E-9
172	2.00 E-7			
173	1.60 E-7			
174	7.50 E-7			
175	1.60 E-8			1.28 E-8
176	1.50 E-7			

[6602]

[6603]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
177	9.00 E-8			8.84 E-7
178	4.10 E-8			3.98 E-8
179	3.00 E-8			6.73 E-9
180	1.20 E-8			1.38 E-8
181	3.15 E-7			8.02 E-7
182	7.00 E-7			1.20 E-6
183	7.00 E-8			9.24 E-8
184	3.00 E-8			3.64 E-8
185	4.50 E-8			5.65 E-8
186	5.30 E-9			5.21 E-9
187	7.00 E-9			1.65 E-8
188	9.00 E-9			7.40 E-8
189	4.00 E-8			8.75 E-8
190	6.00 E-8			2.79 E-8
191	7.50 E-8			2.63 E-7
192	1.60 E-8			5.48 E-9
193	6.00 E-8			8.77 E-8
194	3.20 E-8			3.72 E-8
195	1.90 E-7			9.37 E-8
196	2.10 E-7			
197	7.00 E-9			6.04 E-9
198	2.30 E-7			
199	6.00 E-7			
200	4.50 E-7			
201	3.20 E-8			3.41 E-8
202	2.50 E-7			
203	1.00 E-6			
204	1.00 E-7			2.25 E-7
205	1.70 E-7			
206	1.00 E-7			2.05 E-7
207	6.00 E-8			3.19 E-7
208	5.60 E-7			
209	2.50 E-8			3.42 E-8
210	4.60 E-8			4.22 E-8
211	7.50 E-8			6.62 E-8
212	1.10 E-8			4.62 E-9

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
213	1.95 E-8			3.03 E-8
214	3.50 E-7			
215	6.10 E-8			9.37 E-8
216	1.75 E-6	1.2 E3		
217	1.70 E-8	5.0		7.23 E-9
218	3.55 E-7	748.0		
219	1.41 E-7	6.0		1.42 E-8
220	5.00 E-8	26.0		2.87 E-8
221	4.78 E-7	29.0		
222	1.20 E-7	55.0		
223	4.50 E-6	3.8 E3		
224	2.30 E-8	1.0		
225	1.35 E-6	561.0		
226	1.80 E-8			2.11 E-8
227	1.00 E-8			1.46 E-8
228	3.00 E-9			5.48 E-9
229	2.30 E-8			2.54 E-8
230	3.00 E-8			4.65 E-8
231	3.00 E-9			1.51 E-9
232	2.90 E-9			4.13 E-9
233	3.20 E-9			2.33 E-9
234	1.50 E-8			1.36 E-8
235	5.00 E-9			4.74 E-9
236	4.10 E-9			1.60 E-9
237	7.50 E-9			8.47 E-9
238	9.00 E-8			3.90 E-7
239	2.50 E-8			3.97 E-8
240	2.30 E-8			2.19 E-8
241	2.50 E-7			
242	9.00 E-9			5.24 E-9
243	1.80 E-8			1.13 E-8
244	3.00 E-7			
245	5.80 E-8			6.47 E-8
246	1.00 E-7			
247	3.08 E-8			2.66 E-8
248	1.50 E-8			3.19 E-8

[6604]

[6605]

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
249	2.00 E-7			
250	1.60 E-7			
251	3.00 E-5			
252	1.50 E-7			
253	1.30 E-6			
254	2.00 E-7			1.11 E-6
255	6.00 E-8			4.14 E-7
256	3.00 E-5			
257	1.60 E-8			2.22 E-8
258	2.50 E-7			
259	1.00 E-7			
260	1.00 E-6			
261	5.17 E-7	285.0		
262	1.83 E-8	5.0		7.55 E-9
263	1.27 E-8	5.0		3.28 E-9
264	7.00 E-6			
265	1.83 E-8			2.38 E-8
266	4.00 E-7			
267	1.80 E-8			2.67 E-8
268	2.50 E-8			4.18 E-8
269	3.00 E-8			4.12 E-8
270	2.50 E-8			3.79 E-8
271	1.40 E-7			
272	3.00 E-5			
273	1.50 E-7			
274	1.00 E-6			
275	8.00 E-8			1.33 E-7
276	1.60 E-8			2.75 E-8
277	8.00 E-6			
278	9.50 E-8			
279	1.10 E-6			
280	1.60 E-8			8.59 E-9
281	2.40 E-7			
282	4.00 E-8			
283	5.00 E-7			
284	1.30 E-7			

实施例 编号	体外测定1: DHODH酶测定 1	体外测定2: DHODH酶测定 2	体外测定3: H460 (肺癌)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML)
	IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	IC ₅₀ [mol/l]
285	8.00 E-6			
286	7.00 E-7			
287	2.00 E-7			
288	2.80 E-7			
[6606] 289	1.80 E-7			
290	3.40 E-9			7,35 E-9
291	1.50 E-8			6,09 E-7
292	4.50 E-6			
293	1,40 E-6			
294	1,00 E-6			
295	1,00 E-6			
296	7,00 E-8			
297	6.80 E-7			
298	1.60 E-6			

[6607] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,如体外测定1所述,其抑制DHODH, IC₅₀ ≤ 50nM。

[6608] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,如体外测定1所述,其抑制DHODH, IC₅₀ ≤ 15nM。

[6609] 体外测定5: THP-1增殖测定-2

[6610] 肿瘤和正常细胞在它们各自的培养基(ATCC推荐的培养基)中培养。在测定的第1天,通过胰蛋白酶消化将粘附的细胞从培养容器中分离。将悬浮细胞以300×g离心并重新悬浮于新鲜培养基中。在白色384孔板(Perkin Elmer)的内孔中以300-1000各细胞/30μL/孔的密度接种细胞。每个板的外孔用60μLPBS/孔填充以减少蒸发。一个板用于处理细胞,第二个板是起始板。将所有板在37℃, 5%CO₂下孵育24小时。在第2天,将30μL/孔的CellTiter Glow (CTG, Promega) 加入到起始板中,将板在室温下在实验室平板振荡器上振荡10分钟,然后在Infinite M200 Pro MTP读数器(Tecan, 发光, 0.1s)中读取该板。使用HP D300数字分配器将来自10mM储备溶液(在DMSO中)的化合物以10倍稀释(从1E⁻⁶M至1E⁻¹²M)一式三份加入处理板中(分配器以纳升体积向孔中添加物质,因此任何添加至此装置的体积不计入孔中的最终体积)。对于尿苷的挽救/特异性实验,用HP D300数字分配器加入100μM尿苷/孔(用DMSO中的10mM储备溶液稀释;Sigma-Aldrich)。将处理板在37℃, 5%二氧化碳下再孵育72小时,在测定的第5天,将30μL/孔的CellTiter Glow (CTG, Promega) 加入处理板中,在实验室平板振荡器上在室温下振荡板10min。然后在Infinite M200 Pro MTP读数器(Tecan, 发光, 0.1s)中读取板。

[6611] 体外测定6: SUDHL-10增殖测定(淋巴瘤)

[6612] 于384孔板中将2000个细胞/孔的SUDHL-10细胞接种于含有谷氨酰胺(Gibco, #11875-093)和10%胎牛血清(Biochrom, #S0615)的RPMI 1640中。次日,将细胞用不同浓度

的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo®发光细胞活力测定 (Promega, #G7570) 根据制造商的指示分析细胞活力。

[6613] 表4: 实施例在体外测定6中的IC₅₀值

实施例编号	体外测定6: SUDHL10 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
30	9.53 E-9
181	8.71 E-8
220	1.75 E-9

[6615] 体外测定7:xCelligence增殖测定 (HCT116 (结肠直肠癌), A498 (肾癌), Panc1 (胰腺癌) 细胞系)

[6616] 阻抗测量为无量纲参数, 称为细胞指数 (CI), 其是由细胞培养孔底部细胞数增加引起的测量的电阻抗的相对变化得出的。

[6617] 为了测定CI, 将2000个细胞/孔接种到96孔E-板中。将细胞置于实时细胞分析仪 (RTCA) 站 (ACEA Biosciences) 中并孵育24小时。随后, 以所示浓度添加化合物, 并在实时细胞分析仪 (RTCA) 站中替换细胞并分析直至细胞达到融合。每60分钟测量一次阻抗。细胞指数由xCelligence软件确定, 并随着时间的推移呈现为CI。

[6618] 体外测定8:U-87MG增殖测定 (成胶质细胞瘤)

[6619] 将U-87MG细胞在96孔微量滴定板 (d-1) 中接种于MEM Earle的培养基+10%FCS中, 具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色 (2h) 在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光 (激发530nm; 发射590nm)。C0定义为在没有处理 (0.1%DMSO) 的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[6620] 表5: 实施例在体外测定8中的IC₅₀值

实施例编号	体外测定8: U-87 MG IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
30	2.2 E-6

[6622] 体外测定9:CoLo 205增殖测定 (结肠直肠癌)

[6623] 将COLO 205细胞铺板于RPMI1640培养基中, 在96孔微量滴定板 (d-1) 中含有稳定的谷氨酰胺+10%FCS+10mM HEPES+1mM Natriumpyruvat+1x非必需氨基酸, 4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色 (2h) 在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光 (激发530nm; 发射590nm)。C0定义为在没有处理 (0.1%DMSO) 的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[6624] 体外测定10:MKN-45增殖测定 (胃癌)

[6625] 将MKN-45细胞铺板于RPMI1640培养基中, 在96孔微量滴定板 (d-1) 中含有稳定的谷氨酰胺+20%FCS, 4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色 (2h) 在d0

和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1% DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[6626] 体外测定11:MIA PaCa2增殖测定(胰腺癌)

[6627] 将MIA PaCa 2细胞在96孔微量滴定板(d-1)中铺板于DMEM/HAMS F12培养基+10% FCS+2.5%马血清中,具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色(2h)在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1%DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[6628] 体外测定12:DU 145增殖测定(前列腺癌)

[6629] 将DU145细胞在96孔微量滴定板(d-1)中铺板于DMEM/HAMS F12培养基+10%FCS中,具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色(2h)在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1%DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0处测量的信号。

[6630] 表6:实施例在体外测定12的IC₅₀值

实施例 编号	体外测定12: DU 145 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
30	3.5 E-7

[6632] 测定13:MOLM 13分化测定(AML)

[6633] 将MOLM 13细胞以每孔20000个细胞接种于RPMI 1640中,其含有谷氨酰胺(Gibco,#11875-093)和10%胎牛血清(Biochrom,#S0615),并用不同浓度的测试化合物孵育96h。在室温下用人TruStain FcX(Biolegend,#422302)或BD Human Fc Block(#564220)处理10分钟后,用2μg/ml APC抗小鼠/人CD11b抗体(Biolegend,目录号101212)在4℃下孵育细胞30分钟。通过荧光激活细胞分选术(FACS)(BD FACS Canto,BD Biosciences)分析细胞。

[6634] 测定14:癌细胞增殖板

[6635] 根据制造商的指示使用CellTiter-Blue[®]细胞活力测定(#G8081,Promega)。简言之,从指数期培养物中收获细胞,计数并接种于96孔平底微量滴定板中,细胞密度为4,000-60,000个细胞/孔,这取决于细胞系的生长速率。在24小时恢复期以使细胞恢复指数生长后,加入10μl培养基培养基(四个对照孔/板)或具有测试化合物的培养基。将化合物以10个浓度一式两份地以半对数增量施用至30μM并继续处理三天。在细胞处理三天后,加入20μl/孔的CellTiter-Blue试剂。在高达四小时的孵育期后,通过使用Enspire多模式读数器(激发λ=531nm,发射λ=615nm)测量荧光(FU)。

[6636] 对于计算,使用一式两份/一式四份(未处理的对照)数据的平均值。

[0001]	序列表	
[0002]	<110> Bayer Aktiengesellschaft	
[0003]	Bayer Pharma Aktiengesellschaft	
[0004]	President and Fellows of Harvard College	
[0005]	The General Hospital Corporation	
[0006]	The Broad Institute Inc.	
[0007]	<120> 4,5-环状1,2,4-三唑酮	
[0008]	<130> BHC163018	
[0009]	<160> 2	
[0010]	<170> BiSSAP 1.3.6	
[0011]	<210> 1	
[0012]	<211> 6129	
[0013]	<212> DNA	
[0014]	<213> pACYC_pe1B_POR	
[0015]	<400> 1	
[0016]	ggccgcgca aagccgtttt tccatagcct cgcceccct gacaagcatc acgaaatctg	60
[0017]	acgtcaaat cagtgggtgc gaaaccgac aggactataa agataccagg cgtttcccc	120
[0018]	tggcgctcc ctctgtcgt ctctgttcc tgcctttcgg tttaccggtg tcattccgct	180
[0019]	gttatggccg cgtttgtctc attccacgcc tgacactcag ttccgggtag gcagttcgtc	240
[0020]	ccaagctgga ctgtatgac gaacccccg ttcagtccga ccgctgcgcc ttatccggtg	300
[0021]	actatcgtct tgagtccaac ccgaaagac atgcaaaagc accactggca gcagccactg	360
[0022]	gtaattgatt tagaggagt agtcttgaag tcatgcgcc gtttaaggta aactgaaagg	420
[0023]	acaagttttg gtgactgcgc tctccaagc cagttacctc gtttcaaaga gttggtagct	480
[0024]	cagagaacct tcgaaaacc gccctgcaag gcggttttt cgttttcaga gcaagagatt	540
[0025]	acgcgcagac caaacgac tcaagaagat catcttatta atcagataaa atatttctag	600
[0026]	atttcagtgc aatttatctc ttcaaatgta gcacctgaag tcagcccat acgatataag	660
[0027]	ttgtaattct catgttagtc atgccccgc cccaccgaa ggagctgact gggttgaagg	720
[0028]	ctctcaagg catcggtcga gatcccgtg cctaatgagt gagctaact acattaattg	780
[0029]	cgttgcgtc actgccgct ttccagtcg gaaacctgc gtgccagctg cattaatgaa	840
[0030]	tcggccaacg cgcggggaga ggcggttgc gtattggcg ccagggtgt ttttctttc	900
[0031]	accagtgaga cgggcaacag ctgattgcc ttcaccgct ggccctgaga gagttgcagc	960
[0032]	aagcgtcca cgctggttg cccagcagg cgaaaatcct gtttgatgtt ggttaacggc	1020
[0033]	gggataaac atgagctgc ttcggtatcg tcgtatcca ctaccgagat gtccgcacca	1080
[0034]	acgcgcagcc cggactcgtt aatggcgcg attgcgcca gcgccatctg atcgttgga	1140
[0035]	accagcatcg cagtgggaa gatgcctca ttcagcattt gcatggtttg ttgaaaaccg	1200
[0036]	gacatggcac tccagtcgcc ttccgttcc gctatcgct gaatttgatt gcgagtgaga	1260
[0037]	tatttatgcc agccagccag acgcagacgc gccgagacag aacttaattg gcccgctaac	1320
[0038]	agcgcgattt gctggtgacc caatgcgacc agatgtcca cgcccagtc cgtaccgtct	1380
[0039]	tcatgggaga aaataaact gttgatgggt gtctggtcag agacatcaag aaataacgcc	1440
[0040]	ggaacattag tgcaggcagc ttccacagca atggcatcct ggtcatccag cggatagtta	1500
[0041]	atgatcagcc cactgacgcg ttgcgcgaga agattgtgca ccgccgttt acaggcttcg	1560

[0042]	acgccgcttc gttctacat cgacaccacc acgctggcac ccagttgatc ggcgcgagat	1620
[0043]	ttaatcgccg cgacaatttg cgacggcgcg tgcagggcca gactggaggt ggcaacgcca	1680
[0044]	atcagcaacg actgtttgcc cgccagttgt tgtgccacgc ggttggaat gtaattcagc	1740
[0045]	tccgccatcg ccgcttccac tttttcccgc gttttcgcag aaacgtggct ggcctggttc	1800
[0046]	accacgcggg aaacggtctg ataagagaca ccggcatact ctgcgacatc gtataacgtt	1860
[0047]	actggtttca cattcaccac cctgaattga ctctcttccg ggcgctatca tgccataccg	1920
[0048]	cgaaaggttt tgcaccatc gatggtgtcc tggcacgaca ggtttcccga ctggaaagcg	1980
[0049]	ggcagtgagc gcaacgcaat taatgtaagt tagctcactc attaggcacc ccaggcttta	2040
[0050]	cactttatgc ttccggctcg tataatgtgt ggaattgtga gcgataaca atttcacaca	2100
[0051]	ggaaacagga tcgatccatc gatgagctta ctccccatcc ccctgttgac aattaatcat	2160
[0052]	cggctcgat aatgtgtgga attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacaggatca	2220
[0053]	gcttactccc catccccctg ttgacaatta atcatcgct cgtataatgt gtggaattgt	2280
[0054]	gagcggataa caatttcaca caggaaacag gatccatcga tgcttaggag gtcatatgaa	2340
[0055]	atacctgctg ccgaccgctg ctgctggtct gctgctcctc gctgcccagc cggcgatggc	2400
[0056]	catggatatac ggaattaatt cggatccgat gggagactcc cacgtggaca ccagctccac	2460
[0057]	cgtgtccgag gcggtggccg aagaagtatc tcttttcagc atgacggaca tgattctggt	2520
[0058]	ttcgtcctc gtgggtctcc taacctactg gttcctctt agaaagaaaa aagaagaagt	2580
[0059]	ccccgagttc accaaaatc agacattgac ctctctgtc agagagagca gctttgtgga	2640
[0060]	aaagatgaag aaaacgggga ggaacatcat cgtgttctac ggctcccaga cggggactgc	2700
[0061]	agaggagttt gccaacgcc tgtccaagga cgcccaccgc tacgggatgc gaggcattgc	2760
[0062]	agcggacct gaggagtatg acctggccga cctgagcagc ctgccagaga tcgacaacgc	2820
[0063]	cctggtggtt ttctgcatgg ccacctacgg tgaggagac cccaccgaca atgcccagga	2880
[0064]	cttctacgac tggctcgagg agacagacgt ggatctctct ggggtcaagt tcgcggtgtt	2940
[0065]	tggtcttggg aacaagacct acgagcactt caatgccatg ggcaagtacg tggacaagcg	3000
[0066]	gctggagcag ctcgccgcc agcgcattt tgagctgggg ttgggcgacg acgatgggaa	3060
[0067]	cttggaggag gacttcatca cctggcgaga gcagttctgg ccggccgtgt gtgaacactt	3120
[0068]	tggggtggaa gccactggcg aggagtccag cattcggcag tacgagcttg tggccacac	3180
[0069]	cgacatagat gcggccaagg tgtacatggg ggagatgggc cggctgaaga gctacgagaa	3240
[0070]	ccagaagccc ccctttgatg ccaagaatcc gttcttggt gcagtcacca ccaaccgaa	3300
[0071]	gctgaaccag ggaaccgagc gccacctcat gcacctgaa ttggacatct cggactcca	3360
[0072]	aatcaggtat gaatctgggg accacgtggc tgtgtacca gccaacgact ctgctctctg	3420
[0073]	caaccagctg ggcaaaatcc tgggtgccga cctggacgtc gtcattgtcc tgaacaacct	3480
[0074]	ggatgaggag tccaacaaga agcaccatt cccgtgcct acgtcctacc gcacggccct	3540
[0075]	cactactac ctggacatca ccaaccgcc gcgtaccaac gtgctgtacg agctggcgca	3600
[0076]	gtacgctcg gagcctcgg agcaggagct gctgcgcaag atggcctcct cctccggcga	3660
[0077]	gggcaaggag ctgtacctga gctgggtggg ggaggcccgg aggcacatcc tggccatcct	3720
[0078]	gcaggactgc ccgtccctgc ggcccccat cgaccactg tgtgagctgc tgccgcgct	3780
[0079]	gcaggcccgc tactactcca tcgctcctc ctccaagtc caccccaact ctgtgcacat	3840
[0080]	ctgtgcggtg gttgtggagt acgagaccaa ggccggccgc atcaacaagg gcgtggccac	3900
[0081]	caactggctg cgggccaagg agcctgccgg ggagaacggc ggccgtgctc tggtgccat	3960
[0082]	gttcgtgctc aagtcccagt tccgctgcc cttcaaggcc accacgctg tcatcatggt	4020
[0083]	gggccccggc accggggtgg cacccttcat aggcttcat caggagcggg cctggctgctg	4080

[0084] acagcagggc aaggaggtgg gggagacgct gctgtactac ggctgccgcc gctcagatga 4140
[0085] ggactacctg taccgggagg agctggcgca gttccacagg gacggtgcgc tcaccagct 4200
[0086] caacgtggcc ttctcccggg agcagtccca caaggtctac gtccagcacc tgctaaagca 4260
[0087] agaccgagag cacctgtgga agttgatcga aggcggtgcc cacatctacg tctgtgggga 4320
[0088] tgcacggaac atggccaggg atgtgcagaa caccttctac gacatcgtgg ctgagctcgg 4380
[0089] ggccatggag cacgcgcagg cggtaggacta catcaagaaa ctgatgacca agggccgcta 4440
[0090] ctccctggac gtgtggagct aggtcgacaa gcttgccgcc gactcagatg ctggtaaaga 4500
[0091] aaccgtgct gcgaaattg aacgccagca catggactcg tctactagcg cagcttaatt 4560
[0092] aacctaggct gctgccaccg ctgagcaata actagcataa ccccttgggg cctctaaacg 4620
[0093] ggtcttgagg ggttttttgc tgaacctca ggcatttgag aagcacacgg tcacactgct 4680
[0094] tccgtagtc aataaacggg taaaccagca atagacataa gcggtattt aacgacctg 4740
[0095] ccctgaaccg acgaccgggt cgaatttgc ttcgaattc tgccattcat ccgcttatta 4800
[0096] tcacttattc aggcgtagca accaggcgtt taagggcacc aataactgcc ttaaaaaaat 4860
[0097] tacgccccgc cctgccactc atcgcagtac tgttgtaatt cattaagcat tctgccgaca 4920
[0098] tggaagccat cacaacggc atgatgaacc tgaatcgcca gcggcatcag caccttgcg 4980
[0099] ccttgctat aatatttgc catagtgaac acgggggcca agaagttgc catattggcc 5040
[0100] acgtttaaact caaaactggt gaaactcacc cagggttgg ctgagacgaa aaacatattc 5100
[0101] tcaataaacc ctttagggaa ataggccagg tttcaccgt aacacgccac atcttgcaa 5160
[0102] tataatgtga gaaactgccg gaaatcgtc tggtattcac tccagagcga tgaaaacgtt 5220
[0103] tcagtttgc catgaaaaac ggtgtaacaa ggtgtaacac tatcccatat caccagctca 5280
[0104] ccgtcttca ttgccatac gaactccgga tgagcattca tcaggcgggc aagaatgtga 5340
[0105] ataaaggccg gataaaactt gtgcttattt ttctttacgg tctttaaaaa ggccgtaata 5400
[0106] tccagctgaa cggctctggt ataggtacat tgagcaactg actgaaatgc ctcaaaatgt 5460
[0107] tctttacgat gccattggga tatatcaacg gtggtatata cagtgattt tttctccatt 5520
[0108] ttagcttct tagctcctga aaatctgat aactcaaaaa atacgcccgg tagtgatctt 5580
[0109] atttcattat ggtgaaagt ggaacctctt acgtgccgat caacgtctca ttttcgcaa 5640
[0110] aagttggccc agggcttccc ggtatcaaca gggacaccag gatttattta ttctgcaag 5700
[0111] tgatcttccg tcacaggtat ttattcggcg caaagtgcgt cgggtgatgc tgccaactta 5760
[0112] ctgatttagt gtatgatggt gtttttgagg tgctccagtg gcttctgitt ctatcagctg 5820
[0113] tcctcctgt tcagctactg acggggtggt gcgtaacggc aaaagcaccg ccggacatca 5880
[0114] gcgctagcgg agtgtatact ggcttactat gttggcactg atgagggtgt cagtgaagt 5940
[0115] cttcatgtgg caggagaaaa aaggctgcac cgggtcgtca gcagaatatg tgatacagga 6000
[0116] tatattccgc ttctcctc actgactcgc tacgctcggc cgttcgactg cggcgagcgg 6060
[0117] aatggctta cgaacggggc ggagatttcc tggaagatgc caggaagata cttaacaggg 6120
[0118] aagtgagag 6129
[0119] <210> 2
[0120] <211> 6540
[0121] <212> DNA
[0122] <213> pETDuet_delta3_CYP2C19
[0123] <400> 2
[0124] ttgaagcatt tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat gtatttagaa 60
[0125] aaataaacia ataggtcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt 120

[0126]	cagaccccg	agaaaagatc	aaaggatctt	cttgagatcc	ttttttctg	cgcgtaatct	180
[0127]	gctgcttgca	aacaaaaaaa	ccaccgctac	cagcgggtgt	ttgtttgccg	gatcaagagc	240
[0128]	taccaactct	ttttccgaag	gtaactggct	tcagcagagc	gcagatacca	aatactgtcc	300
[0129]	ttctagtgt	gccgtagtta	ggccaccact	tcaagaactc	tgtagcaccg	cctacatacc	360
[0130]	tcgctctgct	aatcctgtta	ccagtggtcg	ctgccagtgg	cgataagtcg	tgtcttaccg	420
[0131]	ggttgactc	aagacgatag	ttaccggata	aggcgcagcg	gtcgggctga	acggggggtt	480
[0132]	cgtgcacaca	gcccagcttg	gagcgaacga	cctacaccga	actgagatac	ctacagcgtg	540
[0133]	agctatgaga	aagcggccag	cttcccgaag	ggagaaagc	ggacaggtat	ccggtaaagc	600
[0134]	gcagggtcgg	aacaggagag	cgcacgaggg	agcttccagg	gggaaacgcc	tggtatcttt	660
[0135]	atagtcctgt	cgggtttcgc	cacctctgac	ttgagcgtcg	atTTTTgtga	tgctcgtcag	720
[0136]	ggggcgggag	cctatggaaa	aacgccagca	acgcgccctt	tttacggttc	ctggcctttt	780
[0137]	gctggccttt	tgctcacatg	ttctttcctg	cgttatcccc	tgattctgtg	gataaccgta	840
[0138]	ttaccgctt	tgagtgagct	gataccgctc	gccgcagccg	aacgaccgag	cgcagcaggt	900
[0139]	cagtgagcga	ggaagcggaa	gagcgcctga	tgcggtattt	tctccttacg	catctgtgcg	960
[0140]	gtatttcaca	ccgcaatggt	gcaactcag	tacaatctgc	tctgatgccg	catagttaag	1020
[0141]	ccagtataca	ctccgctatc	gctacgtgac	tggtctatgg	ctgcgccccg	acaccgccca	1080
[0142]	acaccgctg	acgcgccctg	acgggcttgt	ctgctcccgg	catccgctta	cagacaagct	1140
[0143]	gtgaccgtct	ccgggagctg	catgtgtcag	aggttttcac	cgctatcacc	gaaacgcgcg	1200
[0144]	aggcagctgc	ggtaaagctc	atcagcgtgg	tcgtgaagcg	attcacagat	gtctgcctgt	1260
[0145]	tcateccgct	ccagctcggt	gagtttctcc	agaagcgtta	atgtctggct	tctgataaag	1320
[0146]	cgggccatgt	taaggcgggt	tttttctgt	ttggctactg	atgcctccgt	gtaaggggga	1380
[0147]	tttctgttca	tgggggtaat	gataccgatg	aaacgagaga	ggatgctcac	gatacgggtt	1440
[0148]	actgatgatg	aacatgcccg	gttactggaa	cgttgtgagg	gtaaacaact	ggcggtatgg	1500
[0149]	atgcggcggg	accagagaaa	aatcactcag	ggtcaatgcc	agcgcttcgt	taatacagat	1560
[0150]	gtaggtgttc	cacagggtag	ccagcagcat	cctgcgatgc	agatccggaa	cataatggtg	1620
[0151]	cagggcctg	acttccgctg	ttccagactt	tacgaaacac	ggaaaccgaa	gaccattcat	1680
[0152]	gttgtgtctc	aggtcgcaga	cgttttgcag	cagcagtcgc	ttcacgttcg	ctcgcgtatc	1740
[0153]	ggtgattcat	tctgctaacc	agtaaggcaa	ccccgccagc	ctagccgggt	cctcaacgac	1800
[0154]	aggagcacga	tcatgetagt	catgccccgc	gcccaccgga	aggagctgac	tggttgaag	1860
[0155]	gctctcaagg	gcatcggtcg	agatcccggg	gcctaatgag	tgagctaact	tacattaatt	1920
[0156]	gcgttgctg	cactgcccgc	ttccagctcg	ggaaacctgt	cgtgccagct	gcattaatga	1980
[0157]	atcgccaac	gcgcggggag	aggcggtttg	cgtattgggc	gccagggtgg	tttttctttt	2040
[0158]	caccagtgag	acgggcaaca	gctgattgcc	cttaccgcc	tgcccctgag	agagttgcag	2100
[0159]	caagcggtec	acgctggttt	gccccagcag	gcgaaaatcc	tgtttgatgg	tggttaacgg	2160
[0160]	cgggatataa	catgagctgt	cttcggtatc	gtcgtatccc	actaccgaga	tgtccgcacc	2220
[0161]	aacgcgcagc	ccgactcgg	taatggcgcg	cattgcgccc	agcgccatct	gatcgttggc	2280
[0162]	aaccagcatc	gcagtgggaa	cgatgcctc	attcagcatt	tgcatggttt	gttgaaaacc	2340
[0163]	ggacatggca	ctccagtcgc	cttcccgttc	cgctatcggc	tgaatttgat	tgcgagttag	2400
[0164]	atatttatgc	cagccagcca	gacgcagacg	cgccgagaca	gaacttaatg	ggcccgctaa	2460
[0165]	cagcgcgatt	tgctggtgac	ccaatgcgac	cagatgctcc	acgcccagtc	gcgtaccgtc	2520
[0166]	ttcatgggag	aaaataatac	tgttgatggg	tgtctggtca	gagacatcaa	gaaataacgc	2580
[0167]	cggaaacatta	gtgcaggcag	cttccacagc	aatggcatcc	tggtcatcca	gcggatagtt	2640

[0168]	aatgatcagc ccaactgacgc gttgcgcgag aagattgtgc accgccgctt tacaggcttc	2700
[0169]	gacgccgctt cgtttctacca tcgacaccac cacgctggca cccagttgat cggcgcgaga	2760
[0170]	tttaatcgcc gcgacaatth gcgacggcgc gtgcagggcc agactggagg tggcaacgcc	2820
[0171]	aatcagcaac gactgtttgc ccgccagttg ttgtgccacg cggttgggaa tgtaattcag	2880
[0172]	ctccgccatc gccgcttcca ctttttcccg cgttttgcga gaaacgtggc tggccttggt	2940
[0173]	caccacgcgg gaaacggtct gataagagac accggcatac tctgcgacat cgtataacgt	3000
[0174]	tactggtttc acattcacca ccctgaattg actctcttcc gggcgctatc atgccatacc	3060
[0175]	gcgaaagggt ttgcaccatt cgatgggtgc ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc	3120
[0176]	ggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtaag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt	3180
[0177]	acactttatg cttccgctc gtataatgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac	3240
[0178]	aggaacagc atcgatccat cgatgagctt actccccatc cccctgttga caattaatca	3300
[0179]	tcggctcgta taatgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacaggatc	3360
[0180]	agcttactcc ccatccccct gttgacaatt aatcatcgcc tcgtataatg tgtggaattg	3420
[0181]	tgagcggata acaattcac acaggaaca ggatccatcg atgcttagga ggtcatatgg	3480
[0182]	ctcgacaatc ttctggacga ggaaaactcc ctctggccc cactcctctc ccagtgattg	3540
[0183]	gaaatatcct acagatagat attaaggatg tcagcaaatc cttaaccaat ctctcaaaaa	3600
[0184]	tctatggccc tgtgttcaact ctgtatthtgc ccttggaacg catggtggtg ctgcatggat	3660
[0185]	atgaagtggg gaaggaagcc ctgattgatc ttggagagga gttttctgga agaggccatt	3720
[0186]	tcccactggc tgaagagct aacagaggat ttggaatcgt tttcagcaat ggaaagagat	3780
[0187]	ggaaggagat ccggcgtttc tcctcatga cgctgcggaa ttttgggatg gggaagagga	3840
[0188]	gcattgagga ccgtgttcaa gaggaagccc gctgccttgt ggaggagtg agaaaaacca	3900
[0189]	aggcttcacc ctgtgatccc actttcatcc tgggctgtgc tccttgaat gtgatctgct	3960
[0190]	ccattattht ccagaaacgt ttcgattata aagatcagca atthcttaac ttgatggaaa	4020
[0191]	aattgaatga aaacatcagg attgtaagca cccctggat ccagatatgc aataattht	4080
[0192]	ccactatcat tgattatthc ccgggaaccc ataacaaat acttaaaaac cttgctthta	4140
[0193]	tggaagtga tathttggag aaagtaaaag aacaccaaga atcgatggac atcaacaacc	4200
[0194]	ctcgggactt tathgattgc thctgatca aatggagaa ggaaaagcaa aaccaacagt	4260
[0195]	ctgaattcac tathgaaaac ttggtaatca ctgcagctga cttacttggg gctgggacag	4320
[0196]	agacaacaag cacaacctg agatatgctc tccttctcct gctgaagcac ccagaggtca	4380
[0197]	cagctaaagt ccaggaagag attgaacgtg tcattggcag aaaccggagc ccttgcctgc	4440
[0198]	aggacagggg ccacatgccc tacacagatg ctgtggtgca cgaggtccag agatacatcg	4500
[0199]	acctcatccc caccagcctg ccccatgcag tgacctgta cgttaaatc agaaactacc	4560
[0200]	tcattcccaa gggcacaacc atattaactt ccctcactt tctgctacat gacaacaag	4620
[0201]	aathcccaa cccagagatg thtgacctc gtcacttht ggatgaaggt ggaaathta	4680
[0202]	agaaaagtaa ctacttcatg cthtctcag caggaaaacg gathttgtgt ggagagggc	4740
[0203]	tggccgcat ggagctgtht thattctga cthtatht acagaactt aacctgaaat	4800
[0204]	ctctgattga ccaaaggac cthgacaaa ctctgttgt caatggatt gcttctgtc	4860
[0205]	cgcccttcta tcagctgtgc thcattctg tctgactga gtctggtaaa gaaaccgctg	4920
[0206]	ctgcgaaatt tgaacgccag cacatggact cgtctactag cgcagctta ttaacctagg	4980
[0207]	ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aaccttgg gcctctaaa cgggtcttga	5040
[0208]	gggtthttht gctgaaagga ggaactatat ccgattggc gaatgggagc cgccctgtag	5100
[0209]	cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttggcag	5160

[0210] cgcctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt ctgcccacgt tcgccggctt 5220
[0211] tccccgtaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca 5280
[0212] cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt agtgggcat cgcctgata 5340
[0213] gacggttttt cgcccttga cgttgagtc cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca 5400
[0214] aactggaaca aactcaacc ctatctcggc ctattctttt gatttataag ggattttgcc 5460
[0215] gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa 5520
[0216] caaaatatta acgtttacaa tttctggcgg cacgatggca tgagattatc aaaaaggatc 5580
[0217] ttcacctaga tccttttaa ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag 5640
[0218] taaacttggc ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt 5700
[0219] ctatttcggt catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag 5760
[0220] ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca 5820
[0221] gatttatcag caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcttgcaact 5880
[0222] ttatccgctt ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca 5940
[0223] gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg 6000
[0224] tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc 6060
[0225] atgttggtca aaaaagcggc tagctcctc ggtcctccga tcgttgctcag aagtaagttg 6120
[0226] gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca gactgcata attctcttac tgtcatgcca 6180
[0227] tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt 6240
[0228] atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc 6300
[0229] agaactttaa aagtgtcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc 6360
[0230] ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca 6420
[0231] tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa 6480
[0232] aaggaataa gggcgacacg gaaatgtga atactcatac tcttcctttt tcaatcatga 6540