[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D471/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02823021.3

[43] 公开日 2005 年 2 月 9 日

[11] 公开号 CN 1578781A

[22] 申请日 2002.9.23 [21] 申请号 02823021.3
[30] 优先权
[32] 2001. 9.26 [33] US [31] 60/324,511
[86] 国际申请 PCT/US2002/030176 2002.9.23
[87] 国际公布 WO2003/027112 英 2003.4.3
[85] 进入国家阶段日期 2004.5.19
[71] 申请人 拜尔药品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 Y·王 D·E·冈 Q·刘
S·X·梁 W·H·布洛克
D·刘 S·R·马努森 T·李
E·S·穆尔 J·E·伍德
N·齐

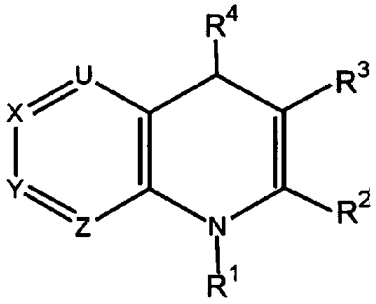
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德

权利要求书 60 页 说明书 286 页

[54] 发明名称 用作抗糖尿病药物的 1,8 - 萘啶衍生物

[57] 摘要

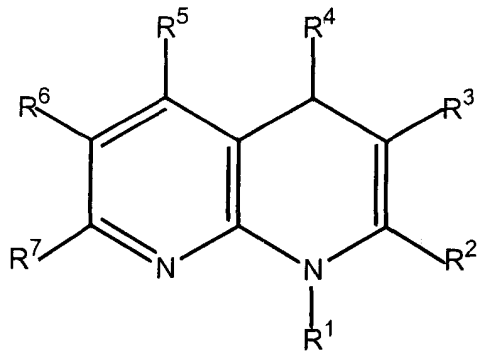
本发明主要涉及下式(I)萘啶衍生物，其中 U、X、Y 和 Z 之一为氮，其它为 C - R，其中 R 为氢或取代基。 更具体地讲，本发明涉及 1，8 - 萘啶衍生物以及包含所述衍生物的药用组合物。 本发明方法包括给予本发明萘啶衍生物，目的在于治疗糖尿病和相关疾病。



(I)

ISSN1008-4274

1. 一种下式(I)化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中

R^1选自1-8个碳原子的烷基、2-8个碳原子的烯基、2-8个碳原子的炔基和A-R^9，或者

R^1选自6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、3-8个碳原子的环烷基、4-8个碳原子的环烯基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代;

R^{10}选自硝基、腈基、羟基、卤素、1-6个碳原子的酰基、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NHR^{11}$、$NHC(=O)R^{13}$、

$NHS(=O)_2R^{13}$、$S(=O)_{0-2}R^{13}$、$S(=O)_2NHR^{11}$、3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O);

R^{13}选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、3-6个碳原子的环烷基以及4-6个碳原子的环烯基;

R^{11}和R^{12}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、3-6个碳原子的环烷基以及4-6个碳原子的环烯基;

A选自1-8个碳原子的烷基、2-8个碳原子的烯基、2-8个碳原子的炔基以及1-8个碳原子的卤代烷基;

R^9选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、$O\text{-}A\text{-}R^{14}$、$NR^{11}R^{12}$；或

R^9选自6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、3-8个碳原子的环烷基、5-8个碳原子的环烯基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代；或

R^9选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为

C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{14} 选自 3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^2 选自 $NR^{15}R^{16}$、$S(O)_{0-2}R^{17}$ 以及 OR^{17}；

R^{15} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基、$A\text{-}R^9$、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$、$S(=O)_2NHR^{18}$；

R^{18} 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{18} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基以及 2-6 个碳原子的炔基，所有以上基团可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代，或

R^{18} 为 $A\text{-}R^9$；

R^{16} 选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基以及 $A\text{-}R^9$，或

R^{16} 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8

个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起构成 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{17} 选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、1-8 个碳原子的卤代烷基以及 $A\text{-}R^{9}$，或

R^{17} 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{3} 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烷基、4-8 个碳原子的环烯基以及 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{3} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子

的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、$A\text{-}OR^{19}$、$A\text{-}NR^{19}R^{20}$以及$A\text{-}R^{20}$;

R^{19}和R^{20}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基以及$A\text{-}R^{9}$，或

R^{19}和R^{20}独立选自6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、3-8个碳原子的环烷基、5-8个碳原子的环烯基、3-6个碳原子和1-2选自N、$S(O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、3-6个碳原子和1-2选自N、$S(O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代;

R^{4}选自=O、=S和OR^{21};

R^{21}为氢，或

R^{21}选自1-8个碳原子的烷基、2-8个碳原子的烯基、2-8个碳原子的炔基、3-8个碳原子的环烷基、4-8个碳原子的环烯基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代;

R^{5}和R^{6}独立选自3-8个碳原子的环烷基、4-8个碳原子的环烯基、6-10个碳原子的芳基以及2-9个碳原子和1-4个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{5}和R^{6}独立选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$

和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5 和 R^6 独立选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、1-8 个碳原子的卤代烷基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基、3-8 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 以及 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$；

Q 选自 O 和 $S(=O)_{0-2}$；

R^{22} 选自氢、1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的卤代烷基以及 3-8 个碳原子的环烷基；

R^{23} 选自羟基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-8 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23} 选自 3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{23} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所

述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

关于 $A(OR^{22})$-R^{23} 的前提条件是当 R^{23} 选自羟基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-8 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH；

R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-9 个碳原子和 1-4 个杂原子的杂芳基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其

中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自

N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$以及 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A(OR^{22})-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子

的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25} 和 R^{30} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-9 个碳原子和 1-4 个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}、A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$、A-N$R^{27}R^{28}$，或

R^{29} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{29} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{7} 选自 3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、6-10 个

碳原子的芳基以及2-9个碳原子和1-4个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^7选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、$A(OR^{22})$-R^{23}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$或A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^7选自氢、腈基、硝基、羟基、1-8个碳原子的烷基、2-8个碳原子的烯基、2-8个碳原子的炔基、1-8个碳原子的卤代烷基、1-8个碳原子的烷氧基、1-8个碳原子的卤代烷氧基、3-8个碳原子的环烷氧基、A-R^{23}、$A(OR^{22})$-R^{23}、$NR^{27}R^{28}$、A-$NR^{27}R^{28}$、A-Q-R^{29}、Q-R^{29}、Q-A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$以及A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$;

前提条件是所述化合物不为以下化合物:

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮，

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮，

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮，

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-哌啶基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮，

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-硝基-1,8-萘啶-4(1H)-酮，

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-3-硝基-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮或

1-(3-氯苯基)-2-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 为=O。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂环烷基，两种基团都可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^3 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、$A\text{-}OR^{19}$、$A\text{-}NR^{19}R^{20}$ 和 $A\text{-}R^{20}$。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R^{19} 和 R^{20} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基和 $A\text{-}R^9$，或者 R^{19} 和 R^{20} 独立选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂环烷基，两种基团都可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^3 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、$A\text{-}OR^{19}$、$A\text{-}NR^{19}R^{20}$ 和 $A\text{-}R^{20}$;

R^4 为=O。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R^{19} 和 R^{20} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基和 $A\text{-}R^9$，或者 R^{19} 和 R^{20} 独立选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为 $NR^{15}R^{16}$。

8. 权利要求 7 的化合物，其中

R^{15}选自氢、1-6个碳原子的烷基、3-8个碳原子的环烷基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、$A-R^9$、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$和$S(=O)_2NHR^{18}$;

R^{18}选自苯基、2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基、3-6个碳原子的环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{18}为1-6个碳原子的烷基，它可以被1-3个卤素或1-6个碳原子的烷氧基取代，或

R^{18}为$A-R^9$;

R^{16}选自1-6个碳原子的烷基和$A-R^9$，或

R^{16}选自苯基、2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基、3-8个碳原子的环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(O=)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基或3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(O=)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代。

9. 权利要求1的化合物，其中R^2为$NR^{15}R^{16}$;

R^3选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(O)_{0-2}$和O的杂原子的杂环烷基，两种基团都可以被1-3个R^{10}取代，或

R^3选自1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、$A-OR^{19}$、$A-NR^{19}R^{20}$和$A-R^{20}$;

R^4为=O。

10. 权利要求 9 的化合物，其中

R^{15}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、3-8 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、$A\text{-}R^{9}$、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$和 $S(=O)_2NHR^{18}$;

R^{18}选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-6 个碳原子的环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{18}为 1-6 个碳原子的烷基，它可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代，或

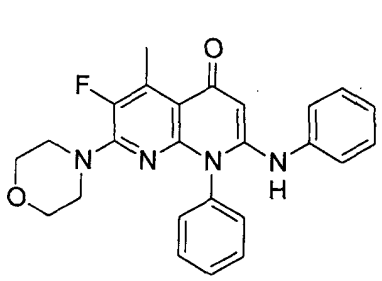
R^{18}为 $A\text{-}R^{9}$;

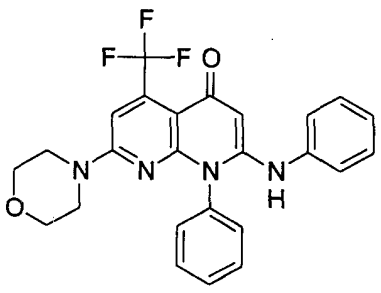
R^{16}选自 1-6 个碳原子的烷基和 $A\text{-}R^{9}$，或

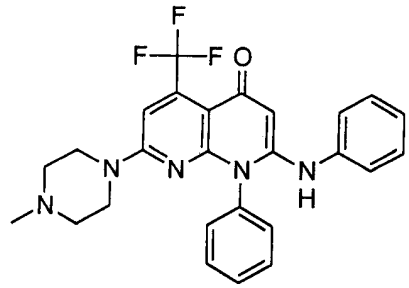
R^{16}选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

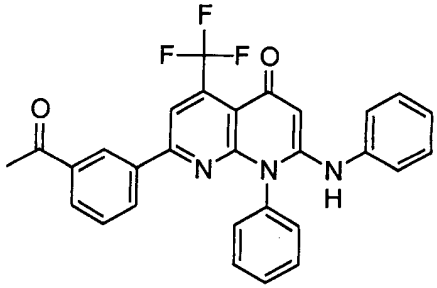
R^{15}和 R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基或 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代。

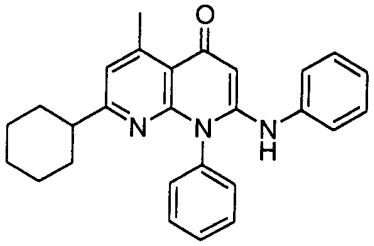
11. 权利要求 10 的化合物，所述化合物选自以下化合物:

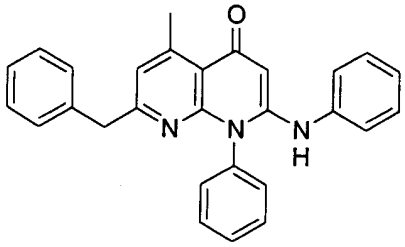


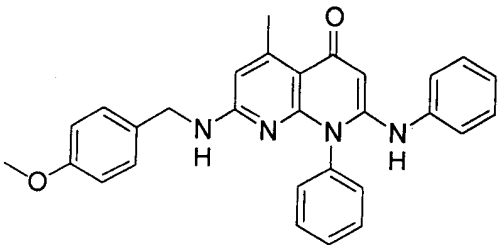


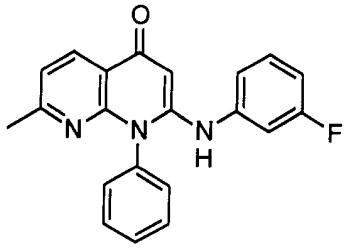


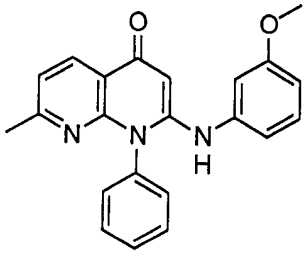


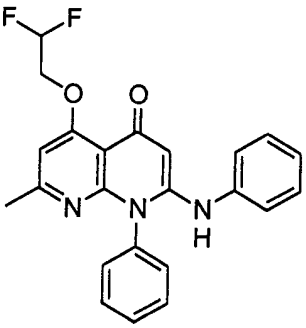


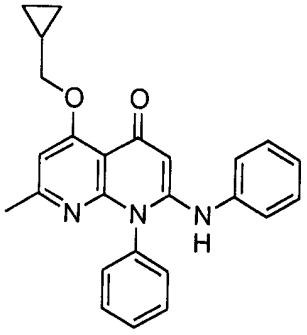


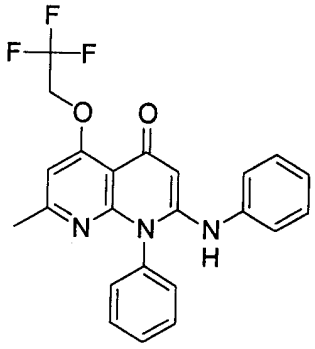




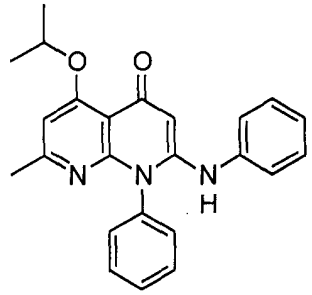
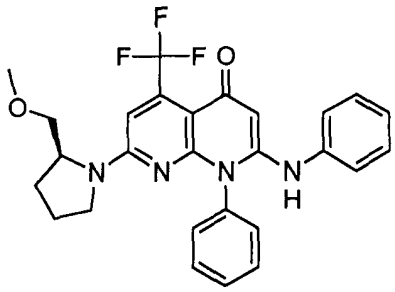
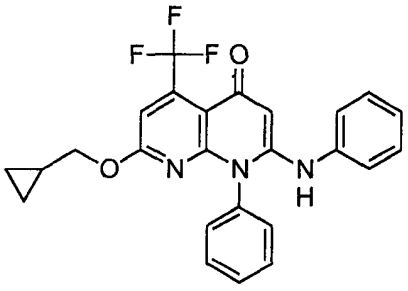
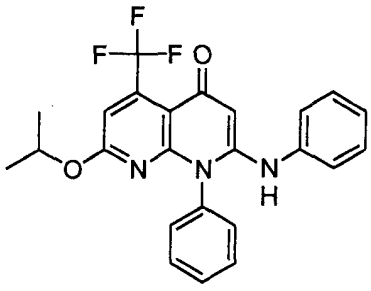
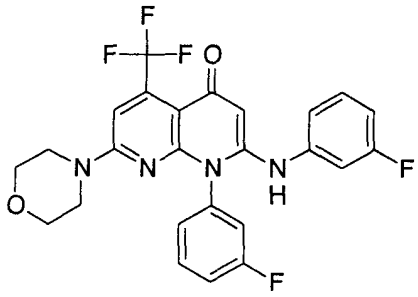
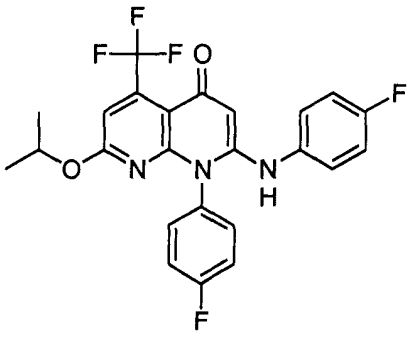




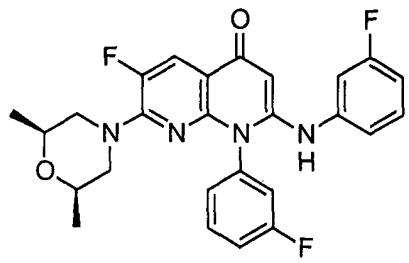




5

和



。

12. 权利要求 **9** 的化合物，其中 R^{19} 和 R^{20} 独立选自氢、**1-6** 个碳原子的烷基、**1-6** 个碳原子的卤代烷基和 **A-R**^{9}，或者 R^{19} 和 R^{20} 独立选自苯基、**2-5** 个碳原子和 **1-3** 个选自 **N**、$S(O)_{0-2}$ 和 **O** 的杂原子的单环杂芳基、**3-6** 个碳原子的环烷基、**3-6** 个碳原子和 **1-2** 个选自 **N**、$S(O)_{0-2}$

和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

13. 权利要求 1 或 9 的化合物，其中 R^5 选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^5 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5 选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 和 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$;

R^{22} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 3-6 个碳原子的环烷基;

R^{23} 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{23} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、

$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

关于 $A(OR^{22})$-R^{23}的前提条件是当 R^{23}选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH；

R^{24}和 R^{25}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24}和 R^{25}独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{24}和 R^{25}独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{24}和 R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{26}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{26}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{26}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{27}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 $A-R^{23}$，或

R^{27}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{27}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{28}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$以及 $A-C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、

$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{30}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{25}和 R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{29}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$、A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$NR^{27}R^{28}$，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、

$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代。

14. 权利要求13的化合物，其中R^5选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^5为3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$或A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、A-R^{23}、$A(OR^{22})$-R^{23}、$NR^{27}R^{28}$、A-$NR^{27}R^{28}$、A-Q-R^{29}、Q-R^{29}、Q-A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$以及A-$C(=O)R^{24}$；

R^{22}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及3-6个碳原子的环烷基；

R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{23}为3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个R^{10}取代；

关于$A(OR^{22})$-R^{23}的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环

烷氧基时，A 不为 CH;

R^{24}和 R^{25}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24}和 R^{25}独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{24}和 R^{25}独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{24}和 R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，其中所述杂环烷基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^{26}选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A(OR^{22})-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{26}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{26}为 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^{27}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基

团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 为 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$ 以及 $A-C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 为 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})-R^{23}$ 以及 $A-R^{23}$，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30} 为 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25} 和 R^{30} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

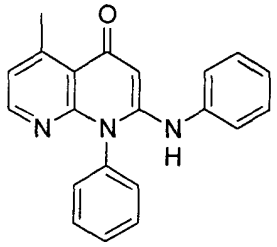
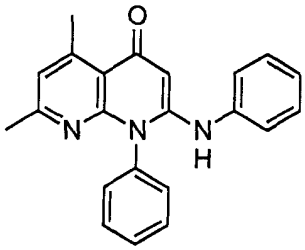
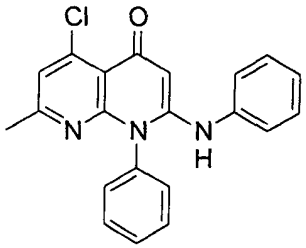
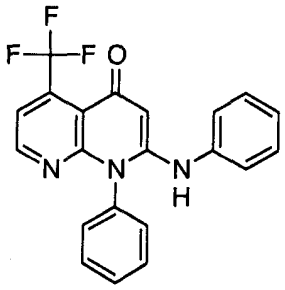
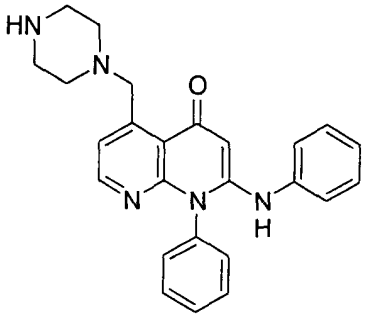
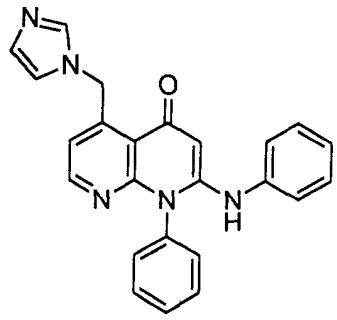
R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$、$A-C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-

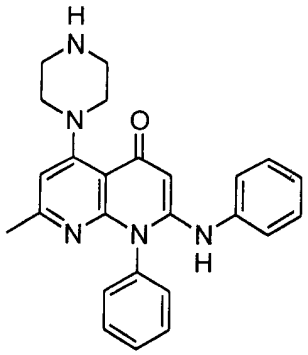
$NR^{27}R^{28}$，或

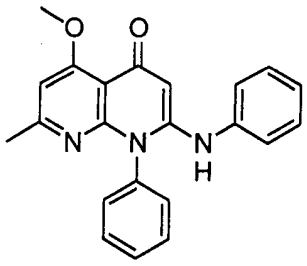
R^{29}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

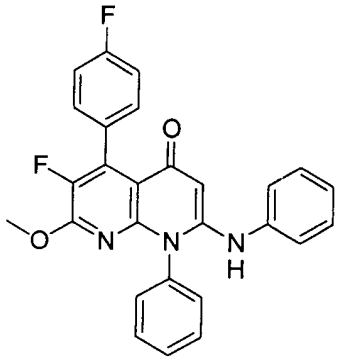
R^{29}为 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代。

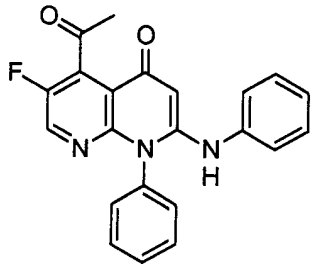
15. 权利要求 14 的化合物，所述化合物选自以下化合物：

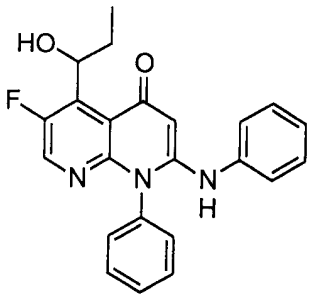







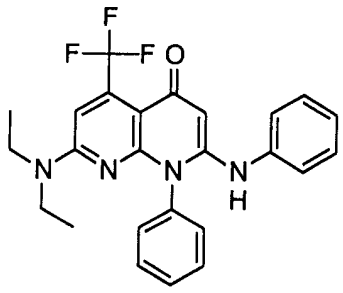


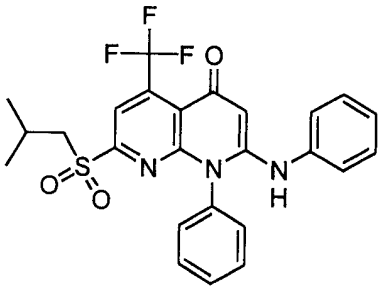


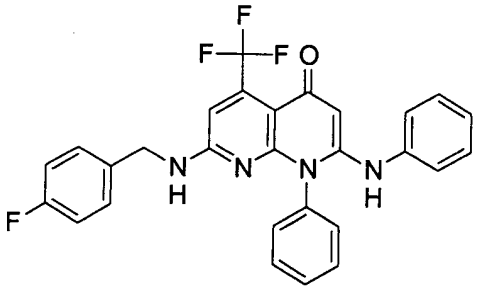


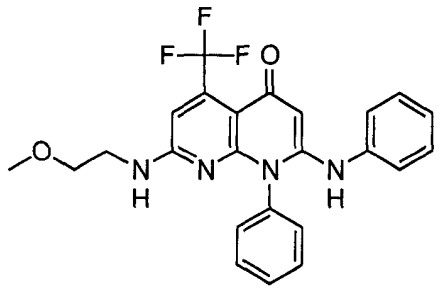




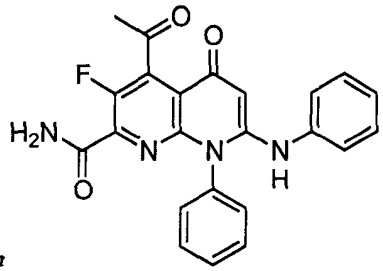








和



。

16. 权利要求 1 或 9 的化合物，其中 R^6 选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^6 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^6 选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$ 以及 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$；

R^{22} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 3-6 个碳原子的环烷基；

R^{23} 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基

以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{23} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

关于 $A(OR^{22})$-R^{23} 的前提条件是当 R^{23} 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH；

R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为

C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$ 以及 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、

2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25} 和 R^{30} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$、A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$NR^{27}R^{28}$，或

R^{29} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、

2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代。

17. 权利要求 16 的化合物，其中 R^6选自 3-6 个碳原子的环烷基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^6选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^6选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$S(=O)_{0-2}\text{-}R^{29}$、$S(=O)_{0-2}\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$；

R^{22}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 3-6 个碳原子的环烷基；

R^{23}选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{23}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可

以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

关于 $A(OR^{22})$-R^{23} 的前提条件是当 R^{23} 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH；

R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或单环杂芳基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{27}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{28}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、C(=O)R^{24}、C(=O)OR^{26}、C(=O)N$R^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}以及 A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^{30}选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A(OR^{22})-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{25}和 R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被

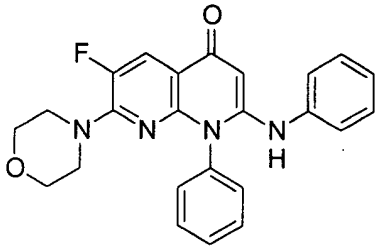
1-3 个 R^{10} 取代;

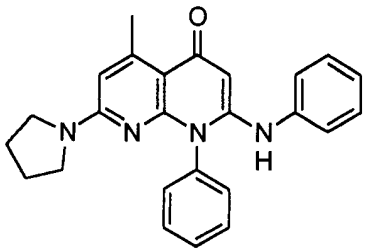
R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}、A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$、A-N$R^{27}R^{28}$，或

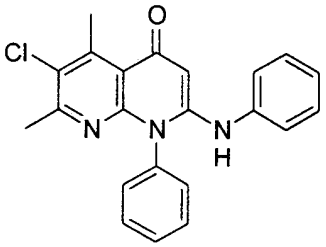
R^{29} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、S(=O)$_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

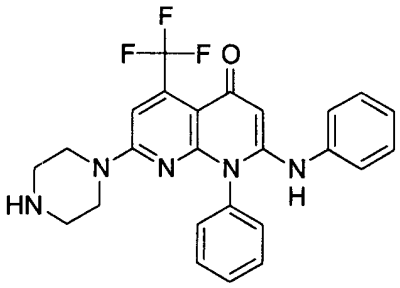
R^{29} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、S(=O)$_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

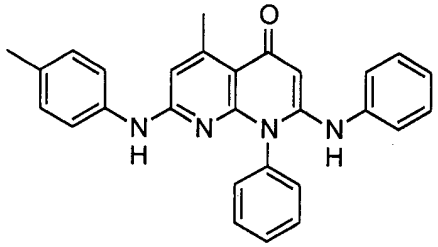
18. 权利要求 17 的化合物，所述化合物选自以下化合物:

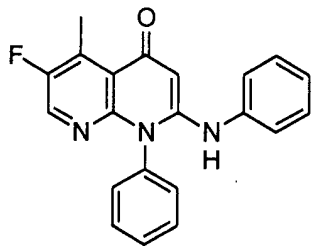


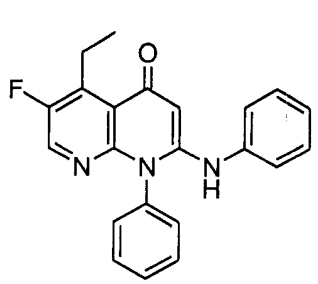
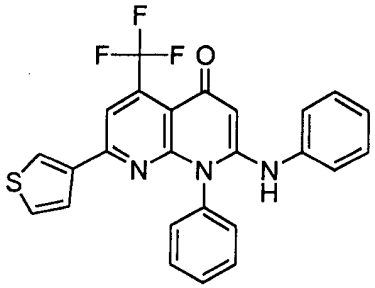
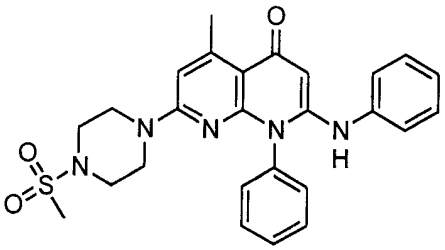
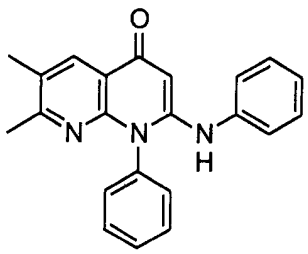
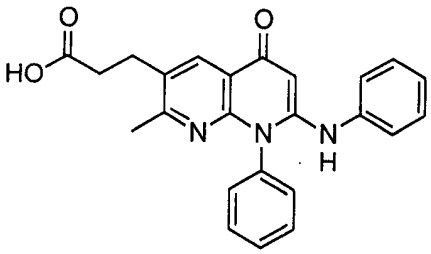
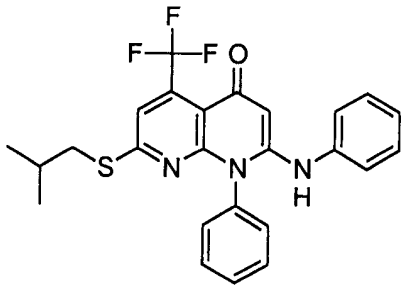
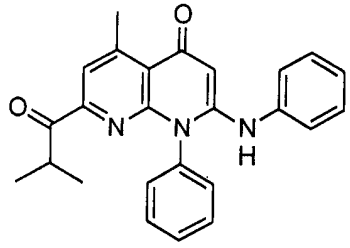
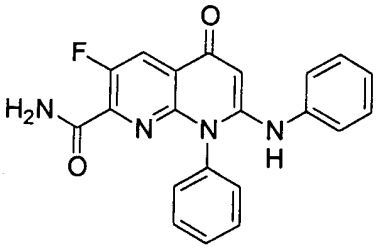
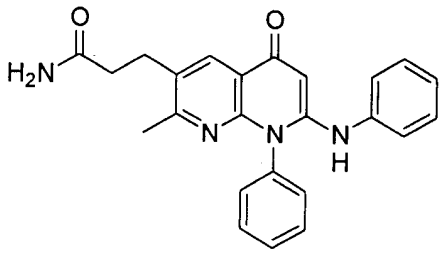
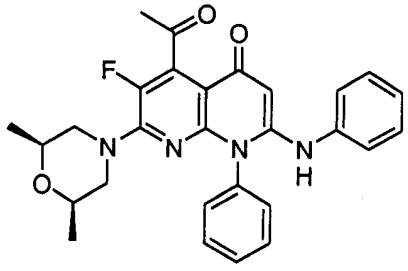










和

19. 权利要求 **1** 或 **9** 的化合物，其中 R^7 选自 **3-6** 个碳原子的环烷基、**4-6** 个碳原子的环烯基、苯基以及 **2-5** 个碳原子和 **1-3** 个杂原子的

单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^7选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^7选自氢、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$;

R^{22}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及3-6个碳原子的环烷基;

R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自3-6个碳原子的环烷基、4-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{23}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代;

关于$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6个碳原子

的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH;

R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子

的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 $A-R^{23}$，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$ 以及 $A-C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳

原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25} 和 R^{30} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}、A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$、A-N$R^{27}R^{28}$，或

R^{29} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{29} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

20. 权利要求 19 的化合物，其中 R^{7} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、

苯基以及2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^7选自3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^7选自氢、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$；

R^{22}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及3-6个碳原子的环烷基；

R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{23}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个R^{10}取代；

关于$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基时，A不为CH；

R^{24}和R^{25}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及$A\text{-}R^{23}$，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基或者2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代；

R^{26}选自1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及A-R^{23}，或

R^{26}选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{26}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个R^{10}取代；

R^{27}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及A-R^{23}，或

R^{27}选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{27}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可

以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24} 以及 A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A(OR^{22})-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25} 和 R^{30} 与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

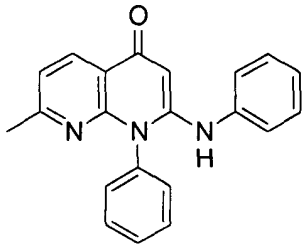
R^{29} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}、A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$、A-N$R^{27}R^{28}$，或

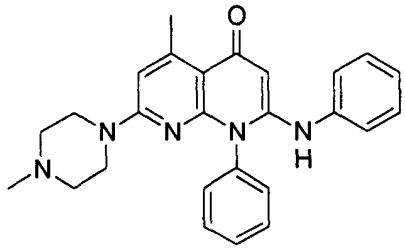
R^{29} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团

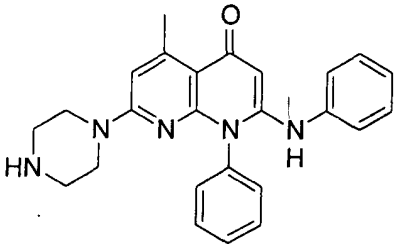
可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

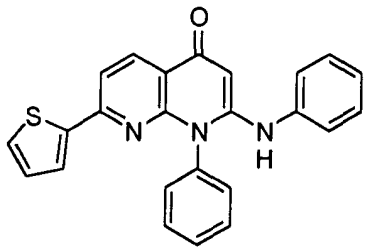
R^{29} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代。

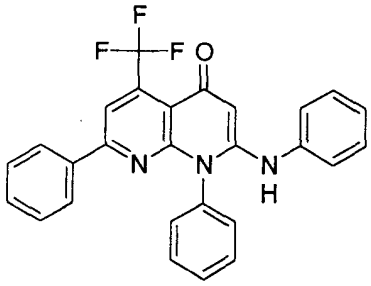
21. 权利要求 20 的化合物，所述化合物选自以下化合物：

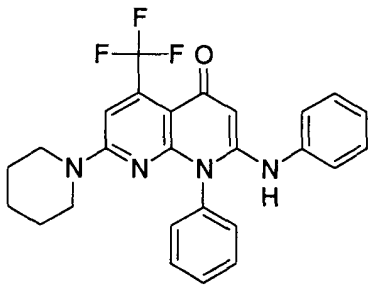


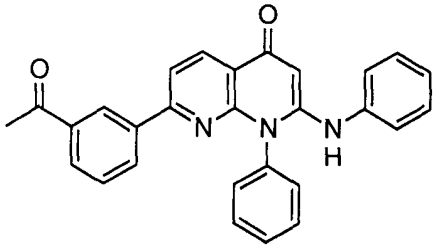


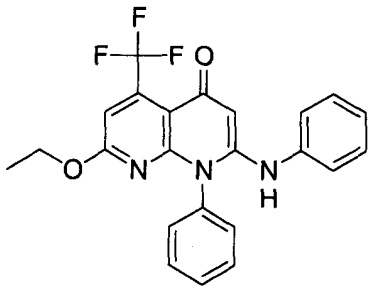


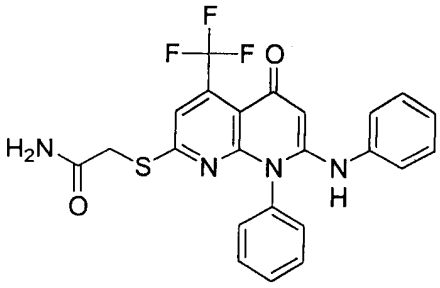


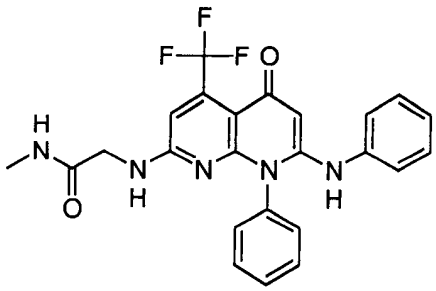


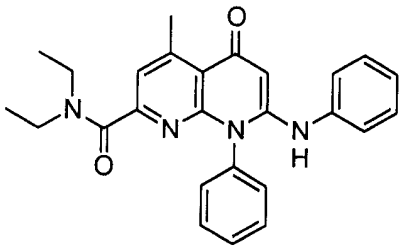


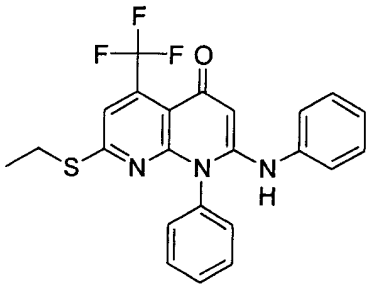


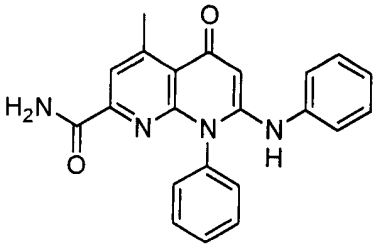


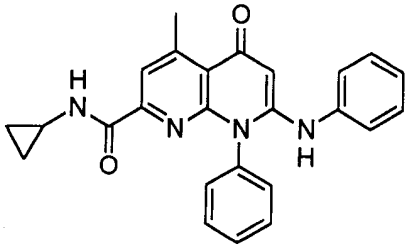


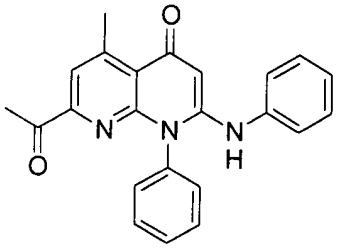


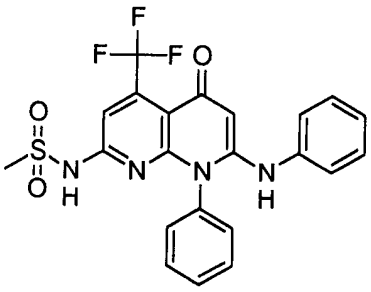


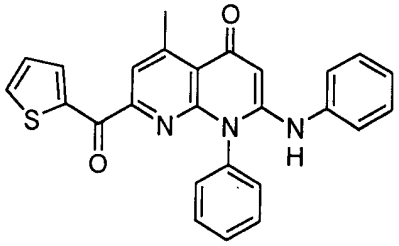


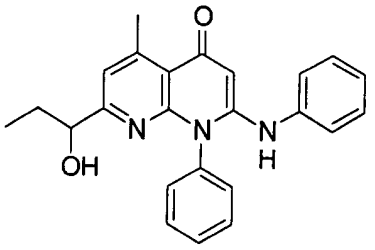




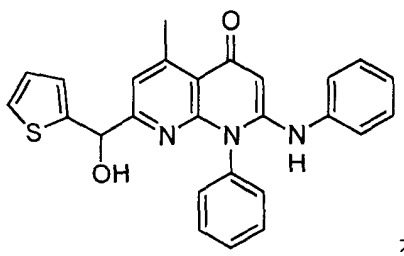




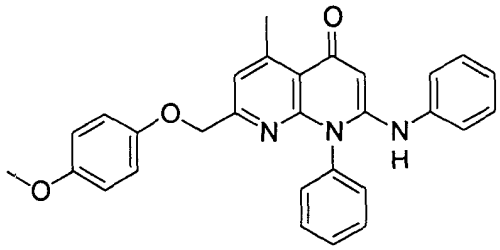




5

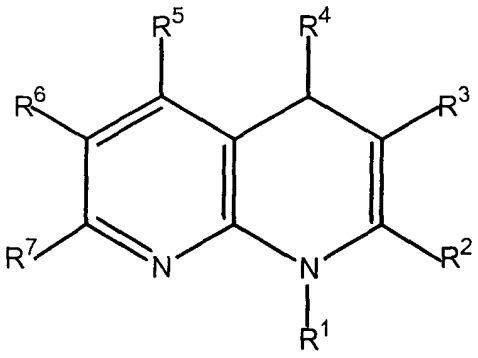


和



。

22. 一种下式 **I** 化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中

R^1 选自 **1-8** 个碳原子的烷基、**2-8** 个碳原子的烯基、**2-8** 个碳原子的炔基以及 **A-R^9**，或

R^1 选自 **6-10** 个碳原子的芳基、**2-9** 个碳原子和 **1-4** 个选自 **N**、**$S(=O)_{0-2}$** 和 **O** 的杂原子的杂芳基、**3-8** 个碳原子的环烷基、**4-8** 个碳原子的环烯基、**3-6** 个碳原子和 **1-2** 个选自 **N**、**$S(=O)_{0-2}$** 和 **O** 的杂原子的 **5-7** 元杂环烷基以及 **3-6** 个碳原子和 **1-2** 个选自 **N**、**$S(=O)_{0-2}$** 和 **O** 的杂原子的 **5-7** 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 **2-5** 个碳原子和 **1-3** 个选自 **N**、**$S(=O)_{0-2}$** 和 **O** 的杂原子的 **5-6** 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 **C(=O)**，所有以上基团可以被 **1-3** 个 R^{10} 取代;

R^{10} 选自硝基、腈基、羟基、卤素、**1-6** 个碳原子的酰基、**1-6** 个碳原子的烷基、**2-6** 个碳原子的烯基、**2-6** 个碳原子的炔基、**1-6** 个碳原子的卤代烷基、**1-6** 个碳原子的烷氧基、**1-6** 个碳原

子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NHR^{11}$、$NHC(=O)R^{13}$、$NHS(=O)_2R^{13}$、$S(=O)_{0-2}R^{13}$、$S(=O)_2NHR^{11}$、3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O);

R^{13}选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、3-6个碳原子的环烷基以及4-6个碳原子的环烯基;

R^{11}和R^{12}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、3-6个碳原子的环烷基以及4-6个碳原子的环烯基;

A选自1-8个碳原子的烷基、2-8个碳原子的烯基、2-8个碳原子的炔基以及1-8个碳原子的卤代烷基;

R^9选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、O-A-R^{14}、$NR^{11}R^{12}$；或

R^9选自6-10个碳原子的芳基、2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基、3-8个碳原子的环烷基、5-8个碳原子的环烯基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^9选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述

杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{14}选自 3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^2为 $NR^{15}R^{16}$；

R^{15}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基、$A\text{-}R^9$、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$、$S(=O)_2NHR^{18}$；

R^{18}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{18}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基以及 2-6 个碳原子的炔基，所有以上基团可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代，或

R^{18}为 $A\text{-}R^9$；

R^{16}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳

原子的炔基以及 A-R^9，或

R^{16}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代；

R^3选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烷基，两种基团都可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^3选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、A-OR^{19}、A-$NR^{19}R^{20}$和 A-R^{20}；

R^{19}和R^{20}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^9，或

R^{19}和R^{20}独立选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、

$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^4选自=O、=S 和 OR^{21}；

R^{21}为氢，或

R^{21}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^5和 R^6独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^5和 R^6独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、C(=O)R^{24}、C(=O)OR^{24}、C(=O)$NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}或 A-C(=O)$NR^{24}R^{25}$，或

R^5和 R^6独立选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个

碳原子的环烷氧基、A-R^{23}、A(OR^{22})-R^{23}、$NR^{27}R^{28}$、A-$NR^{27}R^{28}$、A-Q-R^{29}、Q-R^{29}、Q-A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$以及A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$;

Q选自O和$S(=O)_{0-2}$;

R^{22}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及3-6个碳原子的环烷基;

R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自3-6个碳原子的环烷基、4-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{23}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代;

关于A(OR^{22})-R^{23}的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基时，A不为CH;

R^{24}和R^{25}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基以及A-R^{23}，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$

的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基或者2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代；

R^{26}选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及A-R^{23}，或

R^{26}选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{26}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代；

R^{27}选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基以及A-R^{23}，或

R^{27}选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{27}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子

的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$ 以及 $A-C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})-R^{23}$ 以及 $A-R^{23}$，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{30} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{25}和R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基或者2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代;

R^{29}选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$、A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$NR^{27}R^{28}$，或

R^{29}选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、苯基、2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{29}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代;

R^{7}选自3-6个碳原子的环烷基、4-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{7}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$或A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{7}选自氢、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原

子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、A-R^{23}、A(OR^{22})-R^{23}、$NR^{27}R^{28}$、A-$NR^{27}R^{28}$、A-Q-R^{29}、Q-R^{29}、Q-A-$NR^{24}R^{25}$、C(=O)R^{24}、C(=O)OR^{24}、C(=O)$NR^{24}R^{25}$、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}以及 A-C(=O)$NR^{24}R^{25}$;

前提条件是所述化合物不为以下化合物:

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮,

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮,

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮,

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-哌啶基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮,

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-硝基-1,8-萘啶-4(1H)-酮,

1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-3-硝基-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮,或

1-(3-氯苯基)-2-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮。

23. 权利要求 22 的化合物,其中

R^4为=O;

R^{15}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、3-8 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、A-R^9、C(=O)R^{18}、C(=O)NHR^{18}以及 $S(=O)_2NHR^{18}$;

R^{18}选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-6 个碳原子的环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基,所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代,或

R^{18}为 1-6 个碳原子的烷基,它可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代,或

R^{18}为 A-R^9;

R^{16}选自 1-6 个碳原子的烷基和 A-R^9，或

R^{16}选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{15}和 R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基或 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^{19}和 R^{20}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基和 A-R^9，或者 R^{19}和 R^{20}独立选自苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，其中所述杂环烷基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^5选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^5选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$或 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷

氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、$A-R^{23}$、$A(OR^{22})-R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A-NR^{27}R^{28}$、$A-Q-R^{29}$、$Q-R^{29}$、$Q-A-NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$以及$A-C(=O)R^{24}$;

R^{22}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 3-6 个碳原子的环烷基;

R^{23}选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{23}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个R^{10}取代;

关于$A(OR^{22})-R^{23}$的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-6 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH;

R^{24}和R^{25}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及$A-R^{23}$，或

R^{24}和R^{25}独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，和/或其中所述杂环

烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23} 以及 A-R^{23}，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$ 以及 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{30}选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{25}和R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代；

R^{29}选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-C(=O)R^{24}、A-C(=O)OR^{24}、A-C(=O)N$R^{24}R^{25}$、A-N$R^{27}R^{28}$，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子的环烷基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个R^{10}取代；

R^{6}选自 3-6 个碳原子的环烷基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{6}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、

$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^6选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$S(=O)_{0\text{-}2}\text{-}R^{29}$、$S(=O)_{0\text{-}2}\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$;

R^7选自3-6个碳原子的环烷基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^7选自3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0\text{-}2}$的杂原子的5-7元杂环烷基，和/或其中所述杂环烷基的一个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基可以被1-3个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^7选自氢、腈基、硝基、羟基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$。

24. 权利要求23的化合物，其中R^1选自1-8个碳原子的烷基以及$A\text{-}R^9$，或

R^1选自苯基、2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0\text{-}2}$和O的杂原子的单环杂芳基、3-6个碳原子的环烷基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代;

A选自1-6个碳原子的烷基以及1-8个碳原子的卤代烷基;

R^9选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、3-6个碳原子的环烷氧基、$O\text{-}A\text{-}R^{14}$、$NR^{11}R^{12}$；或

R^9选自苯基、2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0\text{-}2}$和O的

杂原子的单环杂芳基、3-6个碳原子的环烷基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代。

25. 权利要求24的化合物，其中R^1为苯基，它可以被1-3个R^{10}取代。

26. 一种治疗或预防选自糖尿病(1型或2型)、青春晚期糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、妊娠糖尿病以及X代谢综合症的疾病或病症的方法，该方法包括给予哺乳动物有效量的权利要求1或22的化合物。

27. 权利要求26的方法，其中所述疾病或病症为糖尿病(1型或2型)。

28. 权利要求27的方法，其中所述疾病或病症为2型糖尿病。

29. 权利要求26的方法，该方法进一步包括联合给予所述权利要求1或22的化合物与PPAR-激动剂、胰岛素敏化剂、磺酰脲类、胰岛素促分泌剂、降低肝脏葡萄糖产量的化合物、α-葡萄糖苷酶抑制剂或胰岛素。

30. 权利要求29的方法，其中所述PPAR-激动剂选自罗西格列酮和吡格列酮。

31. 权利要求29的方法，其中所述磺酰脲类选自格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。

32. 权利要求29的方法，其中所述胰岛素促分泌剂选自GLP-1、GIP、PAC/VPAC受体激动剂、分泌素、那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。

33. 权利要求29的方法，其中所述α-葡萄糖苷酶抑制剂选自阿卡糖、米格列醇和伏格列波糖。

34. 权利要求29的方法，其中所述降低肝脏葡萄糖产量的化合物为甲福明。

35. 权利要求 26 的方法，该方法进一步包括联合给予所述权利要求 1 或 22 的化合物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂、烟酸、胆汁酸螯合剂、纤维酸衍生物、抗高血压药或抗肥胖药。

36. 权利要求 35 的方法，其中所述抗肥胖药选自β-3 激动剂、CB-1 拮抗剂和脂肪酶抑制剂。

37. 一种治疗或预防选自糖皮质激素过量、生长激素过量、嗜铬细胞瘤和药物诱导性糖尿病的继发性糖尿病的方法，该方法包括给予哺乳动物有效量的权利要求 1 或 22 的化合物。

38. 一种增强胰腺β细胞对胰岛素促分泌剂敏感性的方法，该方法包括给予哺乳动物有效量的权利要求 1 或 22 的化合物。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述胰岛素促分泌剂选自 GLP-1、GIP、PAC/VPAC 受体激动剂、分泌素、那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。

40. 一种药用组合物，该组合物包含权利要求 1 或 22 的化合物和药学上可接受的载体。

用作抗糖尿病药物的1,8-萘啶衍生物

发明领域

本发明涉及 1,8-萘啶衍生物、包含它们的药用组合物以及它们治疗患者的糖尿病和相关疾病的用途。

背景技术

糖尿病的特征在于葡萄糖代谢降低，除其它症状外，葡萄糖代谢降低本身在糖尿病患者上表现为血液葡萄糖浓度升高。由根本的缺陷将糖尿病主要分为两类糖尿病：1 型糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)，它是由于患者胰腺中产生胰岛素的 β 细胞缺乏导致；2 型糖尿病或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)，发生于 β 细胞功能受损以及胰岛素作用变更的患者。

目前用于 1 型糖尿病患者的疗法是注射胰岛素，而大多数 2 型糖尿病患者用刺激 β 细胞功能的药物或增强患者组织对胰岛素的敏感性的药物治疗。目前用于治疗 2 型糖尿病的药物包括 α-葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素敏化剂、胰岛素促分泌剂和甲福明。

一段时间后，几乎一半的 2 型糖尿病患者对上述药物失去反应。在饮食、锻炼以及口服药物疗法失败后进行胰岛素疗法以适当控制血液葡萄糖。胰岛素治疗的缺点是需要药物注射、可能使血糖过低以及体重增加。

因为当前疗法的种种问题，需要治疗 2 型糖尿病的新疗法。特别需要保持正常(葡萄糖依赖性)胰岛素分泌的新疗法。这样的新药物应该具有以下特点：促进胰岛素分泌取决于葡萄糖，即只有在血糖升高时化合物才刺激胰岛素分泌；低原发性和继发性治疗失败率；保护胰岛细胞功能。本文公开的新疗法的开发策略是基于环腺苷单

磷酸酯(cAMP)的信号转导机制及其对胰岛素分泌的影响。

葡萄糖代谢促进 ATP-依赖性 K+通道的封闭，从而导致细胞去极化以及随后 Ca++通道的开放。这又导致胰岛素颗粒胞外分泌。cAMP 是葡萄糖刺激性胰岛素分泌的主要调节剂。然而，如果没有葡萄糖或葡萄糖浓度很低时，即便它对胰岛素分泌有影响也非常小。(Weinhaus，A.等，Diabetes 47: 1426-1435 (1998))。cAMP 对胰岛素分泌的影响被认为是通过蛋白激酶 A 途径介导。

内源性促分泌剂如垂体腺苷酸环化酶活化肽(PACAP)、VIP 和 GLP-1 采用 cAMP 系统以葡萄糖依赖性方式调节胰岛素分泌(Komatsu，M.等，Diabetes 46: 1928-1938，(1997))。已知磷酸二酯酶(PDE)也参与 cAMP 系统的调节。

PACAP 是胰腺 β 细胞的葡萄糖依赖性分泌的有效刺激器。三种不同的 PACAP 受体类型(R1、R2 和 R3)已经被详细描述(Harmar，A.等，Pharmacol. Reviews 50: 265-270 (1998))。PACAP 的促胰岛作用通过 GTP 结合蛋白 Gs 介导。然后，细胞内 cAMP 的累积活化 β 细胞的非选择性阳离子通道，增加[Ca++]i，并促进包含胰岛素的分泌颗粒的胞外分泌。

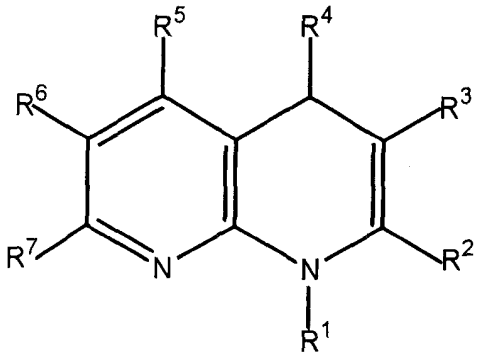
血管活性肠肽(VIP)是 28 氨基酸肽，首先从猪的十二指肠分离出来(Said 和 Mutt，Science 169: 1217-1218，1970；美国专利 3,879,371)。这种肽属于结构上相关的包括 helodermin、分泌素、促生长素抑制素和高血糖素的短多肽家族。VIP 的生物学作用是通过活化结合膜的受体蛋白介导，所述受体蛋白偶合细胞内 cAMP 信号转导系统。这些受体最初被称为 VIP-R1 和 VIP-R2，但是，后来发现它们是与 PACAP-R2 和 PACAP-R3 相同的受体。

在进餐后，GLP-1 从肠的 L-细胞释放出来并且起肠促胰岛素激素的作用(即增强从胰腺 β 细胞的葡萄糖诱导性胰岛素释放作用)。它是 37 氨基酸肽，根据组织类型由高血糖素基因差异表达。已经用 GLP-1 获得了支持 β 细胞中 cAMP 水平提高的有益效果的临床数据。

给控制很差的 2 型糖尿病患者输注 GLP-1 使得他们的空腹血糖水平正常(Gutniak，M.等，New Eng. J. Med. 326:1316-1322，(1992))，并且继续输注可改善这些正常患者的 β 细胞功能(Rachman，J.等，Diabetes 45: 1524-1530，(1996))。最近的报道证实 GLP-1 改善葡萄糖耐量降低患者的β-细胞对葡萄糖的反应能力(Byrne M.等，Diabetes 47: 1259-1265 (1998))。但是，由于所述肽的半衰期短，所以所有上述效果都是短暂的。

发明概述

本发明提供用于治疗糖尿病和相关疾病的化合物、药用组合物以及使用所述化合物或组合物的治疗方法。本发明化合物包括下式(I)化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中

R^1 选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基和 A-R^9，或者

R^1 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的

5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{10} 选自硝基、腈基、羟基、卤素、1-6 个碳原子的酰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NHR^{11}$、$NHC(=O)R^{13}$、$NHS(=O)_2R^{13}$、$S(=O)_{0-2}R^{13}$、$S(=O)_2NHR^{11}$、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)；

R^{13} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、3-6 个碳原子的环烷基以及 4-6 个碳原子的环烯基；

R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、3-6 个碳原子的环烷基以及 4-6 个碳原子的环烯基；

A 选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基以及 1-8 个碳原子的卤代烷基；

R^9 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、O-A-R^{14}、$NR^{11}R^{12}$；或

R^9 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；或

R^9选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^{14}选自 3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代;

R^2选自 $NR^{15}R^{16}$、$S(O)_{0-2}R^{17}$以及 OR^{17};

R^{15}选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基、A-R^9、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$、$S(=O)_2NHR^{18}$;

R^{18}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^{18}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基以及 2-6 个碳原子的炔基，所有以上基团可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代，或

R^{18}为 A-R^9;

R^{16}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基以及 A-R^9，或

R^{16}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或者 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{17}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、1-8 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{9}，或

R^{17}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{3}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烷基、4-8 个碳原子的环烯基以及 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{3}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、A-OR^{19}、A-$NR^{19}R^{20}$以及 A-R^{20};

R^{19}和 R^{20}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^9，或

R^{19}和 R^{20}独立选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^4选自=O、=S 和 OR^{21}；

R^{21}为氢，或

R^{21}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^5和 R^6独立选自 3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^5和 R^6独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-

$C(=O)OR^{24}$或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5和 R^6独立选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、1-8 个碳原子的卤代烷基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基、3-8 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$;

Q选自 O和 $S(=O)_{0\text{-}2}$;

R^{22}选自氢、1-8 个碳原子的烷基、1-8 个碳原子的卤代烷基以及 3-8 个碳原子的环烷基;

R^{23}选自羟基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-8 个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自 3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0\text{-}2}$和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{23}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0\text{-}2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0\text{-}2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0\text{-}2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代;

关于 $A(OR^{22})\text{-}R^{23}$的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基以及 3-8 个碳原子的环烷氧基时，A 不为 CH;

R^{24}和 R^{25}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 $A\text{-}R^{23}$，或

R^{24}和 R^{25}独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯

基、6-10个碳原子的芳基以及2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烯基或者2-9个碳原子和1-4个杂原子的杂芳基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代；

R^{26}选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及A-R^{23}，或

R^{26}选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、6-10个碳原子的芳基以及2-9个碳原子和1-4个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{26}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-6元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以

被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^{23}，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$ 以及 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{28} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{30} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原

子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{25}和R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或者 2-9 个碳原子和 1-4 个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{29}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$、A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$NR^{27}R^{28}$，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^7选自 3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、6-10 个碳原子的芳基以及 2-9 个碳原子和 1-4 个杂原子的杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^7选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A(OR^{22})$-R^{23}、A-R^{23}、A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$或 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^7选自氢、腈基、硝基、羟基、1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、1-8 个碳原子的卤代烷基、1-8 个碳原子的烷氧基、1-8 个碳原子的卤代烷氧基、3-8 个碳原子的环烷氧基、A-R^{23}、$A(OR^{22})$-R^{23}、$NR^{27}R^{28}$、A-$NR^{27}R^{28}$、A-Q-R^{29}、Q-R^{29}、Q-A-$NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$以及 A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$;

前提条件是所述化合物不为以下化合物：1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-哌啶基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-硝基-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-3-硝基-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮或 1-(3-氯苯基)-2-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮。

本发明另一方面包括这样式(I)化合物及其药学上可接受的盐：其中 R^1选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基以及 A-R^9，或

R^1选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{10}选自硝基、腈基、羟基、卤素、1-6 个碳原子的酰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NHR^{11}$、$NHC(=O)R^{13}$、$NHS(=O)_2R^{13}$、$S(=O)_{0-2}R^{13}$、$S(=O)_2NHR^{11}$、3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O);

R^{13}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、3-6 个碳原子的环烷基以及 4-6 个碳原子的环烯基;

R^{11}和 R^{12}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、3-6 个碳原子的环烷基以及 4-6 个碳原子的环烯基;

A 选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子

的炔基以及 1-8 个碳原子的卤代烷基;

R^9 选自羟基、1-6 个碳原子的烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、O-A-R^{14}、$NR^{11}R^{12}$; 或

R^9 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^9 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^{14} 选自 3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代;

R^2 为 $NR^{15}R^{16}$;

R^{15} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基、A-R^9、$C(=O)R^{18}$、$C(=O)NHR^{18}$、$S(=O)_2NHR^{18}$;

R^{18} 选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{18}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基以及 2-6 个碳原子的炔基，所有以上基团可以被 1-3 个卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基取代，或

R^{18}为 A-R^9;

R^{16}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基以及 A-R^9，或

R^{16}选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起构成 2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^3选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烷基，两者均可被 1-3 个R^{10}取代，或

R^3选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、A-OR^{19}、A-$NR^{19}R^{20}$和 A-R^{20};

R^{19}和 R^{20}独立选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 A-R^9，或

R^{19}和R^{20}独立选自 6-10 个碳原子的芳基、2-9 个碳原子和 1-4 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 个碳原子的环烷基、5-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原

子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基和所述杂环烯基可以进一步与苯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基稠合，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^4选自=O、=S 以及 OR^{21}；

R^{21}为氢，或

R^{21}选自 1-8 个碳原子的烷基、2-8 个碳原子的烯基、2-8 个碳原子的炔基、3-8 个碳原子的环烷基、4-8 个碳原子的环烯基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代；

R^5和 R^6独立选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10}取代，或

R^5和 R^6独立选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^5和 R^6独立选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及 $A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$；

Q选自O和$S(=O)_{0-2}$;

R^{22}选自氢、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的卤代烷基以及3-6个碳原子的环烷基;

R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基，或

R^{23}选自3-6个碳原子的环烷基、4-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$以及O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{23}选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代;

关于$A(OR^{22})$-R^{23}的前提条件是当R^{23}选自羟基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的卤代烷氧基以及3-6个碳原子的环烷氧基时，A不为CH;

R^{24}和R^{25}独立选自氢、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、1-6个碳原子的卤代烷基以及A-R^{23}，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子的环烷基、3-6个碳原子的环烯基、苯基以及2-5个碳原子和1-3个选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}独立选自3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烷基以及3-6个碳原子和1-2个选自N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的5-7元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被1-3个R^{10}取代，或

R^{24}和R^{25}与它们所连接的氮原子一起构成3-6个碳原子和1-2选自N、$S(=O)_{0-2}$和O的杂原子的5-7元杂环烷基、3-6个碳原子和1-2

选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{26} 选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})-R^{23}$ 以及 $A-R^{23}$，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 以及 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{26} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{27} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基以及 $A-R^{23}$，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$ 以及 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个 R^{10} 取代，或

R^{27} 选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$ 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个 R^{10} 取代；

R^{28} 选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A-R^{23}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{26}$、$C(=O)NR^{25}R^{30}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A-C(=O)R^{24}$、$A-C(=O)OR^{24}$ 以及 $A-C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$以及 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{28}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{30}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、$A(OR^{22})$-R^{23}以及 A-R^{23}，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$以及 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{30}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{25}和R^{30}与它们所连接的氮原子一起构成 3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基或 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{29}选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、A-R^{23}、A-$C(=O)R^{24}$、A-$C(=O)OR^{24}$、A-$C(=O)NR^{24}R^{25}$、A-$NR^{27}R^{28}$，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子的环烯基、苯基、2-5 个碳原子和 1-3 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$以及 O 的杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{29}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、O、$S(=O)_{0-2}$的杂原子的 5-7 元杂环烯基，其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个R^{10}取代;

R^{7}选自 3-6 个碳原子的环烷基、4-6 个碳原子的环烯基、苯基以及 2-5 个碳原子和 1-3 个杂原子的单环杂芳基，所有以上基团可以被 1-3 个R^{10}取代，或

R^{7}选自 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烷基以及 3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(=O)_{0-2}$和 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基，和/或其中所述杂环烷基或杂环烯基的一个或多个碳原子可以被氧化为 C(=O)，其中所述杂环烷基或所述杂环烯基可以被 1-3 个以下基团取代：R^{10}、$A\text{-}R^{23}$、$A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$S(=O)_2R^{26}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$或$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$，或

R^{7}选自氢、腈基、硝基、羟基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的卤代烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的卤代烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、$A\text{-}R^{23}$、$A(OR^{22})\text{-}R^{23}$、$NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}NR^{27}R^{28}$、$A\text{-}Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}R^{29}$、$Q\text{-}A\text{-}NR^{24}R^{25}$、$C(=O)R^{24}$、$C(=O)OR^{24}$、$C(=O)NR^{24}R^{25}$、$A\text{-}C(=O)R^{24}$、$A\text{-}C(=O)OR^{24}$以及$A\text{-}C(=O)NR^{24}R^{25}$;

前提条件是所述化合物不为以下化合物：1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(1-哌啶基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-硝基-1,8-萘啶-4(1H)-酮、1,5-二甲基-2-(甲基氨基)-3-硝基-7-(1-吡咯烷基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮或 1-(3-氯苯基)-2-(4-吗啉基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮。

本发明方法提供通过给予本发明化合物治疗或预防糖尿病(包括1型和2型糖尿病)以及相关疾病的方法。相关疾病包括青春晚期糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、妊娠糖尿病和X代谢综合症。

在其它实施方案中，本发明方法提供本发明化合物联合以下药物的给药：PPAR激动剂、胰岛素敏化剂、磺酰脲类、胰岛素促分泌剂、降低肝脏葡萄糖产量的化合物、α-葡萄糖苷酶抑制剂或胰岛素。PPAR激动剂包括罗西格列酮和吡格列酮。磺酰脲类包括格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。胰岛素促分泌剂包括GLP-1、GIP、PAC/VPAC受体激动剂、分泌素、那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。α-葡萄糖苷酶抑制剂包括阿卡糖、米格列醇和伏格列波糖。降低肝脏葡萄糖产量的化合物为甲福明。

在另一个实施方案中，本发明方法提供本发明化合物联合以下药物的给药：HMG-CoA还原酶抑制剂、烟酸、胆汁酸螯合剂、纤维酸衍生物、抗高血压药或抗肥胖药。抗肥胖药包括β-3激动剂、CB-1拮抗剂和脂肪酶抑制剂。

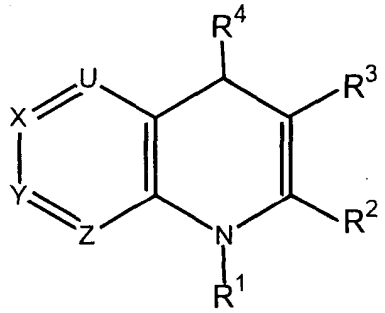
在本发明另一个实施方案中，各方法提供治疗或预防继发性糖尿病，例如糖皮质激素过量、生长激素过量、嗜铬细胞瘤和药物诱导性糖尿病。

最后，本发明方法提供通过给予本发明化合物增强胰腺β细胞对胰岛素促分泌剂的敏感性。胰岛素促分泌剂包括GLP-1、GIP、PAC/VPAC受体激动剂、分泌素、那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。

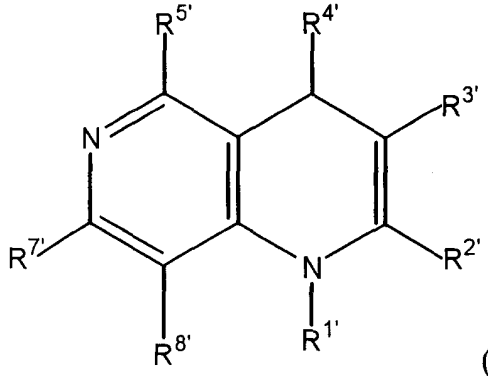
因此，本发明提供治疗糖尿病和相关疾病的化合物和方法。由以下的说明和权利要求书，本发明的以上及其它方面将更清楚。

发明的具体说明

本发明主要涉及下式萘啶衍生物:



其中 U、X、Y 和 Z 之一为氮，而其余的为 C-R，其中 R 为氢或如上式(I)中描述的取代基，例如 R^5、R^6或 R^7。R^1、R^2、R^3和 R^4同上式(I)的定义。本发明还涉及上述式(I)化合物并涉及式(II)化合物:



(II)

其中 $R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、$R^{7'}$和 $R^{8'}$分别对应于式(I)的 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和 R^7。这样的化合物可用于治疗糖尿病和相关疾病。

在一个实施方案中，本发明涉及以上式(I)化合物。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物，其中 R^1为苯基，它可以被 1-3 个 R^{10}取代; R^2为 $NR^{15}R^{16}$; R^3选自 3-6 个碳原子的环烷基、3-6 个碳原子和 1-2 个选自 N、$S(O)_{0-2}$和 O 的杂原子的杂环烷基，两者均可被 1-3 个 R^{10}取代，或者 R^3选自 1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的卤代烷基、氢、硝基、卤素、$NR^{19}R^{20}$、$A\text{-}OR^{19}$、$A\text{-}NR^{19}R^{20}$和 $A\text{-}R^{20}$; R^4为=O。

在另一个实施方案中，本发明涉及通过给予式(I)化合物治疗糖尿病和相关疾病的方法。优选的方法涉及治疗 2 型糖尿病。在本发明

方法中，式(I)化合物可以联合以下药物给予：PPAR 激动剂、胰岛素敏化剂、磺酰脲类、胰岛素促分泌剂、甲福明、α-葡萄糖苷酶抑制剂和胰岛素。在另一个实施方案中，式(I)化合物联合以下药物给予：HMG-CoA 还原酶抑制剂、烟酸、胆汁酸螯合剂、纤维酸衍生物、抗高血压药或抗肥胖药。

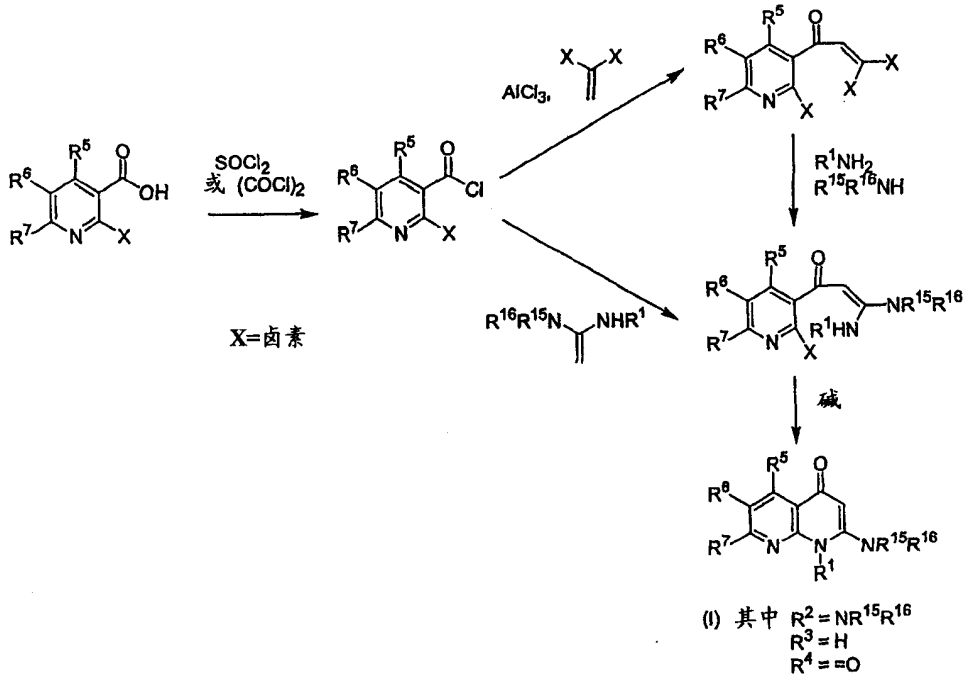
在本发明其它方法中，给予式(I)化合物以治疗或预防继发性糖尿病或增强胰腺β细胞对胰岛素促分泌剂的敏感性。

一般制备方法

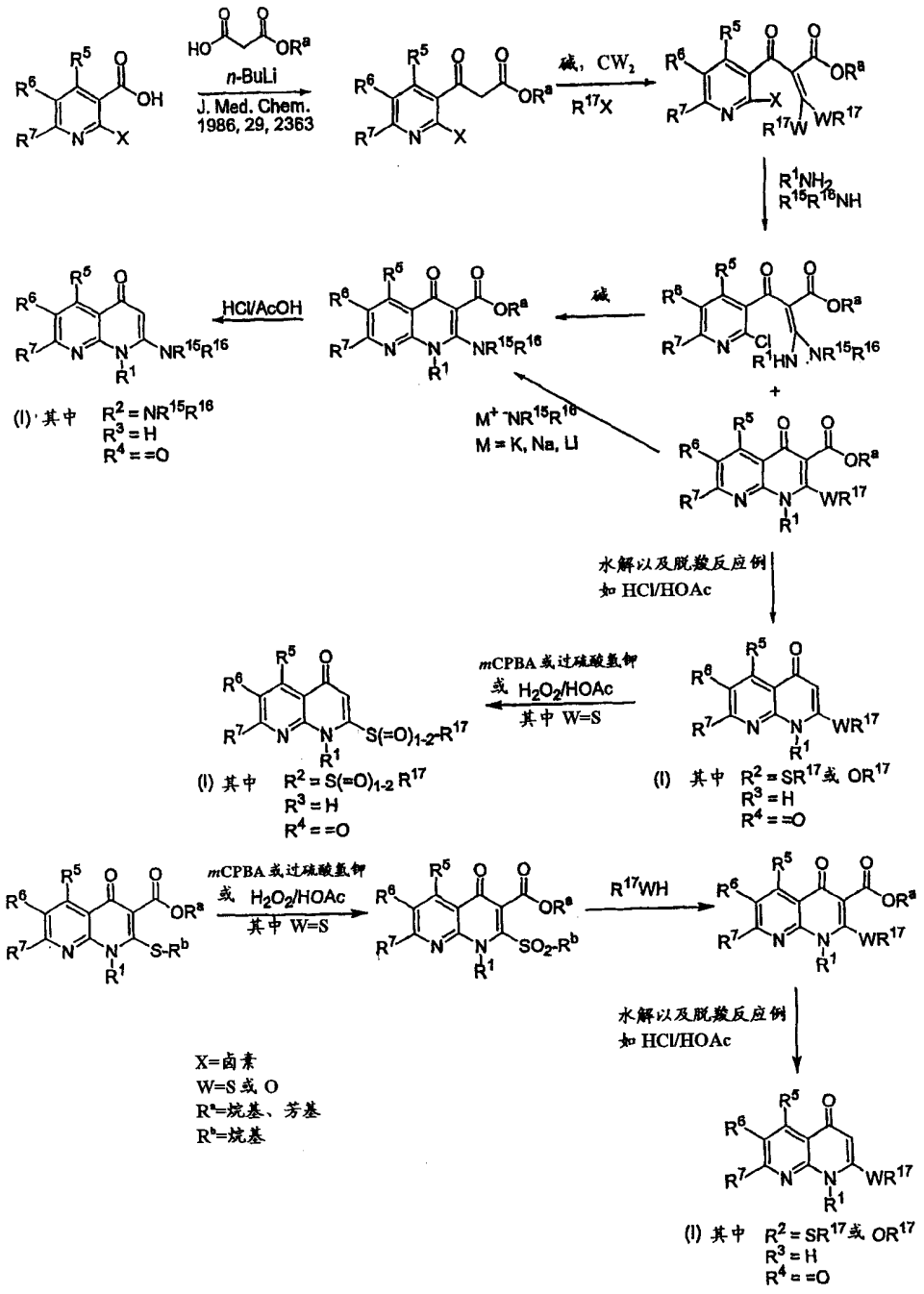
本发明化合物可以用已知化学反应和方法制备。虽然如此，给出以下一般合成流程帮助读者合成本发明化合物，在以下介绍操作实例的实验部分给出更多具体的特定例子。

通常，式(I)化合物(R^4为=O)可以用合适的取代烟酸通过流程图 I 至 IV 概述的几种途径制备。式(II)化合物($R^{4'}$为=O)可以用适当的取代烟酸通过流程图 V 概述的途径制备。流程图 I 和 V 之间非常类似证明用于合成式(I)化合物的途径可以用于合成式(II)化合物。用适当的取代烟酸通过流程图 II 至 IV 的途径也可以用于合成式(II)化合物。

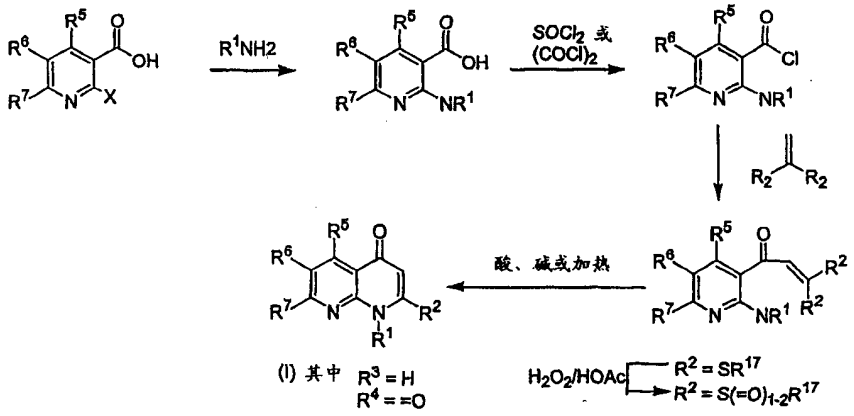
流程图 I


SOCl2
或 (COCl)2
X=卤素
AlCl3
R1NH2
R15R16NH
碱
(I) 其中 R2 = NR15R16
R3 = H
R4 = =O

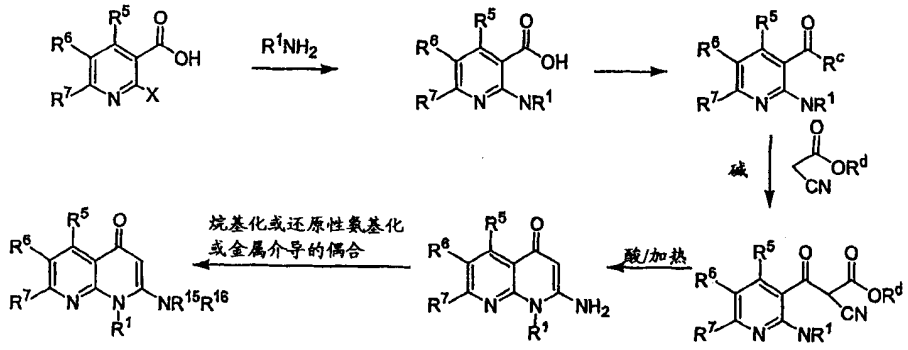
流程图 II


n-BuLi
J. Med. Chem. 1986, 29, 2363
碱, CW2
R17X
R1NH2
R15R16NH
碱
HCl/AcOH
M+ -NR15R16
M = K, Na, Li
水解以及脱羧反应例
如 HCl/HOAc
mCPBA或过硫酸氢钾
或 H2O2/HOAc
其中 W=S
R17WH
(I) 其中 R2 = NR15R16
R3 = H
R4 = =O
(I) 其中 R2 = S(=O)1-2 R17
R3 = H
R4 = =O
(I) 其中 R2 = SR17或 OR17
R3 = H
R4 = =O
X=卤素
W=S或O
Ra=烷基、芳基
Rb=烷基

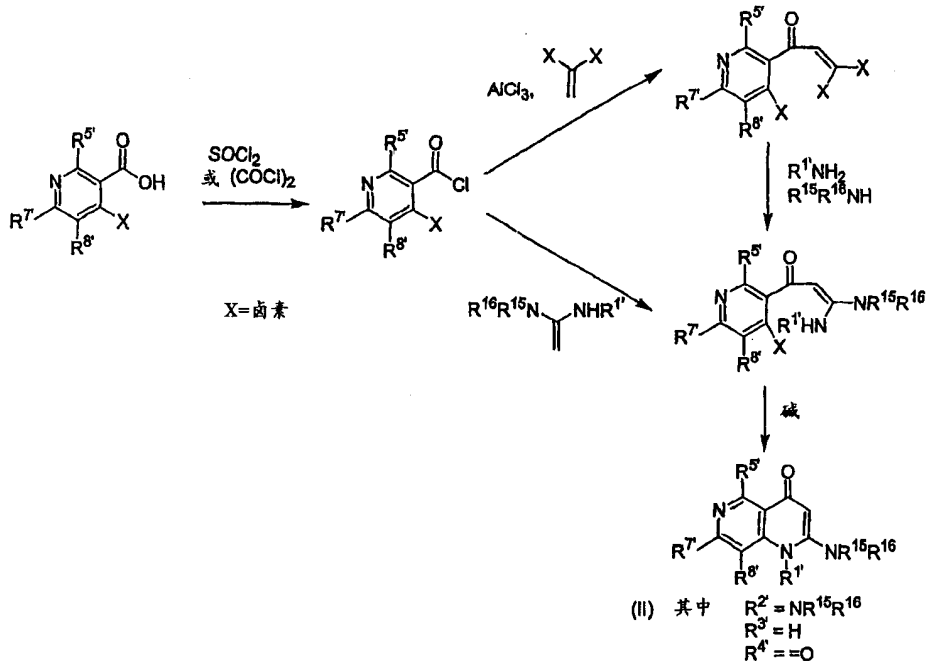
流程图 III



流程图 IV

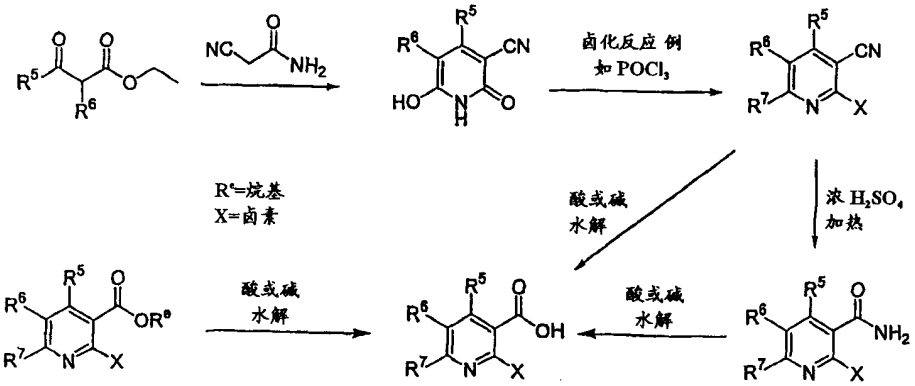


流程图 V



以上流程图中使用的烟酸可以购买商业产品、根据流程图 VI 制备或根据本领域的文献制备(Biorg. Med. Chem. Lett. 2001，475-477；J. Prakt. Chem. 2002，33；Eur. J. Org. Chem. 2001，1371；J. Org. Chem. 2000，65，4618；J. Med. Chem. 1997，40，2674；Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000，10，1151；美国专利 3838156 等)。

流程图 VI

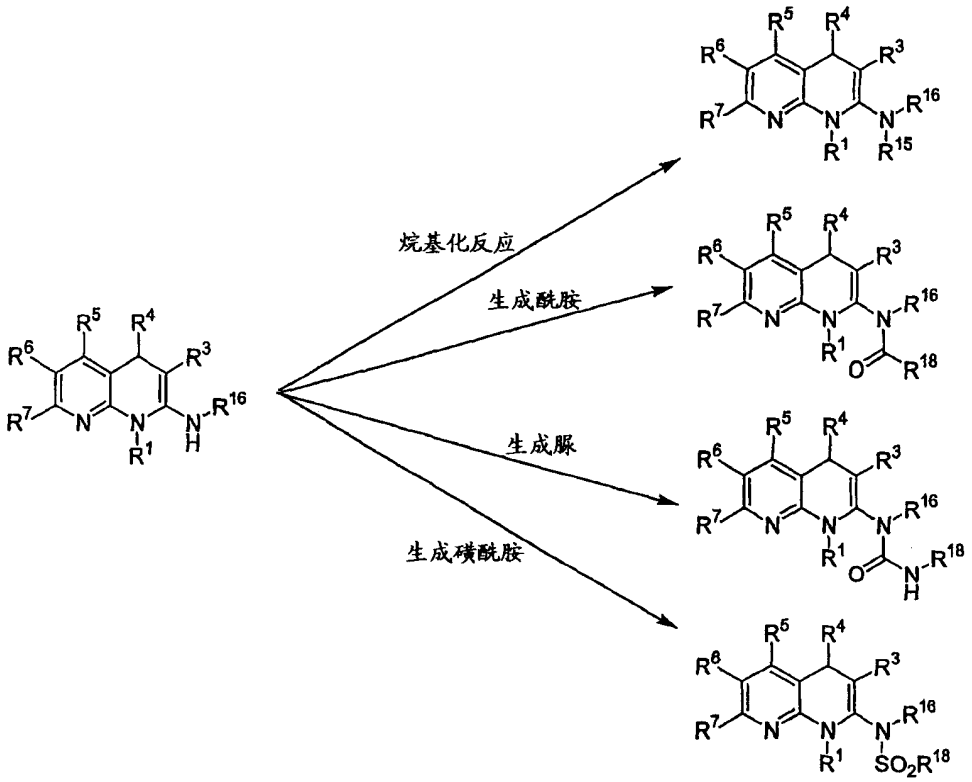


对式(I)化合物(当 R^4 为=0 时)和式(II)化合物(当 $R^{4'}$为=0 时)进一步的处理可以获得不同取代的化合物。这些处理包括芳族亲核取代反应、金属介导的偶合反应、还原反应、氧化反应、形成酰胺

等。

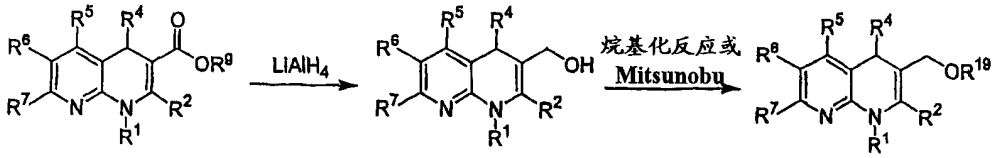
流程图 VII 示例说明 $R^2 = NHR^{16}$ 的式(I)化合物的烷基化反应以及形成酰胺、脲和磺酰胺的反应。$R^{2'} = NHR^{16}$ 的式(II)化合物也可以进行类似的转化。

流程图 VII



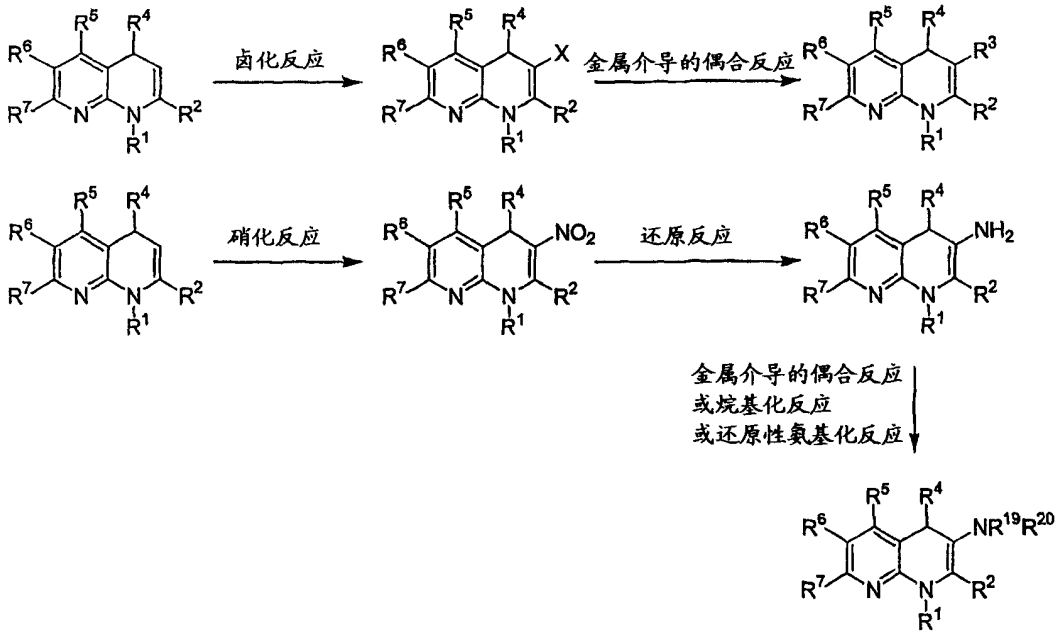
流程图 VIII 和 IX 举例说明在式(I)化合物的 R^3 的转化反应。这些转化反应也可应用于式(II)化合物的 $R^{3'}$。

流程图 VIII



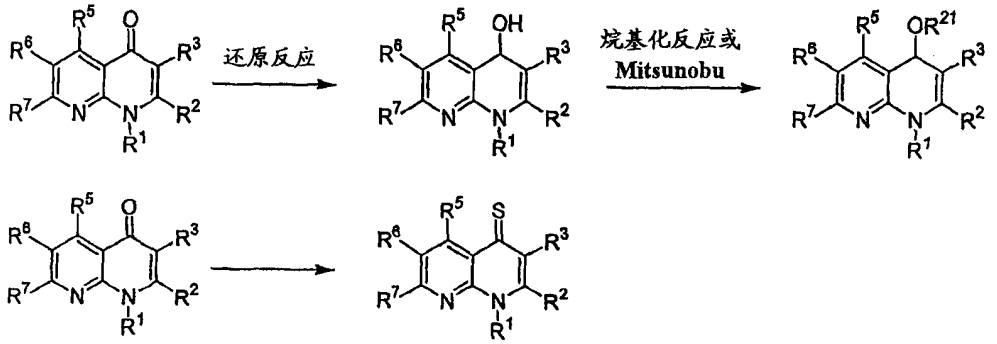
R^6=烷基或芳基

流程图 IX



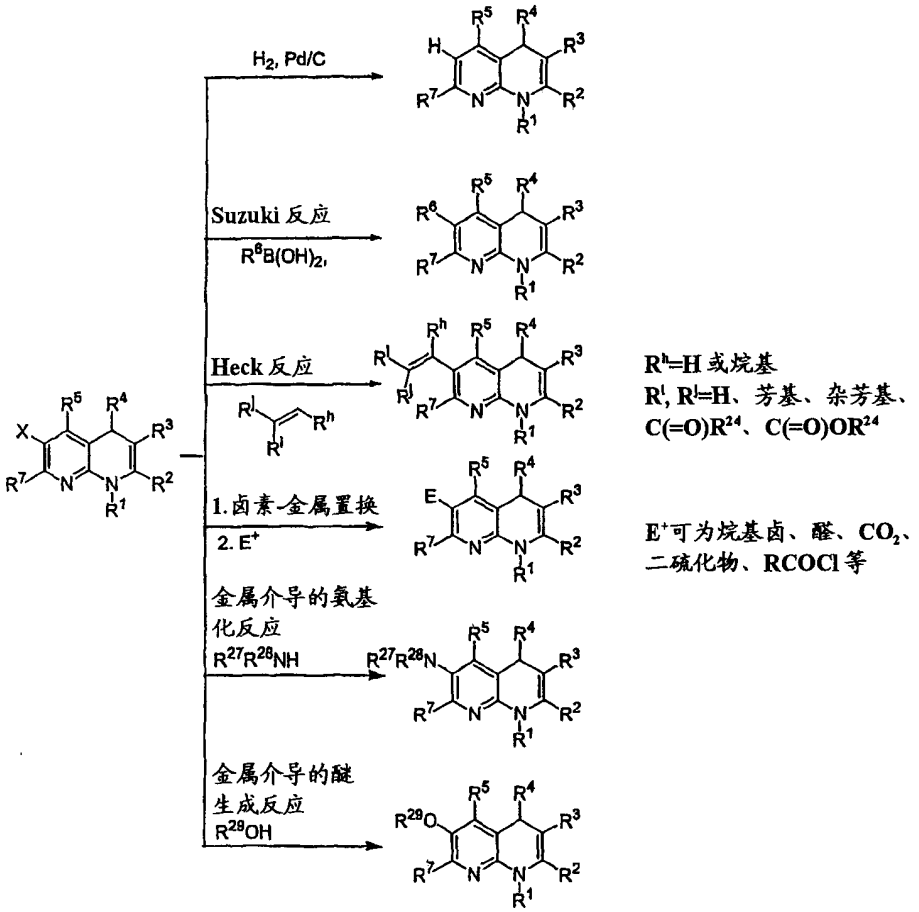
流程图 X 示例说明对式(I)化合物中 R^4 的处理，这种处理也可用于式(II)中 $R^{4'}$。

流程图 X



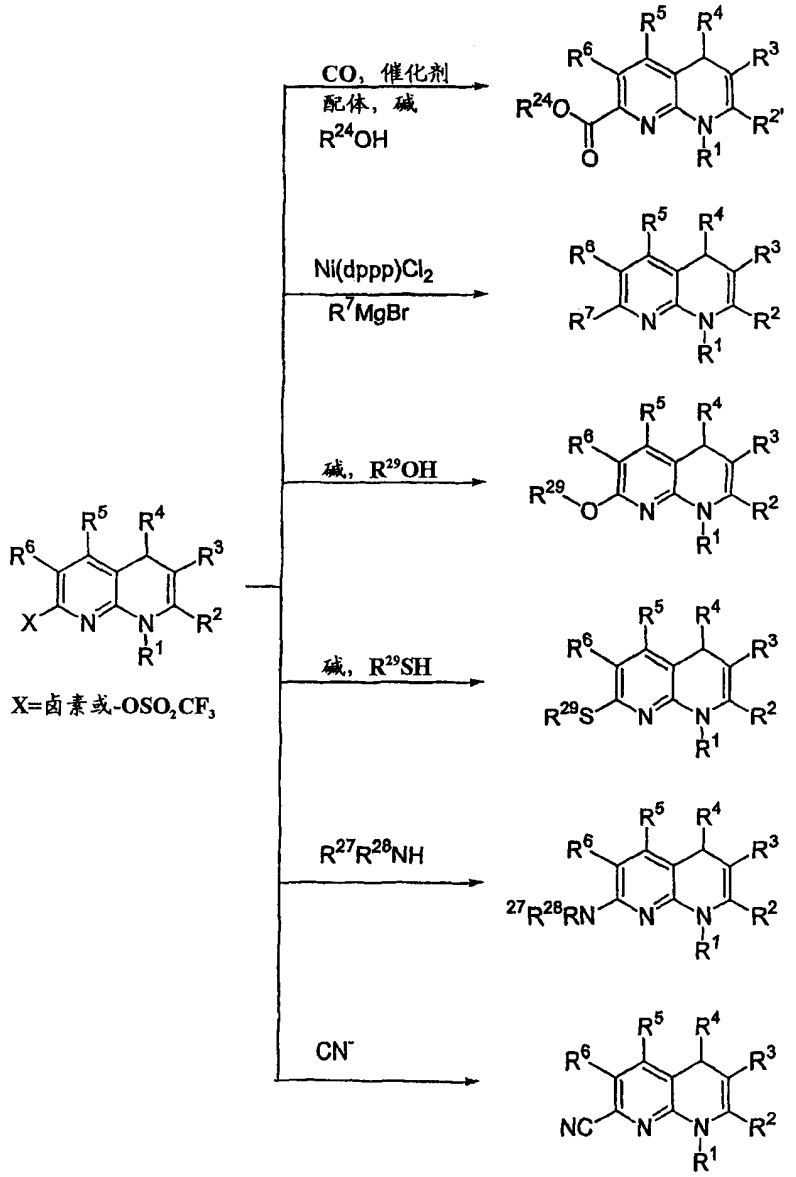
流程图 XI 示例说明对式(I)化合物中 R^6 的处理。这些处理方法也可用于式(I)的 R^5 和 R^7 以及式(II)的 $R^{5'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$。

流程图 XI



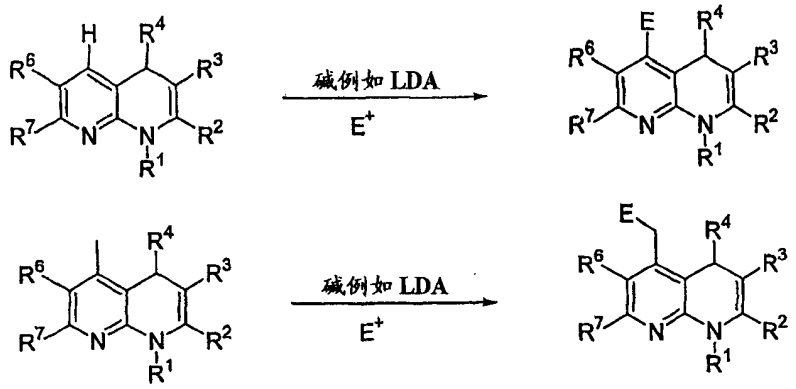
流程图 XII 示例说明对式(I)化合物中 R^7 的处理。这些处理方法也可用于式(I)的 R^5 以及式(II)的 $R^{5'}$ 和 $R^{7'}$。

流程图 XII



流程图 XIII 示例说明对式(I)化合物中 R^5 的处理。这些处理方法也可用于式(I)的 R^7 以及式(II)的 $R^{5'}$ 和 $R^{7'}$。

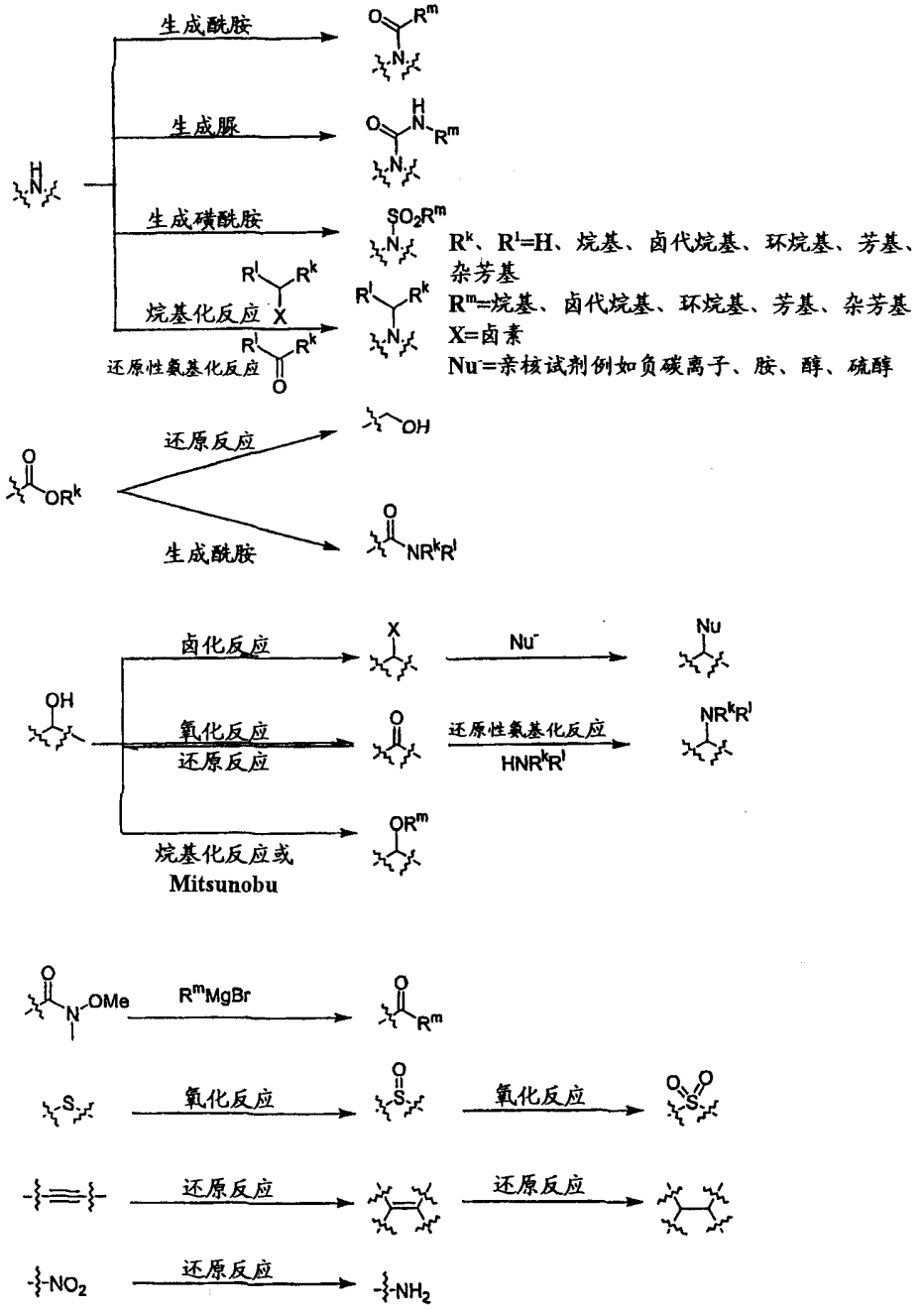
流程图 XIII



E^+为烷基卤、醛、卤素、CO_2、O_2、活化的酯等。

流程图 XIV 示例说明式(I)或(II)中某些官能团的转化方法。

流程图 XIV



新化合物的其它形式

本发明化合物还包括它的以下形式：(a) 立体异构体，(b) 药学上可接受的盐，(c) 互变异构体，(d) 受保护的酸和共轭酸，(e) 前体药物。

(a) 立体异构体

这些化合物的立体异构体可以包括但不限于对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物以及它们的组合物。这样的立体异构体可以用常规技术通过对映异构体初始原料的反应或者分离本发明化合物的异构体而制备和分离。异构体包括几何异构体。几何异构体的例子包括但不限于关于某个双键的顺式异构体或反式异构体。其它异构体也包括在本发明化合物中。异构体可以使用上述抑制剂的纯净形式或与其它异构体的混合物形式。

(b) 药学上可接受的盐

本发明化合物的药学上可接受的盐包括通常用使用的碱金属盐或者游离酸或游离碱的加成盐。只要所述盐是药学上可接受的，其性质并不重要。合适的药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸或有机酸制备。这样的无机酸实例有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自以下酸：脂肪酸、环脂肪酸、芳族酸、杂环酸、羧酸和磺酸类有机酸。有机酸和磺酸类有机酸实例包括但不限于甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、4-羟基苯甲酸、苯基乙酸、杏仁酸、扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、N-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸以及它们的组合酸。

(c) 互变异构体

本发明化合物的互变异构体包括在本发明中。由此，例如羰基包括其羰基互变异构体。

(d) 受保护的酸和共轭酸

受保护的酸包括但不限于酯、羟基氨基衍生物、酰胺和磺酰胺。

(e) 前体药物

本发明包括前体药物和前体药物的盐。本领域众所周知生成前体药物以增强母体化合物的某些特性，这样的特性包括溶解性、吸收、生物稳定性和释放时间(参见“Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems”(第六版)，Ansel等编辑，Williams & Wilkins出版，p. 27-29，(1995)，通过引用将其结合到本文)。通常使用的前体药物设计利用主要的药物生物转化反应并且也被认为属于本发明范围。主要的药物生物转化反应包括 N-脱烷基化、O-脱烷基化、脂族羟基化、芳族羟基化、N-氧化、S-氧化、脱氨基、水解反应、葡糖苷酸化、硫酸化和乙酰化反应(参见 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第九版)，编辑 Molinoff 等，McGraw-Hill 出版，p. 11-13，(1996)，通过引用将其结合到本文)。

剂量和治疗方案

本发明化合物的剂量水平通常为每天约 0.001 mg 至约 10,000 mg、优选每天约 0.005 mg 至约 1,000 mg。日剂量基于 mg/kg，可以一剂或分为几剂量给予，剂量范围为约 0.001/75 mg/kg 至约 10,000/75 mg/kg、优选约 0.005/75 mg/kg 至约 1,000/75 mg/kg。

各药物的总日剂量可以一次或分几次给予患者。通常，分剂量可以每天给予 2 至 6 次、优选每天 2-4 次、甚至更优选每天 2-3 次。剂量可以为足以产生所需的对糖尿病疾病的有效控制的立即释放剂型或缓释剂型。

用本发明联合药物和组合物预防、治疗、解除或缓解糖尿病病症或疾病的剂量方案，或其它避免或治疗糖尿病病症的剂量方案根

据各种因素进行选择。这些因素包括但不限于患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学状况、疾病严重程度、给药途径、药理学因素(例如所使用具体抑制剂的活性、效能、药动学和毒理学特征)、是否使用给药系统以及所述抑制剂是否与其它活性成分一起给药。因此，实际使用的剂量方案可以在很宽范围内变化，并且可因此偏离上述优选剂量方案的范围。

药用组合物

对于上述病症和疾病的预防或治疗方法，本发明化合物可以所述化合物本身给药。或者，因为相对于母体化合物具有更大的水溶性，所以药学上可接受的盐特别适合医学应用。

本发明化合物还可以与药学上可接受的载体以药用组合物形式给药。所述载体必须是可接受的是指与组合物中其它成分相容，并且必须对接收者没有难以容忍的有害作用。载体可以为固体、液体或两种形式，优选与所述化合物配制成单元剂量组合物，例如片剂，它可以包含基于整个剂型重量的约 0.05%至约 95%(重量)的活性化合物。也可以存在其它药学活性物质，包括其它可用于治疗糖尿病病症的化合物。

本发明活性化合物可通过任何合适的途径给药，优选以适合这样的途径的药用组合物形式给药，并且为所采用治疗方法的治疗有效量。活性化合物和组合物可以通过例如口服、舌下、鼻内、肺、粘膜、胃肠外、血管内、腹膜内、皮下、肌内或局部给药。单位剂量制剂，特别是口服单位剂量制剂例如片剂或胶囊剂，通常包含例如约 0.001 至约 500 mg、优选约 0.005 mg 至约 100 mg、更优选约 0.01 至约 50 mg 的活性成分。在为药学上可接受的盐时，以上指出的活性成分重量是指从盐衍生的药学活性离子的重量。

对于口服给药，药用组合物可以为例如以下形式：片剂、胶囊剂、混悬剂、乳剂、糊剂、溶液剂、糖浆剂或其它液体形式。药用

组合物优选制成包含特定量活性成分的剂量单位形式。如果经口给药，所述化合物可以先与例如以下物质混合：乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇，然后制成片剂或胶囊剂以方便给药。

本发明化合物的口服给药可以包括本领域已知的使药物立即给予或者通过各种机制延迟或持续给予胃肠道的制剂。立即给药制剂包括但不限于口服溶液剂、口服混悬剂、快速溶解片剂或胶囊剂、舌下片剂、崩解片剂等。延迟或持续给药制剂包括但不限于从基于小肠 pH 变化的剂型 pH 敏感性释放活性成分、缓慢侵蚀片剂或胶囊、基于制剂的物理性质在胃内滞留、所述剂型对肠道粘膜上皮的生物附着或者酶促使活性成分从所述剂型释放。预期的效果是通过对剂型处理使得有更多的时间将活性药物分子传递到作用位置。因此，肠包衣制剂和肠包衣控释制剂属于本发明范围。合适的肠包衣包括醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适合口服给药的药用组合物可以为离散单元，例如胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂，各单元包含预定量的至少一种本发明化合物；散剂或颗粒剂；在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂；或水包油或油包水乳剂。如上所述，这样的组合物可以通过任何合适的药学方法制备，该方法包括将一种或多种抑制剂与载体(可构成一种或多种辅助成分)结合在一起的步骤。通常，组合物通过将抑制剂与液体、微细固体载体或两种形式的载体均匀、紧密地混合，然后如果需要使产品成型。例如，片剂可以如下制备：压缩或模塑粉末状或颗粒状抑制剂以及任选一种或多种辅助成分。压缩片剂可以如下制备：用合适的机器将任选混合粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表

面活性剂/分散剂的自由流动形式化合物(例如粉末或颗粒)压缩。模塑片剂可以通过例如在合适机器中模塑粉末化合物制备。

口服液体剂型可以包括包含本领域通常使用的惰性稀释剂(例如水)的药学上可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这样的组合物也可以包含佐剂，例如润湿剂、乳化剂和混悬剂以及甜味剂、调味剂和香料。

适合含服(舌下)给药的药用组合物包括本发明化合物在调味基(通常为蔗糖以及阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的锭剂以及所述抑制剂在惰性基(例如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶)中的软锭剂。

胃肠外给药的制剂可以为例如水性或非水性等渗无菌注射溶液剂或混悬剂。这些溶液剂和混悬剂可以用含一种或多种上述用于口服制剂的载体或稀释剂的无菌散剂或颗粒剂制备。所述化合物可以溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄基醇、氯化钠和/或各种缓冲剂。其它佐剂和给药方式在药学领域中众所周知。

药学上可接受的载体包括所有前述载体等。本发明药用组合物可以通过药学领域所熟知的任何技术制备，例如混合各种组分。关于有效配制和给药方法的上述因素在本领域中众所周知，在标准教科书中有介绍。

使用方法

本发明还包括治疗糖尿病以及相关疾病和病症的方法。一种这样的方法包括给予其需要患者治疗有效量一种或多种式(I)化合物的步骤。

式(I)化合物可以用于本发明方法以治疗疾病，例如糖尿病(包括1型和2型糖尿病)。这样的方法还可以延迟糖尿病和糖尿病并发症的发着。按照本发明方法用式(I)化合物可以治疗或预防的其它疾病和病症包括：青春晚期糖尿病(MODY)(Herman 等，Diabetes 43:40

(1994))、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)(Zimmet 等，Diabetes Med. 11:299 (1994))、葡萄糖耐量降低(IGT)(Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus，Diabetes Care 22 (Supp. 1) S5 (1999))、空腹血糖异常(IFG)(Charles 等，Diabetes 40:796 (1991))、妊娠糖尿病(Metzger，Diabetes，40:197 (1991)和 X 代谢综合症。

式(I)化合物也可以用于本发明方法以治疗继发性糖尿病(Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus，Diabetes Care 22 (Supp. 1)，S5 (1999))。这样的继发性病因包括糖皮质激素过量、生长激素过量、嗜铬细胞瘤和药物诱导性糖尿病。可以引起糖尿病的药物包括但不限于吡甲硝苯脲、烟酸、糖皮质激素、苯妥英、甲状腺激素、β-肾上腺素能剂、α-干扰素和用于治疗 HIV 感染的药物。

本发明方法和化合物可以单独使用或者联合本领域熟练技术人员已知的治疗糖尿病和相关疾病的其它疗法和/或化合物使用。或者，可以在联合疗法中部分或完全运用本文介绍的方法和化合物。

式(I)化合物也可以联合其它已知治疗糖尿病的疗法给药，包括 PPAR 激动剂、磺酰脲类药物、非磺酰脲类促分泌剂、α-葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素敏化剂、胰岛素促分泌剂、降低肝脏葡萄糖产量的化合物、胰岛素和抗肥胖药。这样的治疗可以在给予式(I)化合物之前、同时或之后给予。胰岛素包括胰岛素的长期和短期作用的形式和制剂。PPAR 激动剂可以包括任何 PPAR 亚单元或其组合的激动剂。例如，PPAR 激动剂可以包括 PPAR-α、PPAR-γ、PPAR-δ的激动剂或任何两种或三种 PPAR 亚单元组合的激动剂。PPAR 激动剂包括例如罗西格列酮和吡格列酮。磺酰脲类药物包括例如格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲和格列吡嗪。与式(I)化合物联合给药时可用于治疗糖尿病的α-葡萄糖苷酶抑制剂包括阿卡糖、米格列醇和伏格列波糖。与式(I)化合物联合给药时可用于治疗糖尿病的胰岛素敏化剂包括噻唑烷二酮类和非噻唑烷二酮类。与式(I)化合物联合给药时可用于治疗糖尿病的降低肝脏葡萄糖产量的化合物包括甲福明，例如

Glucophage 和 Glucophage XR。与式(I)化合物联合给药时可用于治疗糖尿病的胰岛素促分泌剂包括磺酰脲类和非磺酰脲类药物：GLP-1、GIP、PAC/VPAC 受体激动剂、分泌素、那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲、格列吡嗪。GLP-1 包括半衰期比天然 GLP-1 更长的 GLP-1 衍生物，例如 GLP-1 的脂肪酸衍生物和 exendin。在本发明一个实施方案中，式(I)化合物用于与胰岛素促分泌剂联合应用以增强胰腺 β 细胞对胰岛素促分泌剂的敏感性。

式(I)化合物还可以与抗肥胖药联合用于本发明方法。抗肥胖药包括β-3 激动剂、CB-1 拮抗剂、食欲抑制剂(例如西布曲明(Meridia))和脂肪酶抑制剂(例如奥利司他(Xenical))。

式(I)化合物也可联合通常用于治疗糖尿病患者的脂质疾病的药物用于本发明方法。这样的药物包括但不限于 HMG-CoA 还原酶抑制剂、烟酸、胆汁酸螯合剂和纤维酸衍生物。式(I)化合物还可与抗高血压药(例如β-阻滞剂和 ACE 抑制剂)联合应用。

这样的联合疗法可以给予两种或两种以上药物的任何联合药物(例如式(I)化合物与胰岛素敏化剂和抗肥胖药的联合药物)。这样的联合疗法可以给予上述药用组合物的形式。

术语

本文使用的各种术语定义如下。

当介绍本发明要素或其优选实例时，冠词“所述”是指一个或多个所述要素。术语“包括”、“包含”和“具有”是指包括端点的并且除了所列的要素外可能还有其它要素。

本文使用的术语“患者”包括哺乳动物(例如人和动物)。

术语“治疗”包括任何处理、作用、应用、疗法等，其中给予患者(包括人)医学帮助实现直接或间接改善患者的病症或者减缓患者的病症或疾病的进程。

短语“治疗有效(的)”是指给予的各药物用量将实现以下目标：

改善糖尿病病症或疾病严重程度，同时避免或最小化给定治疗方法相关的副作用。

术语“药学上可接受(的)”是指主词项适合用于药品。

术语“前体药物”包括为药物前体的化合物，所述药物前体在给予患者并吸收后在体内转化为活性物质。体内转化为活性物质的过程通常经过某些过程，例如代谢转化。一种前体药物的例子是活性化合物的酰化形式。

以下定义涉及化合物的结构：在以下定义的基团或部分，通常规定了碳原子的数量，例如 1-8 个碳原子的烷基或 C1-C8 烷基。在适合二价基团的位置使用指定为单价基团的术语时应当解释为指定为二价基团，反之亦然。除非有其它说明，否则推定在所有化学式和基团中达到术语限制的常规定义和常规的稳定原子化合价。

使用符号例如“A-Q-R”时，是指以规定的顺序连接基团 A、基团 Q 和基团 R 的基团，并且此基团“A-Q-R”在构成稳定结构的基团 A 的任何位置连接。基团 Q 可以连接在构成稳定结构的基团 A 的任何位置并且基团 R 可以连接在构成稳定结构的基团 Q 的任何位置。

使用符号例如“A(OR')-R”时，是指用基团 OR'和基团 R 取代基团 A 形成的基团，并且此基团“A(OR')-R”在构成稳定结构的基团 A 的任何位置连接。基团 OR'和基团 R 可以连接在构成稳定结构的基团 A 的任何位置。

术语“卤素”是指选自氟、氯、溴或碘的卤素基团。

术语“烷基”是指饱和脂肪烃基。“烷基”是指支链和无支链烷基。“烷基”的例子包括 1-10 个碳原子的直链烷基和 3-10 个碳原子的支链烷基。其它例子包括 1-6 个碳原子的直链烷基和 3-6 个碳原子的支链烷基。此术语的实例有例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。可以缩写为“Alk”。应当理解的是用“烷”或“烷基”前缀的任何组合术语是指根据上述定

义的“烷基”的类似物。例如术语“烷氧基”、“烷硫基”、“烷基氨基”是指分别经由氧、硫或氮原子连接第二个基团的烷基。

术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子置换的烷基。此术语实例有例如三氟甲基。更多优选的卤代烷基为被一个或多个氟或氯取代的烷基。术语“卤代烷氧基”是指经由氧原子连接第二个基团的卤代烷基。

术语“烯基”是指单或多不饱和脂族烃基。所述单或多不饱和脂族烃基包含至少一个碳-碳双键。“烯基”是指支链和无支链烯基，各基团任选部分或全部卤化。“烯基”的例子包括 2-10 个碳原子的直链烯基和 3-10 个碳原子的支链烯基。其它例子包括 2-6 个碳原子的直链烯基和 3-6 个碳原子的支链烯基。此术语的实例有例如乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、癸烯基等。

术语“炔基”是指单或多不饱和脂族烃基。所述单或多不饱和脂族烃基包含至少一个碳-碳三键。“炔基”是指支链和无支链炔基，各基团任选部分或全部卤化。“炔基”的例子包括 2-10 个碳原子的直链炔基和 4-10 个碳原子的支链炔基。其它例子包括 2-6 个碳原子的直链炔基和 4-6 个碳原子的支链炔基。此术语的实例有例如乙炔基、丙炔基、辛炔基等。

术语“环烷基”是指以上定义的烷基的单环或多环类似基团。除非另有说明，否则环烷基环可以在得到稳定结构的任何碳原子连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适碳原子被取代。环烷基的例子为 3-10 个碳原子的饱和环烷基。其它例子包括 3-6 个碳原子的环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片烷基、金刚烷基等。

术语“环烯基”是指以上定义的烯基的单环或多环类似基团。除非另有说明，否则环烯基环可以在得到稳定结构的任何碳原子连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适碳原子被取

代。环烯基的例子为 4-10 个碳原子的环烯基。其它例子包括 4-6 个碳原子的环烯基。示例性环烯基包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、降冰片烯基等。

术语“杂环烷基”是指一个或多个碳原子被一个或多个独立选自氮、氧或硫原子替换的单环或多环结构的“环烷基”。任何氮原子可以任选被氧化或季铵化并且任何硫原子可以任选被氧化。除非另有说明，否则杂环烷基环可以在得到稳定结构的任何碳原子或杂原子连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适碳原子或杂原子被取代。杂环烷基的例子有含 2-9 个碳原子和 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的饱和杂环烷基。杂环烷基的实例包括吗啉基、吡嗪基、四氢呋喃基等。

术语“杂环烯基”是指一个或多个碳原子被一个或多个独立选自氮、氧或硫原子替换的单环或多环结构的“环烯基”。任何氮原子可以任选被氧化或季铵化并且任何硫原子可以任选被氧化。除非另有说明，否则杂环烯基环可以在得到稳定结构的任何碳原子或杂原子连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适碳原子或杂原子被取代。杂环烯基的例子有含 2-9 个碳原子和 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的杂环烯基。杂环烯基的实例包括二氢吡喃、二氢呋喃等。

术语“环烷氧基”是指式-O-环烷基的单键基团，即经由氧原子连接到第二个基团的环烷基。

术语“酰基”是指式-C(=O)-烷基和-C(=O)-环烷基的单键基团，即经由羰基 C(=O)连接至第二个基团的烷基或环烷基，其中所述烷基可以进一步被环烷基、芳基或杂芳基取代。酰基的实例包括-C(=O)Me(乙酰基)、-C(=O)CH_2-环丙基(环丙基乙酰基)、-C(=O)CH_2Ph(苯基乙酰基)等。

术语“芳基”是指 6-10 元单环或多环芳族碳环，例如苯基和萘基。除非另有说明，否则芳基环可以在得到稳定结构的任何碳原子

连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适碳原子被取代。术语“芳基”是指无取代的芳基和任选被一个或多个以下基团取代的芳基：卤素、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、C2-C6 烯基、C4-C6 环烯基、C2-C6 炔基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基(例如-NHMe 和-$N(Me)_2$)、C1-C6 酰基、巯基、烷硫基、羧酸。所有以上取代可以任选被所选基团进一步取代形成稳定结构。此术语可缩写为“Ar”。应当理解的是用“芳”或“芳基”前缀的任何组合术语是指根据以上定义的“芳基”的类似基团。例如术语“芳氧基”、“芳硫基”、“芳基氨基”分别是指经由氧、硫或氮连接第二个基团的芳基。

术语“杂芳基”是指稳定的 5-8 元(但优选 5 或 6 元)单环或 8-11 元双环芳族杂环基。各个杂芳基包含 1-10 个碳原子和 1-5 个独立选自氮、氧和硫的杂原子，其中任何硫杂原子可任选被氧化并且任何氮杂原子可任选被氧化或季铵化。除非另有说明，否则杂芳基环可以在得到稳定结构的任何合适杂原子或碳原子连接，并且如果被取代，可以在任何得到稳定结构的合适杂原子或碳原子被取代。术语“杂芳基”包括无取代的杂芳基或任选被一个或多个以下基团取代的杂芳基：卤素、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、C2-C6 烯基、C4-C6 环烯基、C2-C6 炔基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基(例如-NHMe 和-$N(Me)_2$)、C1-C6 酰基、巯基、烷硫基、羧酸。“杂芳基”的实例包括例如以下基团：呋喃基、噻吩基、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、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、嘌呤基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、肉啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基和吩噁嗪基。术语例如“杂

芳氧基”、“杂芳硫基”、“杂芳基氨基”分别是指经由氧、硫或氮原子连接第二个基团的杂芳基。

术语“任选”或“任选的”是指随后描述的事件或事项可以发生或不发生，所描述内容包括事件或事项发生的情况以及不发生的情况。例如“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或不被取代，所描述内容包括取代的芳基和没有取代的芳基。

在 Journal of Organic Chemistry 各卷的第一期列出了有机化学领域普通技术人员采用的详细缩写列表；此列表通常是标题为“Standard List of Abbreviations”的表格。所述列表包含的缩写词、有机化学领域普通技术人员采用的所有缩写词通过引用结合到本文。

对于本发明目的，根据 CAS 版本 Handbook of Chemistry and Physics(第 67 版，1986-87)封里的元素周期表鉴定化学元素。

缩写词和首字母组合词

在整个公开内容中使用以下缩写词时，它们具有以下含义：

CH_2Cl_2	二氯甲烷
THF	四氢呋喃
CH_3CN	乙腈
Na_2SO_4	无水硫酸钠
$MgSO_4$	无水硫酸镁
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	乙醚
Et_3N	三乙胺
H_2	氢
CO	一氧化碳
HCl	盐酸

Hex	己烷
^{1}H NMR	质子核磁共振
HPLC	高效液相色谱
K_2CO_3	碳酸钾
Cs_2CO_3	碳酸铯
NH_4Cl	氯化铵
LC/MS	液相色谱/质谱
MeOH	甲醇
MS ES	电喷雾质谱
$NaHCO_3$	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
RT	保留时间
h	小时
min	分钟
$Pd(OAc)_2$	醋酸钯
$Ni(dppp)Cl_2$	[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]二氯化镍(II)
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
LTMP	四甲基哌啶锂
BuLi	丁基锂
TLC	薄层色谱法
TFA	三氟乙酸
TMEDA	四甲基乙二胺
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'联萘
HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
NaH	氢化钠
MeMgBr	甲基溴化镁
DPPP	(二苯基膦基)丙烷

DME	二甲氧基乙烷
$AlCl_3$	氯化铝
TEA	三乙胺
CS_2	二硫化碳
MeI	甲基碘
t-BuOK	叔丁醇钾
KHMDS	六甲基二硅氨烷钾
LiHMDS	六甲基二硅氨烷锂
NaOBr	次溴酸钠
Br_2	溴
Conc.	浓
Pd/C	碳载钯
EtOH	乙醇
NH_3	氨
NaOMe	甲醇钠
PPh_3	三苯基膦
NaH	氢化钠
LDA	二异丙基氨基锂
$SOCl_2$	亚硫酰氯
MsCl	甲磺酰氯
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
NMM	4-甲基吗啉
AcOH	乙酸
$Na_2S_2O_3$	硫代硫酸钠
H_2SO_4	硫酸
$CHCl_3$	氯仿
MnO_2	氧化锰(IV)
LAH	氢化铝锂

ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶
EDTA	乙二胺四乙酸
CCl_2FCClF_2	1,1,2-三氯三氟乙烷
$NaNO_2$	亚硝酸钠

制备实施例

本发明化合物的制备实施例提供以下具体合成方法。在表 1A 和 2A 中，各化合物的合成方法参考前面的示例性制备步骤。在表 1B 和 2B 中，各化合物的建议合成方法参考前面的示例性制备步骤。

所有反应在正压力下的无水氩气或无水氮气中进行，并且除非另有说明，否则进行磁力搅拌。敏感的液体和溶液用注射器或套管转移，并且通过橡胶隔膜引入反应容器中。商业级试剂和溶剂直接使用无需再提纯。

除非另有说明，否则术语“减压浓缩”是指使用 Buchi 旋转蒸发器在约 15 mm Hg 下进行。所有的温度报告为未校正的摄氏度(°C)。除非另有说明，否则所有的份数和百分数为体积百分数。

质子(^1H)核磁共振(NMR)谱用 Varian Mercury (300 MHz)或 Bruker Avance (500 MHz)光谱仪，以 Me_4Si(δ 0.00)或残余质子化溶剂($CHCl_3$ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49)作标准进行检测。没有在以下的具体表征中公开的合成实施例的 NMR 数据与它们的相应结构赋值一致。

HPLC–MS 谱用以下设备获得: Hewlett-Packard 1100 HPLC，配置四个泵、设置在 254 nm 的可变波长检测器、YMC pro C-18 柱(2 x 23 mm，120A)和 Finnigan LCQ 离子阱质谱仪(电喷雾离子化)。根据来源的离子数量用不同离子时间在 120-1200 amu 进行光谱扫描。洗脱剂为 A: 2% CH_3CN 的水溶液(含 0.02% TFA)和 B: 含 2%水的 CH_3CN(含 0.018% TFA)。采用从 10% B 至 95%(3.5 分钟)以流速 1.0 mL/min 的梯度洗脱，开始保持 0.5 分钟，最后在 95% B 保持 0.5 分

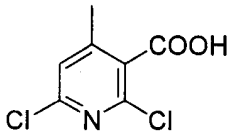
钟。总操作时间 6.5 分钟。

由 Robertson Microlit Labs，Madison NJ 进行元素分析。如果进行了元素分析但在具体表征中没有此公开分析结果，则分析结果与它们相应的结构赋值一致。

给出的以下具体实施例示例说明涉及所述式(I)的本发明，但是不应该将其解释为对本发明范围的任何方式的限制。

中间体 A:

2,6-二氯-4-甲基-烟酸



方法 1

将亚硝酸钠(2.73 g，39.6 mmol)的水(15 mL)溶液缓慢加入可购得的(Maybridge) 2,6-二氯-4-甲基-烟酰胺(4.5 g，22 mmol)的浓硫酸溶液，产热并释放出褐色气体。在室温下搅拌混合物 15 min，然后加热至 60 °C 7 h。将溶液冷却至 0 °C，然后加入水(15 mL)。过滤收集所得白色沉淀，用己烷洗涤。水层滤液用 EtOAc (3X)萃取，合并的有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物与白色沉淀合并得到白色固体 2,6-二氯-4-甲基-烟酸 (4.39 g，97%): LCMS RT: 1.20 min，MH^+: 206.3。

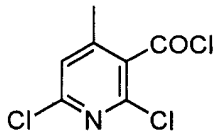
方法 2

将浓硝酸(14 mL)加入冷(0°C)浓硫酸(43 mL)，保持内部温度低于 10°C。加毕，将酸混合物加热至 70°C，加入可购得的(Avocado) 2,6-二氯-4-甲基烟酰腈(20.0 g，107 mmol)。温度升高直至反应物内部温度达到 105°C。此时停止加热，在 2 h 后，TLC 分析显示全部反应。冷却反应混合物至室温，在剧烈搅拌下缓慢加入冰(100 g)中。滤

出固体，用冷水(10 mL)洗涤。将固体溶于 EtOAc (100 mL)，溶液用 Na_2SO_4 干燥，浓缩获得白色固体 2,6-二氯-4-甲基-烟酸(21.0 g，96%)：R_f = 0.20 (1:1 EtOAc:Hex)。

中间体 B:

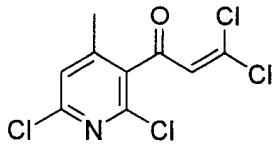
2,6-二氯-4-甲基-烟酰氯



将 2,6-二氯-4-甲基-烟酸(3.94 g，19.1 mmol)的亚硫酰氯(18 mL)溶液加热至 80°C 2 h。在冷却后，真空浓缩溶液得到黄色油状物 2,6-二氯-4-甲基-烟酰氯。将其直接用于下一步无需再提纯。此转化反应也可用乙二酰氯与催化用 DMF 替代亚硫酰氯完成。

中间体 C:

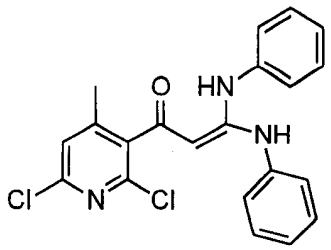
3,3-二氯-1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-丙烯酮



将前面反应的 2,6-二氯-4-甲基-烟酰氯的 CH_2Cl_2(10 mL)溶液缓慢加入搅拌下的 $AlCl_3$(2.54 g，19.1 mmol)的 CH_2Cl_2(54 mL)冷(0°C)浆状溶液。在 15 min 后，将 1,1-二氯乙烯(1.5 mL，1.85 g，19.1 mmol)滴加到混合物中。让反应物升至室温，搅拌过夜。将混合物倾在冰上，冰的浆状物用 1 N HCl (50 mL)酸化。连续搅拌 20 min，然后用 CH_2Cl_2 (3X)萃取产物。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到黄色油状物 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-丙烯酮(4.22 g，77 %)：LCMS RT: 3.25，MH^+: 284.3，R_f = 0.47 (4:1 Hex:EtOAc)。

中间体 D:

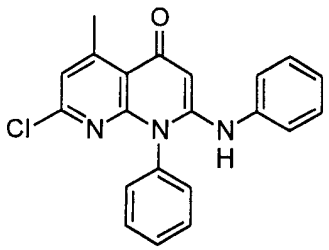
1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-3,3-双-苯基氨基-丙烯酮



将苯胺(4.04 mL，44.4 mmol)的 TEA(6.2 mL，44.4 mmol)溶液缓慢加入搅拌下的 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-丙烯酮(4.22 g，14.8 mmol)的二噁烷(50 mL)冷(0°C)溶液。让反应物升至室温，搅拌过夜。真空浓缩混合物直至大部分的溶剂被除去，然后用水稀释残余物，用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(7:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得黄色固体 1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-3,3-双-苯基氨基-丙烯酮(2.22 g，40 %): LCMS RT: 3.21 min; MH^+: 398.2，R_f = 0.27 (2:1 Hex:EtOAc)。

中间体 E:

7-氯-5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]-萘啶-4-酮

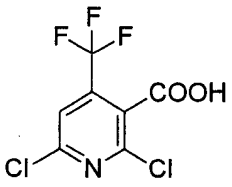


将 1-(2,6-二氯-4-甲基-吡啶-3-基)-3,3-双-苯基氨基-丙烯酮(2.17 g，5.45 mmol)和 t-BuOK(1.10 g，9.81 mmol)的二噁烷(55 mL)混合物加热至 80°C 过夜。冷却反应物，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得橙色固体 7-氯-5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(1.297 g，66%): LCMS RT: 2.52 min，MH^+: 362.3，R_f = 0.18 (1:1 EtOAc:Hex)。此转化反应也可

用其它质子惰性溶剂(例如 DMF 和 THF)与其它碱(例如 NaH)的组合完成。

中间体 F:

2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酸



方法 1

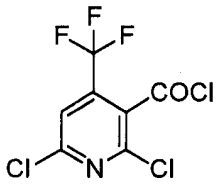
将 $NaNO_2$(9.59 g，139 mmol)的水(95 mL)溶液缓慢加入可购得的(Oakwood) 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酰胺(20.0 g，77 mmol)的浓硫酸溶液，产热并释放出褐色气体。在室温下搅拌混合物 15 min，然后加热至 60°C 18 h。将溶液冷却至 0°C，然后加入水(15 mL)。所得混合物用 Et_2O (3X)萃取，合并的有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用己烷研磨，真空过滤得到乳白色固体 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酸 (19 g，95%)：R_f = 0.30 (9:1 CH_2Cl_2:MeOH)，^{1}H-NMR (d_6-DMSO，300 MHz) δ 8.18 (s，1H)。

方法 2

将浓 HNO_3(13.3 mL)加入冷(0°C)浓硫酸(60 mL)，保持内部温度低于 10°C。加毕，将酸混合物加热至 70°C，加入可购得的(Maybridge) 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酰腈(20.0 g，83 mmol)。温度升高直至反应物内部温度达到 100°C。在加热 1 h 后，TLC 分析显示全部反应。冷却反应混合物至室温，强烈搅拌下缓慢加入冰(100 g)中，用 Et_2O (3X)萃取。合并有机层，用盐水洗涤。溶液用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到乳白色固体 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酸 (19.1 g，89%)：R_f = 0.30 (9:1 CH_2Cl_2:MeOH)，^{1}H-NMR (d_6-DMSO，300 MHz) δ 8.18 (s，1H)。

中间体 G:

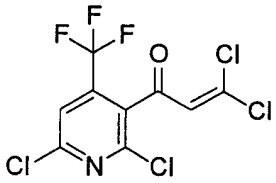
2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酰氯



将 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酸(3.22 g，13.2 mmol)的亚硫酰氯 (9 mL) 溶液在回流下加热 3 h。在冷却后，真空浓缩溶液得到 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酰氯黄色油状物，将其直接用于下一步无需再提纯。此转化可以用乙二酰氯与催化用 DMF 替代亚硫酰氯完成。

中间体 H:

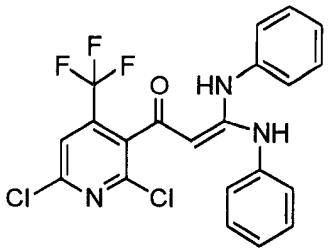
3,3-二氯-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮



将前面反应的 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟酰氯的 CH_2Cl_2(14 mL)溶液缓慢加入搅拌下的 $AlCl_3$(4.4 g，33.0 mmol)的 CH_2Cl_2(14 mL)冷(0°C)浆状溶液。在 15 min 后，将 1,1-二氯乙烯(2.6 mL，33.0 mmol)滴加到混合物中。让反应物升至室温，搅拌过夜。将混合物倾在冰上，用 CH_2Cl_2 分配。收集有机层并将其冷却至 0°C，然后加入 TEA(4.6 mL，33 mmol)。在 15 min 后，撤除冰浴，让反应物升至室温，再搅拌 30 min。溶液用 1N HCl、$NaHCO_3$ 和水洗涤。让有机层通过硅胶垫，真空浓缩得到 3,3-二氯-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮：(4.3 g，95%)褐色油状物：LCMS RT: 3.59，MH^+: 488.1，R_f = 0.44 (EtOAc)。

中间体 I:

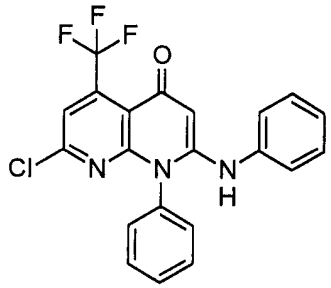
3,3-二苯氨基-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮



将苯胺(18.4 mL，202 mmol)的 TEA (28.2 mL，202 mmol)溶液缓慢加入搅拌下的 3,3-二氯-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮(22.9 g，67.4 mmol)的二噁烷(220 mL)冷(0°C)溶液。让反应物升至室温，搅拌过夜。混合物用 10% HCl 处理，用 Et_2O(3X)萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(6:1 Hex:EtOAc)处理残余物得到乳白色固体 3,3-二苯氨基-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮(13.10 g，43%): ^{1}H-NMR (d_6-DMSO，300 MHz) δ 12.24 (br s，1H)，9.20 (br s，1H)，7.95 (s，1H)，7.12-7.42 (m，10H)，4.82 (s，1H)；R_f = 0.60 (6:1 Hex:EtOAc)。

中间体 J:

2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

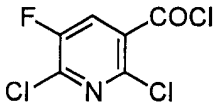


将 3,3-二苯氨基-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-丙烯-1-酮(12.9 g，28.5 mmol)和 t-BuOK (28.5 mL，28.5 mmol，1M 的 THF 溶液)的二噁烷(200 mL)混合物在回流下加热过夜。冷却反应物，真空浓缩，用饱和 NH_4Cl 处理，用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(6:1

Hex:EtOAc)处理残余物获得乳白色固体 2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(11.2 g，95%): LCMS RT: 3.00 min，MH^+: 416.7，R_f = 0.25 (3:1 Hex:EtOAc)。此转化可以用其它质子惰性溶剂(例如 DMF 和 THF)与其它碱(例如 NaH)的组合完成。

中间体 K:

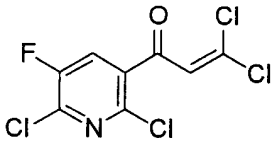
2,6-二氯-5-氟烟酰氯



将可购得的(Aldrich) 2,6-二氯-5-氟烟酸 (5.00 g，23.8 mmol)的亚硫酰氯 (15 mL)溶液在回流下加热 3 h。在冷却后，真空浓缩溶液得到褐色油状物 2,6-二氯-5-氟烟酰氯，将其直接用于下一步无需再提纯。此转化可以用乙二酰氯与催化用 DMF 替代亚硫酰氯完成。

中间体 L:

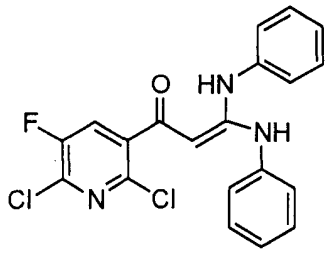
3,3-二氯-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



将前面反应的 2,6-二氯-5-氟烟酰氯的 CH_2Cl_2(25 mL)溶液缓慢加入搅拌下的 $AlCl_3$(7.9 g，59.5 mmol)的 CH_2Cl_2(25 mL) 冷(0°C)浆状溶液。在 15 min 后，将 1,1-二氯乙烯(4.75 mL，59.5 mmol)滴加到混合物中。让反应物升至室温，搅拌过夜。将混合物倾在冰上，用二氯甲烷分配。收集有机层并冷却至 0°C，然后加入 TEA (8.3 mL，59.5 mmol)。在 15 min 后，撤除冰浴，让反应物升至室温，再搅拌 30 min。溶液用 1N HCl、$NaHCO_3$ 和水洗涤。让有机层通过硅胶垫，真空浓缩得到 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮: (6.1 g，90%)褐色油状物: ^{1}H-NMR (d_6-DMSO，300 MHz) δ 8.43 (d，1H，J = 8.4 Hz)，7.56 (s，1H)，R_f = 0.76 (3:1 Hex:EtOAc)。

中间体 M:

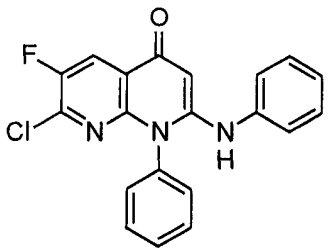
3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



3,3-二氯-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(6.70 g，23.2 mmol)的二噁烷(50 mL) 0°C 溶液中加入 TEA (9.7 mL，69.6)，随后加入苯胺(6.3 mL，69.6 mmol)。在 1 h 后让反应物升至室温，搅拌过夜。真空浓缩混合物直至大部分的溶剂被除去，然后用水稀释残余物，用二氯甲烷(2X)萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。用硅胶 Biotage 色谱法提纯残余物获得黄色固体 3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(4.2 g，49%): LCMS RT: 3.47 min; MH^+: 402.6。

中间体 N:

2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

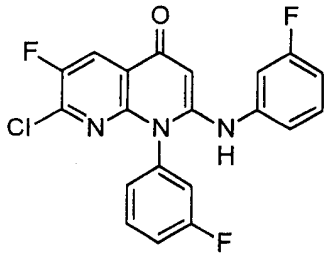


将 3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(2.3 g，5.7 mmol)和 t-BuOK (1.28 g，11.4 mmol)的二噁烷(80 mL)混合物在 80°C 搅拌过夜。冷却反应物，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法处理残余物获得浅黄色固体 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(1.0 g，50%): LCMS RT: 2.60 min，MH^+: 366.8。

此转化可以用其它质子惰性溶剂(例如 DMF 和 THF)与其它碱(例如 NaH)的组合完成。

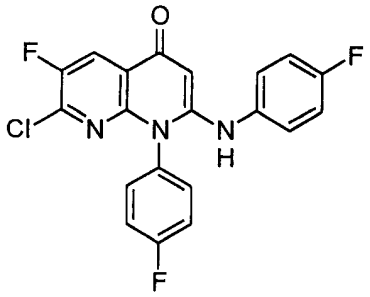
中间体 N_1-N_{12} 采用用于上述中间体 N 的 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮以及适当的胺合成:

中间体 N_1:



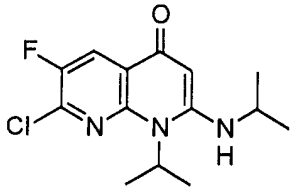
LCMS RT: 2.81 min，MH^+: 402.3

中间体 N_2:



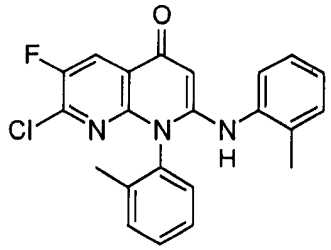
LCMS RT: 2.73 min，MH^+: 402.4

中间体 N_3:



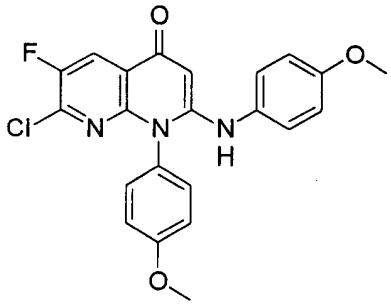
LCMS RT: 2.30 min，MH^+: 298.1

中间体 N_4:



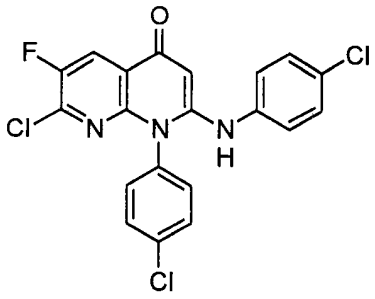
LCMS RT: 2.88 min，MH^+: 394.3

中间体 N_5:



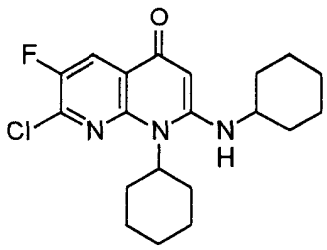
LCMS RT: 2.78 min，MH^+: 426.3

中间体 N_6:



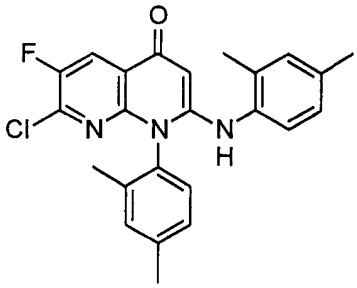
LCMS RT: 3.09 min，MH^+: 434.5

中间体 N_7:



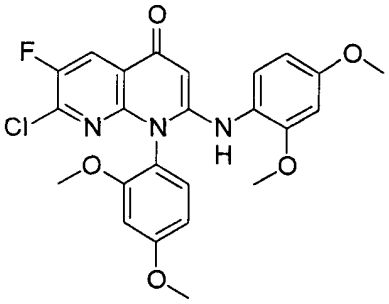
LCMS RT: 3.07 min，MH^+: 378.2

中间体 N_8:



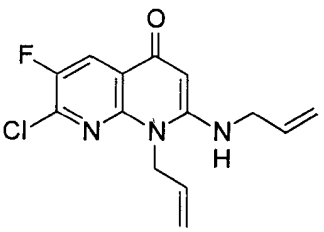
LCMS RT: 3.15 min，MH^+: 422.4

中间体 N_9:



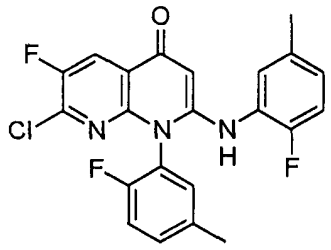
LCMS RT: 2.90 min，MH^+: 486.3

中间体 N_{10}:



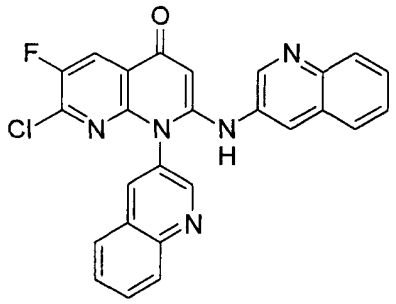
LCMS RT: 2.22 min，MH^+: 294.2

中间体 N_{11}:



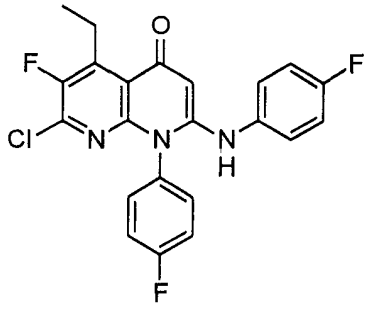
LCMS RT: 3.05 min，MH^+: 430.4

中间体 N_{12}:



LCMS RT: 2.51 min，MH^+: 468.3

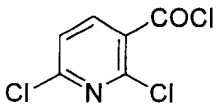
中间体 N_{13}



LCMS RT: 3.10 min，MH^+: 430.4

中间体 O:

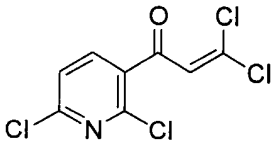
2,6-二氯烟酰氯



将可购得的(Aldrich) 2,6-二氯-烟酸(2.0 g，10.4 mmol)的亚硫酰氯(10 mL)溶液加热至 80°C 2 h。在冷却后，真空浓缩溶液得到黄色油状物 2,6-二氯-烟酰氯，将其直接用于下一步无需再提纯。此转化可以用乙二酰氯与催化用 DMF 替代亚硫酰氯完成。

中间体 P:

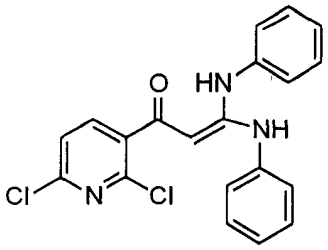
3,3-二氯-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



将前面反应的 2,6-二氯-烟酰氯 (1.0 g，4.76 mmol)的 CH_2Cl_2(5 mL)溶液缓慢加入搅拌下的 $AlCl_3$ (0.64 g，4.76 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL)冷(0°C)浆状溶液。在 15 min 后，将 1,1-二氯乙烯(0.38 mL，0.46 g，4.76 mmol)滴加到混合物中。让反应物升至室温，搅拌过夜。然后将混合物倾在冰上，用 1 N HCl (15 mL)酸化。连续搅拌 20 min，产物用二氯甲烷(3X)萃取。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到浅黄色油状物 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮 (0.88 g，68%): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$，300 MHz) δ 8.38，d，J = 8.4，1H)，7.40 (d，J = 8.4，1H)，7.10 (s，1H)；R_f = 0.51 (4:1 Hex:EtOAc)。

中间体 Q:

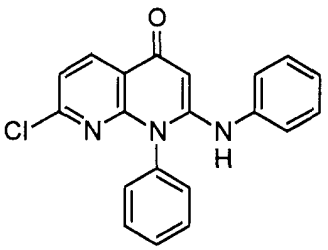
3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



将苯胺(1.01 mL，11.1 mmol)的 TEA (1.55 mL，11.1 mmol)溶液缓慢加入搅拌下的 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(1.0 g，3.69 mmol)的二噁烷(20 mL)冷(0°C)溶液。让反应物升至室温，搅拌过夜。真空浓缩混合物直至大部分溶剂被除去。残余物用水稀释，用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(6:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得淡黄色固体 3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(0.69 g，49%): LCMS RT: 3.81 min; MH^+: 384.2。

中间体 R:

2-苯氨基-7-氯-1-苯基-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮

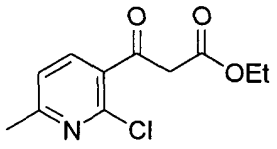


将 3,3-二苯氨基-1-(2,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(0.08 g，0.21 mmol)和 NaH(0.009 g，0.23 mmol)的 THF(6 mL)混合物加热至 80°C 过夜。冷却反应物，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(3:1 Hex:EtOAc)处理残余物获得乳白色固体 2-苯氨基-7-氯-1-苯基-2,3-二氢-1,8-萘啶-4(1H)-酮(49 mg，68%): LC-MS RT: 2.56 min，MH^+: 348.2。此转化可用其它质子惰性溶剂(例如二噁烷和 DMF)与其

它碱(例如 t-BuOK)的组合完成。

中间体 S:

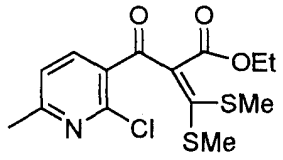
3-(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))-3-氧代丙酸乙酯



3-(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))-3-氧代丙酸乙酯通过 Journal of Medicinal Chemistry，1986，29，2363 介绍的常规方法制备。产物: MH^+: 242.1，LCMS RT: 2.33 和 3.06 min (酮-烯醇)。

中间体 T:

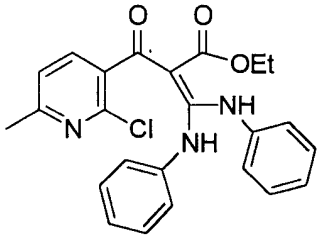
(2Z)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基]-3,3-二甲硫基-丙-2-烯酸乙酯



将 Cs_2CO_3(24.0 g，72.5 mmol)加入 3-(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))-3-氧代丙酸乙酯(7.0 g，29 mmol)的 THF (290 mL)溶液。将反应混合物冷却至–10°C，在 15 min 后，加入 CS_2(8.7 mL，145 mmol)。连续搅拌 2 h，加入 MeI (4.5 mL，72.5 mmol)。让反应物在 18 h 内缓慢升至室温，过滤。真空浓缩滤液获得黄色油状物(2Z)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基]-3,3-二甲硫基丙-2-烯酸乙酯，无需提纯直接使用。LCMS RT: 2.79 min，MH^+: 345.8。可以使用各种不同的烷基卤猝灭所产生的硫阴离子。

中间体 U:

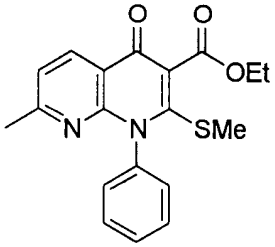
(2E)-3,3-双(苯基氨基)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))-羰基]丙-2-烯酸乙酯



将(2Z)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基]-3,3-二甲硫基丙-2-烯酸乙酯(100. mg，0.28 mmol)和苯胺(0.076 mL，0.83 mmol)的 THF (1.4 mL)溶液在回流下加热 18 h。冷却反应物至室温，真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得(2E)-3,3-双(苯基氨基)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基]丙-2-烯酸乙酯(55.6 mg，44%): LCMS RT: 3.56 min，MH^+: 436.3。

中间体 V:

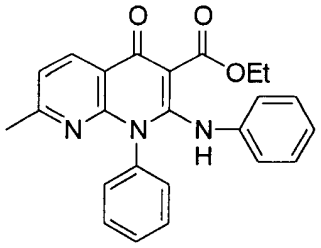
7-甲基-2-甲硫基-4-氧代-1-苯基氢吡啶并[2,3-b]-吡啶-3-甲酸乙酯



将苯胺(3.96 mL，43.5 mmol)加入(2Z)-2-[(2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基]-3,3-二甲硫基丙-2-烯酸乙酯(5.13 g，14.5 mmol)的 DMSO (72.5 mL)溶液。将反应溶液加热至 70°C 18 h，然后冷却至室温。溶液用 EtOAc 稀释，用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。用乙醚研磨所得橙色油状物获得部分所需的黄色固体产物。其它产物通过硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理母液获得。两次提纯获得黄色固体 7-甲基-2-甲硫基-4-氧代-1-苯基氢吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯(2.87 g，56%): LCMS RT: 2.85 min，MH^+: 355.0。

中间体 W:

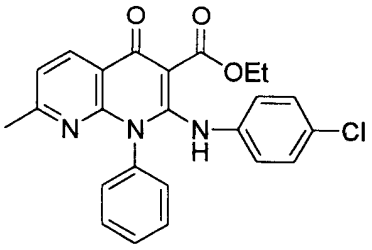
7-甲基-4-氧代-1-苯基-2-(苯基氨基)氢-吡啶并[2,3-b]-吡啶-3-甲酸乙酯



将(2E)-3,3-双(苯基氨基)-2-((2-氯-6-甲基(3-吡啶基))羰基)丙-2-烯酸乙酯(85.0 mg，0.195 mmol)和 t-BuOK(67 mg，0.60 mmol)的二噁烷(2 mL)溶液在回流下加热 48 h。冷却反应物至室温，真空浓缩。硅胶快速色谱法(3:1 Hex:EtOAc 至 100% EtOAc)处理残余物获得白色固体 7-甲基-4-氧代-1-苯基-2-(苯基氨基)氢吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯(39 mg，49%): LCMS RT: 2.80 min，MH^+ 400.0。此转化可用其它质子惰性溶剂(例如 DMF 和 THF)与其它碱(例如 NaH)的组合完成。

中间体 X:

2-[(4-氯苯基)氨基]-7-甲基-4-氧代-1-苯基-氢吡啶并-[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯

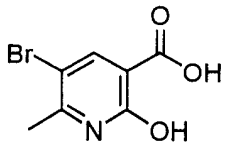


将 KHMDS (0.5 M 的甲苯溶液，0.84 mL，0.42 mmol)加入 4-氯苯胺(71.4 mg，0.560 mmol)的 THF (0.70 mL)冷(-78°C)溶液。在 2 h 后，加入 7-甲基-2-甲硫基-4-氧代-1-苯基氢吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯(100 mg，0.28 mmol)的 THF (0.70 mL)溶液使得立即形成橙色溶液。将反应物缓慢升至室温，搅拌 21 h，用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。水溶液用 Et_2O(3X)萃取，合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得白色固体 2-[(4-氯苯基)氨基]-7-甲基-4-氧代-1-苯基氢吡啶并

[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯(30.0 mg，25%)：LCMS RT: 2.98 min，MH^+ 434.0。

中间体 Y:

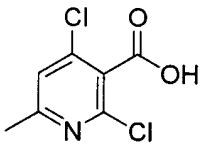
5-溴-2-羟基-6-甲基烟酸



NaOBr 溶液如下制备：将 Br_2 (11.4 g，3.66 mL，71.3 mmol)加入搅拌下冷(0°C)的 NaOH (7.8 g，196 mmol)的水(90 mL)溶液。此溶液升至室温，然后加入到可购得的(Aldrich) 2-羟基-6-甲基吡啶-3-羧酸(10.0 g，65.1 mmol)和 NaOH(7.8 g，196 mmol)的水(30 mL)溶液。搅拌 5 min 后，将混合物冷却至 0°C，用浓盐酸小心酸化。滤出沉淀，用 $MgSO_4$ 干燥得到 5-溴-2-羟基-6-甲基烟酸(15.0 g，99%)：^1H NMR (DMSO-d_6) 8.25 (s，1H)，2.41 (s，3H)；MH^+: 232.0。$C_7H_6BrNO_3$ 的元素分析计算值：C，36.23；H，2.61；N，6.04；Br，34.44；实测值：C，36.07；H，2.44；N，5.91；Br，34.43。

中间体 Z (与中间体 BA 相同):

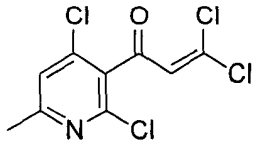
2,4-二氯-6-甲基烟酸



将可购得的(Maybridge)2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(1.0 g，4.3 mmol)和 NaOH (342 mg，8.6 mmol)的水(1.7 mL)与 MeOH (1.5 mL)溶液加热至 80°C 4 h。混合物用 50% H_2SO_4 酸化，过滤。用冷水洗涤固体，干燥得到 2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-甲酸(582 mg，66%)：LCMS RT: 0.70 min，MH^+: 206.2。

中间体 AA (与中间体 BB 相同):

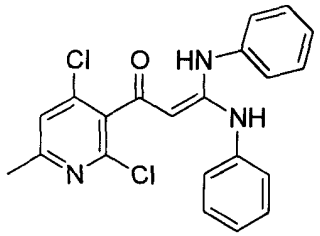
3,3-二氯-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



此化合物根据下述用于中间体 BB 的方法制备。LCMS RT: 3.13 min，MH^+: 284.6。

中间体 AB (与中间体 BC 相同):

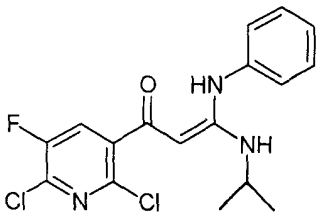
3,3-二苯氨基-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



此化合物根据下述用于中间体 BC 的方法制备: LCMS RT: 3.06 min，MH^+: 398.7。

中间体 AC:

(2Z)-3-苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-3-(异丙基氨基)-2-丙烯-1-酮

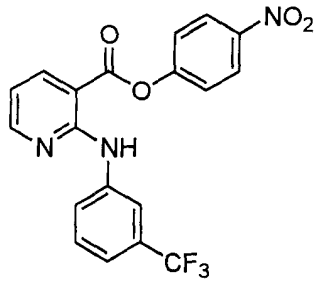


将 3,3-二氯-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(374.0 mg，1.29 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)并冷却至 10°C。滴加苯胺(120.0 mg，1.29 mmol)和异丙胺(76.5 mg，1.29 mmol)在 3 mL 1,4-二噁烷中的混合物。加入 TEA (0.897 mL，6.45 mmol)，将反应混合物升至室温，搅拌 2 h。真空除去二噁烷，褐色残余物在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液间分配。水层用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，

用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(用 6:1 至 7:3 Hex:EtOAc 洗脱)提纯获得乳白色固体(2Z)-3-苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-3-(异丙基氨基)-2-丙烯-1-酮(45 mg，10%)：LCMS RT: 3.63 min，MH^+: 368.2。

中间体 AD:

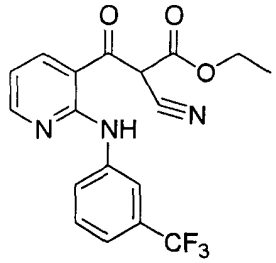
2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}烟酸 4-硝基苯酯



向尼氟灭酸(10.0 g，35.4 mmol)和 4-硝基苯酚(4.9 g，35.4 mmol)的二氯甲烷(80 mL)热(40°C)悬浮液加入 EDCI (6.8 g，35.4 mmol)的二氯甲烷(20 mL)悬浮液。将反应物搅拌 16 h，然后冷却至室温。溶液用水(50 mL)猝灭，水层用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物用 Hex:CH_2Cl_2 研磨提纯得到 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}烟酸 4-硝基苯酯(4.5 g，31%)：LCMS RT: 4.03 min，MH^+: 404.1。

中间体 AE:

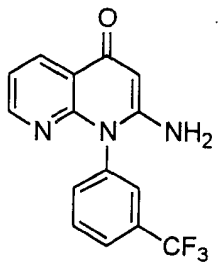
2-氰基-3-氧代-3-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-3-吡啶基)丙酸乙酯



向搅拌下的 NaH (524 mg，21.8 mmol)的甲苯(20 mL)混合物滴加氰基乙酸乙酯(3.7 g，32.7 mmol，3.5 mL)。将浆状物搅拌 1 h，然后加入 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}烟酸 4-硝基苯酯(4.4 g，10.9 mmol)。将反应混合物搅拌 1 h，然后用水(20 mL)猝灭。加入二氯甲烷(30 mL)，分配各层。有机层用盐水(2X)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物用硅胶色谱法(5:1 至 2:1 Hex:EtOAc)提纯得到 2-氰基-3-氧代-3-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-3-吡啶基)丙酸乙酯。(6 g，87%): LCMS RT: 2.83 min，MH^+: 378.0。

中间体 AF:

2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮

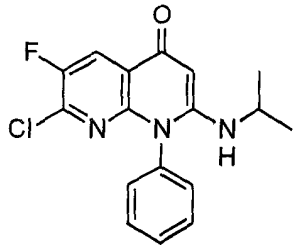


将 2-氰基-3-氧代-3-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-3-吡啶基)丙酸乙酯(2.0 g，5.3 mmol)在浓盐酸(4 mL)和冰醋酸(2 mL)的混合物中加热至 120°C 3 h。冷却反应混合物至室温，缓慢加入 NaOH 颗粒中和。混合物用二氯甲烷(3X)萃取。合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用制备型 HPLC(YMC-Pack Pro C18 Column，150 x 20 mm I.D.; 30-70% CH_3CN 的水溶液，20 min.)提纯得到 2-氨基-1-[3-(三氟甲基)

苯基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮(880 mg，55%)：LCMS RT: 2.03 min，MH^+: 306.3。

中间体 AG:

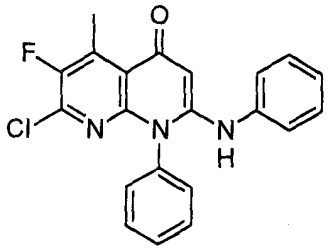
7-氯-6-氟-2-(异丙基氨基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将(2Z)-3-苯氨基-1-(2,6-二氯-5-氟-3-吡啶基)-3-(异丙基氨基)-2-丙烯-1-酮(40.0 mg，0.109 mmol)溶于 4 mL DMF。加入 NaH (8.70 mg，0.217 mmol，60%分散于油中)，在氩气氛下将反应物加热至 85°C 2 h。冷却反应混合物至室温，用水稀释，水层用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(用 100% EtOAc 至 95:5 EtOAc:MeOH 洗脱)提纯获得白色固体 7-氯-6-氟-2-(异丙基氨基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(21 mg，64%)：LCMS RT: 2.57 min，MH^+: 332.2。

中间体 AH:

2-苯氨基-7-氯-6-氟-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

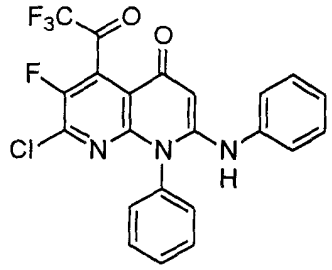


将 LTMP [在 0°C 用四甲基哌啶(227.2 mg，1.62 mmol)、TMEDA (188.3 mg，1.62 mmol)和 n-BuLi (1 mL，1.62 mmol)最新制备]的 THF (5 mL)溶液加入搅拌下的 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(200 mg，0.54 mmol)的 THF (10 mL)冷(-40°C)溶液。将

反应混合物升至 0°C 1 h，然后再冷却至-40°C。加入 MeI (766 mg，5.35 mmol)，让反应混合物升至室温，搅拌过夜。反应物用水(50 mL)小心猝灭，然后用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得白色固体 2-苯氨基-7-氯-6-氟-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(184 mg，88%): LCMS RT: 2.74 min，MH^+: 380.3。此转化也可用其它酰胺碱例如 LDA 完成。

中间体 AI:

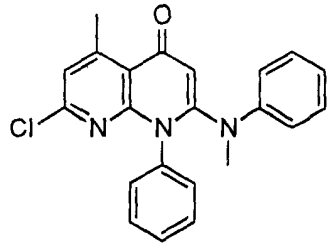
2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-5-(三氟乙酰基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 LTMP [在 0°C 用四甲基哌啶 (154 mg，1.10 mmol)、TMEDA (127.8 mg，1.10 mmol)和 n-BuLi (0.688 mL，1.10 mmol)新制备]的 THF (5 mL)溶液加入搅拌下的 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.273 mmol)的 THF(10 mL)冷(-40°C)溶液。将反应物搅拌 1 h，然后冷却至-78°C。加入三氟乙酸甲酯(350 mg，2.74 mmol)，连续搅拌 2 h。反应物用水(50 mL)小心猝灭，升至室温，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(3:1 Hex:EtOAc)处理残余物获得浅黄色固体 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-5-(三氟乙酰基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(71 mg，56%): LCMS RT: 3.43 min，MH^+: 462.3。用 LTMP 去质子化产生的阴离子可以用其它亲电子试剂(包括二氧化碳和乙酸 4-硝基苯酯)猝灭。

中间体 AJ:

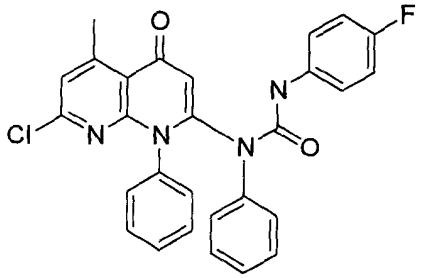
7-氯-5-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 MeI (0.10 mL，228 mg，1.6 mmol)加入搅拌下的 K_2CO_3(23.5 mg，0.17 mmol)和 2-苯氨基-7-氯-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(50 mg，0.14 mmol)的 THF (3 mL)悬浮液。将悬浮液加热至 40 °C，搅拌过夜。反应物用水(5.0 mL)猝灭，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4干燥，真空浓缩。用 EtOAc 重结晶残余物获得 7-氯-5-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(18 mg，35%): LCMS RT: 2.24 min，MH^+: 376.6，R_f = 0.76 (4:1 Hex:EtOAc)。

中间体 AK:

N-(7-氯-5-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,8-萘啶-2-基)-N'-(4-氟苯基)-N-苯基脲

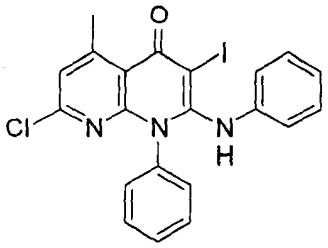


将 4-氟苯基异氰酸酯(45.0 mg，0.33 mmol)加入搅拌下的 2-苯氨基-7-氯-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.276 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液。在 16 h 后，再加入等量 4-氟苯基异氰酸酯(45.0 mg)，将反应物再搅拌 16 h。真空浓缩反应物，将残余物溶于 EtOAc。溶液用 1 N HCl 洗涤，用 $MgSO_4$干燥，真空浓缩。用反相制备型 HPLC 提纯残余物获得 N-(7-氯-5-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-

1,8-萘啶-2-基)-N'-(4-氟苯基)-N-苯基脲 (2.2 mg，1.6%)：LCMS RT: 3.47 min，MH^+: 499.1，R_f = 0.52 (1:1 EtOAc:Hex)。

中间体 AL:

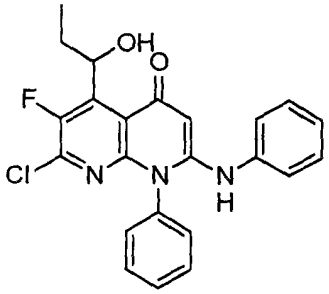
2-苯氨基-7-氯-3-碘-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 K_2CO_3(210 mg，1.52 mmol)和 I_2(390 mg，1.52 mmol)加入 2-苯氨基-7-氯-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(500 mg，1.38 mmol)的 DMF (10 mL)溶液。搅拌混合物 30 min，然后倾入 $Na_2S_2O_3$ 饱和水溶液(10 mL)。水溶液用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(4:1 至 1:1 Hex:EtOAc)处理残余物获得 2-苯氨基-7-氯-3-碘-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(380 mg，56%)：LCMS RT: 3.45 min，MH^+: 488.2，R_f = 0.5 (2:1 Hex:EtOAc)。

中间体 AM:

2-苯氨基-7-氯-6-氟-5-(1-羟基丙基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

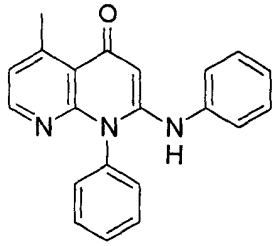


将 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.274 mmol)的 THF (10 mL) -40°C 溶液用 LTMP (1.10 mmol，通过将 2,2,6,6-四甲基哌啶和 n-BuLi 在 0°C 混合 30 min.最新制备)处理。让混合物升至 0°C 2 h。将反应混合物冷却至-30°C，加入丙醛(159

mg，2.74 mmol)。将反应物在-30°C 搅拌 2 h，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液缓慢猝灭。混合物用 EtOAc 萃取，有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用硅胶快速色谱法提纯得到白色固体 2-苯氨基-7-氯-6-氟-5-(1-羟基丙基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(120 mg，97%)：LCMS RT: 3.14 min，MH^+: 424.2。也可以使用其它亲电子试剂例如二硫化物猝灭阴离子。

实施例 1:

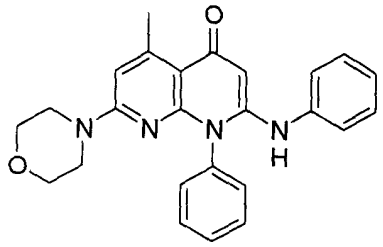
2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 2-苯氨基-7-氯-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(95.0 mg，0.263 mmol)、TEA (0.65 mmol)和 10% Pd/C 的 EtOAc (2.5 mL)和 EtOH (2.5 mL)溶液在氢气氛(1 atm)下搅拌 3.5 h。通过 Celite 垫过滤反应混合物，用 EtOH 和 EtOAc 冲洗。真空浓缩合并的滤液，用 Biotage 硅胶色谱法(1:1 EtOAc:Hex)提纯得到淡黄色固体 2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(84 mg，98%)。LCMS RT: 2.26 min，MH^+: 328.4，R_f = 0.1 (1:1 EtOAc:Hex)，

实施例 2:

5-甲基-7-吗啉-4-基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]-萘啶-4-酮

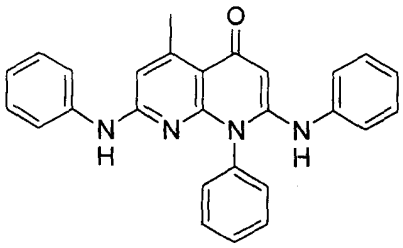


将 7-氯-5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(68.3 mg，

0.189 mmol)和吗啉 (0.05 mL，0.48 mmol)的二噁烷(3 mL)混合物加热至 80°C 2 d。冷却反应物，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到黄色固体 5-甲基-7-吗啉-4-基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮 (67 mg，92%)：LCMS RT: 2.33 min，MH^+: 413.4，R_f = 0.49 (EtOAc)。

实施例 3:

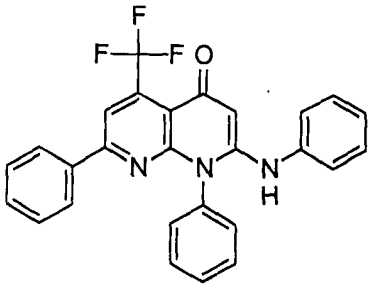
5-甲基-1-苯基-2,7-双-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮



将 7-氯-5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(15.1 mg，0.042 mmol)、苯胺(2 drops)、$Pd(OAc)_2$ (0.27 mg，0.001 mmol)，Cs_2CO_3 (19.5 mg，0.06 mmol)和 BINAP (1.68 mg，0.003 mmol)的 THF (0.5 mL)混合物在回流下加热 16 h。反应物用水猝灭，用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到 5-甲基-1-苯基-2,7-双-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(6.0 mg，38%)：LCMS RT: 2.57 min，MH^+: 419.5，R_f = 0.18 (EtOAc)。

实施例 4:

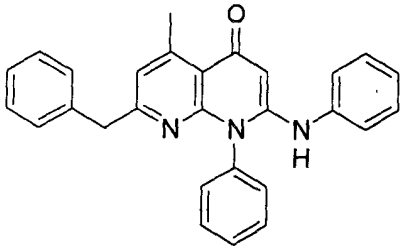
2-苯氨基-1,7-二苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(10.0 mg，0.241 mmol)、Ph_3P (6.00 mg，0.024 mmol)和苯基硼酸(36.0 mg，0.290 mmol)的 DME 溶液用 2M K_2CO_3 (0.482 mL，0.964 mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (1.35 mg，0.006 mmol)处理。混合物在回流下加热 24 h。在冷却至室温后，混合物用水稀释，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用制备型 HPLC(10% CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得 2-苯氨基-1,7-二苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(45.0 mg，41%): LCMS RT: 3.76 min，MH^+: 458.4。

实施例 5:

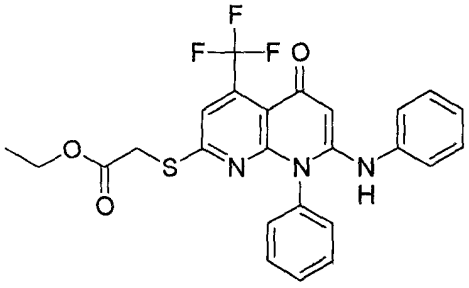
2-苯氨基-7-苄基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



2-苯氨基-7-氯-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.277 mmol)的 THF 溶液中加入 $Ni(dppp)Cl_2$ (37.0 mg，0.069 mmol)。搅拌 5 min 后，用注射器滴加苄基氯化镁(2M，1.45 mL，2.90 mmol)，将混合物搅拌 24 h。混合物用 1 N HCl 猝灭，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用制备型 HPLC(10% MeNC 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得 2-苯氨基-7-苄基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(47.3 mg，41%): LCMS RT: 2.85 min，MH^+: 418.3。

实施例 6:

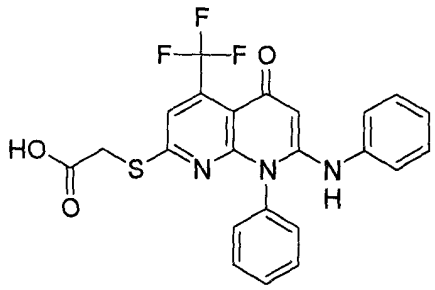
{[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]硫基}乙酸乙酯



将 NaH (60%分散于油中，18.0 mg，0.434 mmol)加入搅拌下的巯基乙酸乙酯(0.05 mL，0.434 mmol)的 DMF 冷(0°C)溶液。在 0.5 h 后，一次性加入固体 2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(150.0 mg，0.361 mmol)。让混合物升至室温，搅拌 24 h。反应物用水猝灭，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用制备型 HPLC (10% CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得{[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]硫基}乙酸乙酯(50 mg，53%)：LCMS RT: 3.91 min，MH^+: 500.2，R_f = 0.24 (1:1 EtOAc:Hex)。

实施例 7:

{[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]硫基}乙酸

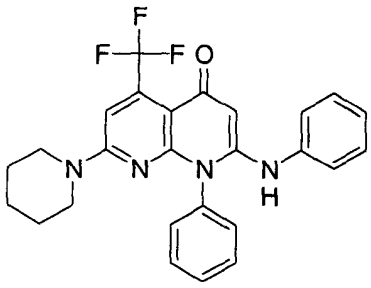


将 NaOH (160 mg，4.0 mmol)加入搅拌下的{[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]硫基}乙酸乙酯(30.0 mg，

0.060 mmol)的 EtOH(10mL EtOH 的 4mL H_2O 溶液)水溶液。将混合物搅拌 4 h，然后真空浓缩。反应物用 1N HCl 酸化，用二氯甲烷萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用制备型 HPLC(10% CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得{[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]硫基}乙酸(19.0 mg，66%): LCMS RT: 2.50 min，MH^+: 472.1

实施例 8

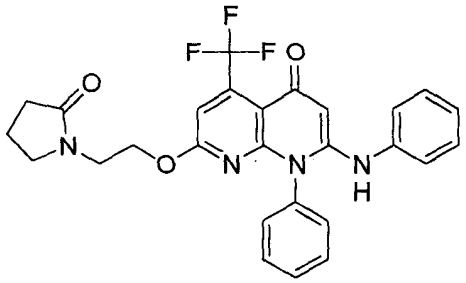
2-苯氨基-1-苯基-7-(1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100.0 mg，0.241 mmol)的二噁烷(2.5 mL)溶液中加入哌啶(40.9 mg，0.481 mmol)。将混合物在 80°C 搅拌过夜。冷却混合物至室温，倾入 1N HCl (1 mL)中，用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(1:1 EtOAc:Hex) 提纯获得淡黄色固体 2-苯氨基-1-苯基-7-(1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(89.5 mg，80%): LCMS RT: 2.76 min，MH^+: 465.5。

实施例 9:

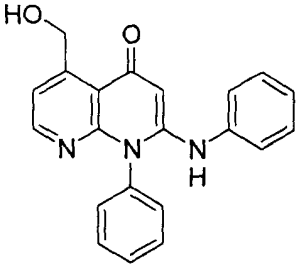
2-苯氨基-7-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 NaH (60%分散体，20.0 mg，0.514 mmol)加入搅拌下的 1-(2-羟基乙基)-2-吡咯烷酮 (0.06 mL，0.514 mmol)的 DMF 冷(0°C)溶液。在 0.5 h 后，一次性加入固体 2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(178 mg，0.428 mmol)，将混合物加热至 130°C 48 h。在冷却至室温后，混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用制备型 HPLC 提纯(10% CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)获得 2-苯氨基-7-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(0.047 g，64%)：LCMS RT: 2.40 min，MH^+: 509.2。此转化可用其它质子惰性溶剂(例如 DMSO、THF 和二噁烷)在适合这些溶剂的温度下完成。可购得的醇盐也可在不存在碱下使用。

实施例 10:

2-苯氨基-5-(羟基甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

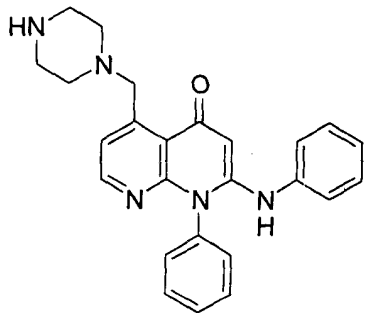


将 LDA (38.2 mmol，用 n-BuLi 和二异丙胺最新制备)的 THF (53

mL)溶液加入搅拌下的 2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(2.50 g，7.64 mmol)的 THF (100 mL)冷(-78°C)悬浮液。搅拌所得混合物 1 h，然后通过烧结的玻璃管向反应容器底部通入氧气。搅拌混合物过夜，在连续通入氧气下缓慢升至室温。反应物用水和 1M HCl (5 mL)猝灭，然后用二氯甲烷萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到橙色固体，将其用 EtOAc 重结晶获得 2-苯氨基-5-(羟基甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(1.38 g，53%)：LCMS RT: 2.01 min，MH^+: 344.3，R_f = 0.22 (95:5 CH_2Cl_2:MeOH)。

实施例 11:

2-苯氨基-1-苯基-5-(1-哌嗪基甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



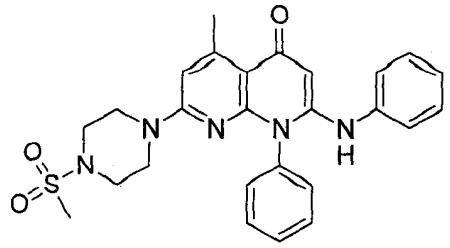
将 2-苯氨基-5-(羟基甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(180 mg，0.52 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.10 mL，0.52 mmol)和 $SOCl_2$(0.12 mL，1.57 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液在室温下搅拌 2 h。真空除去过量 $SOCl_2$ 和溶剂得到微褐色固体。粗制的 2-苯氨基-5-(氯甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮无需再提纯直接使用：LCMS RT: 2.50 min，MH^+: 362.3。

将 DMF (1 mL)加入搅拌下的粗制 2-苯氨基-5-(氯甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(15.0 mg，0.041 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.036 mL，0.21 mmol)和哌嗪(36 mg，0.21 mmol)的 1,4-二噁烷(2 mL)悬浮液。加热溶液至 50°C 过夜，冷却至室温，真空浓缩。反相制备型 HPLC(含 0.1% TFA 的 CH_3CN 和水)处理残余物获得 2-苯氨基-1-苯基-5-(1-哌嗪基甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(8.0 mg，37%)的 TFA 盐：LCMS

RT: 0.71 min，MH^+: 412.2。

实施例 12:

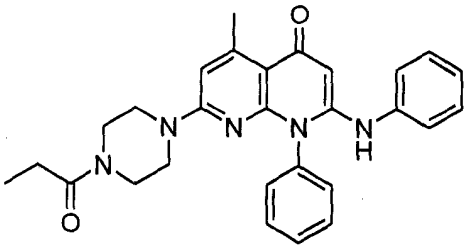
5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-7-哌嗪-1-基-1H-[1,8]萘啶-4-酮



将 5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-7-哌嗪-1-基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(22.6 mg，0.055 mmol)和 MsCl (0.083 mmol，0.006 mL)的二氯甲烷(0.8 mL)混合物在室温下搅拌过夜，真空除去溶剂。所得残余物用制备型 TLC 提纯得到 7-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(3.4 mg，6%): LCMS RT: 2.36 min，MH^+: 490.3。

实施例 13:

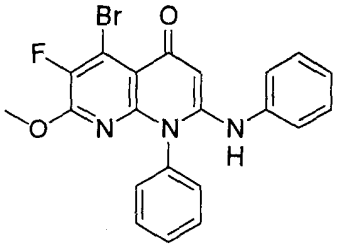
5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-7-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮



将 5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-7-哌嗪-1-基-1H-[1,8]萘啶-4-酮(21.0 mg，0.052 mmol)、丙酸(0.004 mL，0.055 mmol)、EDCI (11.9 mg，0.062 mmol)、DMAP (7.6 mg，0.062 mmol)和 NMM (0.006 mL，0.062)的二氯甲烷(0.8 mL)混合物在室温下搅拌过夜。反应物用水稀释，用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用 0.5 N HCl 和盐水洗涤，真空浓缩。残余物用制备型 TLC(用 100% EtOAc 洗脱)提纯得到 5-甲基-1-苯基-2-苯基氨基-7-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮(9.0 mg，37%): LCMS RT: 2.29 min，MH^+: 468.3。

实施例 14:

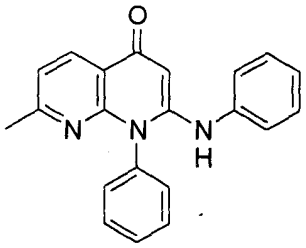
2-苯氨基-5-溴-6-氟-7-甲氧基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 LTMP [在 0°C 用四甲基哌啶 (785.4 mg，5.6 mmol)、TMEDA (651 mg，5.6 mmol)和 n-BuLi (3.5 mL，5.6 mmol)最新制备]的 THF (10 mL)溶液加入搅拌下的 2-苯氨基-6-氟-7-甲氧基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(507 mg，104 mmol)的 THF (20 mL)冷(-40°C)溶液。将反应混合物升至室温。在 1 h 后，将混合物冷却至-30°C，加入 1,2-二溴四氯乙烷(457 mg，1.4 mmol)。在 30 min 后，缓慢加入水(50 mL)，然后将反应物升至室温，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(EtOAc)处理残余物获得浅黄色固体 2-苯氨基-5-溴-6-氟-7-甲氧基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(101 mg，16%)：LCMS RT: 2.75 min，MH^+: 440.3。

实施例 15:

7-甲基-1-苯基-2-(苯基氨基)氢吡啶并[2,3-b]吡啶-4-酮

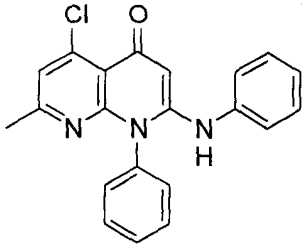


将 7-甲基-4-氧代-1-苯基-2-(苯基氨基)氢吡啶并[2,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯(67 mg，0.17 mmol)溶于 2:1 HCl:AcOH 溶液(8.5 mL)。将反应物加热至 120°C 5 h，然后冷却至室温。水溶液用 Et_2O 洗涤，然后用 2 N NaOH 中和，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，真空浓缩获得 7-甲基-1-苯

基-2-(苯基氨基)氢吡啶并[2,3-b]吡啶-4-酮(40 mg，72%)：LCMS RT: 2.28 min，MH^+:328.4。

实施例 16:

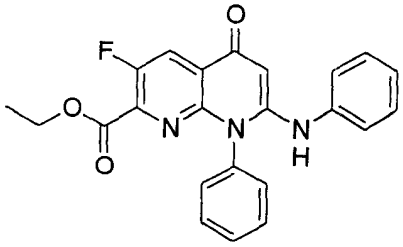
2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 3,3-二苯氨基-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(100 mg，0.25 mmol)和 t-BuOK(42 mg，0.38 mmol)的无水二噁烷(4 mL)混合物加热至 80°C 4 h。真空除去溶剂，将残余物溶于 EtOAc。溶液用水和盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(13 mg，14%)：LCMS RT: 2.47 min，MH^+: 362.6。还分离出 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(68 mg，75%)：LCMS RT: 2.24 min，MH^+: 362.6。此转化可用其它质子惰性溶剂(例如 DMF 和 THF)与其它碱(例如 NaH)的组合完成。

实施例 17:

7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶甲酸乙酯

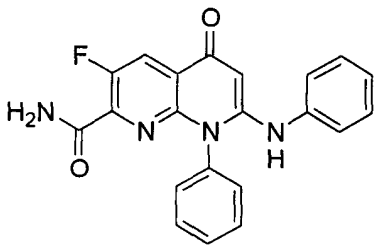


将 2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(200 mg，0.55 mmol)、DPPP (12 mg，0.030 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (6.0 mg，0.028 mmol)和 Cs_2CO_3 (114 mg，0.42 mmol)溶于 1:1 EtOH (3 mL)/DMF(3 mL)混

合物。将充满 CO 的气罐连接到烧瓶，剧烈搅拌溶液。排空烧瓶后再用 CO 充满烧瓶，使溶液中 CO 饱和。重复进行 3 次以上操作，然后将溶液加热至 70°C。在搅拌 4 h 后，所有的初始原料耗尽，冷却反应物至室温。溶液用 EtOAc 稀释，用水洗涤。收集有机层，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。粗制固体用乙醚研磨，过滤后干燥得到浅褐色固体 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(900 mg，81%)：LCMS RT: 2.63 min，MH^+: 404.4

实施例 18:

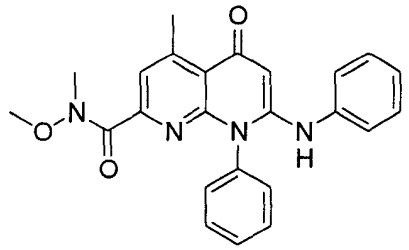
7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺



将 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(50 mg，0.12 mmol)和 NH_4Cl (10 mg，0.19 mmol)的浓 NH_3(3 mL)和 MeOH (8 滴)悬浮液在室温下搅拌 16 h。过滤收集固体，用水洗涤。用乙醚研磨获得黄色固体 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺(32 mg，71%)：LCMS RT: 1.93 min，MH^+: 375.3。此转化也可用 EDCI/HOBT 偶合 NH_3 完成。

实施例 19:

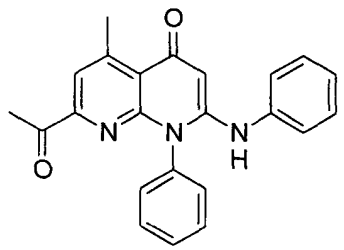
7-苯氨基-N-甲氧基-N,4-二甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺



将 7-苯氨基-4-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸 (50 mg，0.14 mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (39 mg，0.40 mmol)，HOBT (28 mg，0.21 mmol)、EDCI (40 mg，0.21 mmol)溶于二氯甲烷 (3 mL)。向此溶液加入 TEA (78 uL，0.56 mmol)。将反应物搅拌 1 h，用二氯甲烷稀释，用 0.5N HCl、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。收集有机层，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。所得固体用 Et_2O 研磨后干燥得到浅黄色固体 7-苯氨基-N-甲氧基-N,4-二甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺(34 mg，59%)：LCMS RT: 2.28 min，MH^+: 415.2。此转化也可通过合适的胺与相应的酰氯偶合完成。

实施例 20:

7-乙酰基-2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

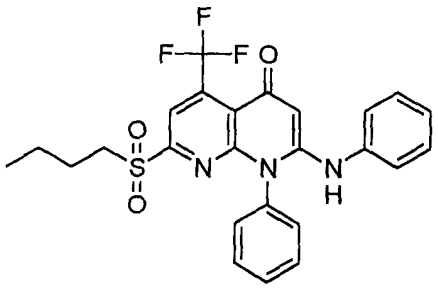


在 0°C 的 7-苯氨基-N-甲氧基-N,4-二甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺(100 mg，0.24 mmol)的 THF (5 mL)悬浮液中加

入 MeMgBr (3M 的 Et_2O 溶液，322 uL，0.97 mmol)。将悬浮液变成红色溶液。随着反应的进行，溶液失去其红色。在 1 h 后，反应物用饱和氯化铵猝灭，用 EtOAc 稀释，用盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。粗制残余物用 Biotage 硅胶色谱法(EtOAc)提纯得到浅黄色固体 7-乙酰基-2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(65 mg，74%)：LCMS RT: 2.63 min，MH^+: 370.4。

实施例 21:

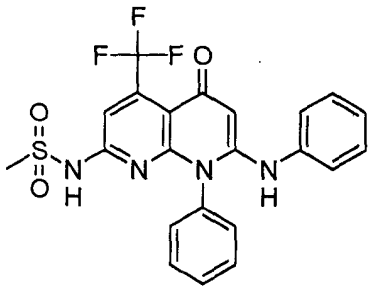
2-苯氨基-7-(丁基磺酰基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮



蒙脱石 K10 (107.5 mg)的 $CHCl_3$ 溶液中加入 13 uL 水。然后加入 2-苯氨基-7-(丁基硫基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(25 mg，0.06 mmol)，随后加入过硫酸氢钾 (85.2 mg，0.14 mmol)。将反应物在室温下搅拌 24 h。在 24 h 后，溶液为浅蓝绿色，过滤，用大量 $CHCl_3$ 洗涤。然后真空浓缩滤液。硅胶快速色谱法(3:1 Hex:EtOAc)处理获得黄色油状物 2-苯氨基-7-(丁基磺酰基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(13.8 mg，46%)：LCMS RT: 3.14，MH^+ 502.2。

实施例 22:

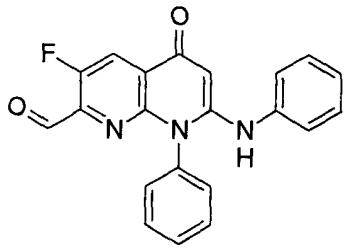
N-[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]甲磺酰胺



2-苯氨基-7-氯-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.241 mmol)的 DMSO (5 mL)溶液中加入甲磺酰胺和 K_2CO_3(76.5 mg，0.554 mmol)。将反应物在 120°C 搅拌 24 h。然后将反应物冷却至室温，用水猝灭，用乙醚萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。粗制残余物通过硅胶垫(用 1:1 Hex:EtOAc 至 9:1 CH_2Cl_2:MeOH 洗脱)得到白色固体 N-[7-苯氨基-5-氧代-8-苯基-4-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]甲磺酰胺(4.4 mg，4%): LCMS RT: 2.45，MH^+: 475.2。

实施例 23:

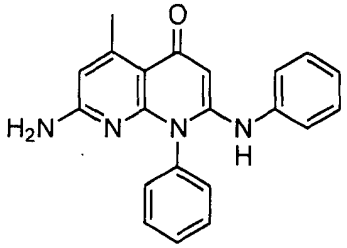
7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲醛



将 2-苯氨基-6-氟-7-(羟基甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.277 mmol)溶于 4.5 mL $CHCl_3$。加入 MnO_2 (311 mg，3.05 mmol)，将反应物在氩气氛下加热至 70°C 3 d。反应混合物通过硅藻土过滤，真空浓缩。硅胶快速色谱法(用 3:1 至 100:0 EtOAc:Hex 洗脱)提纯获得白色固体 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲醛 (15 mg，15%): LCMS RT: 2.18 min，MH^+: 360.2。

实施例 24:

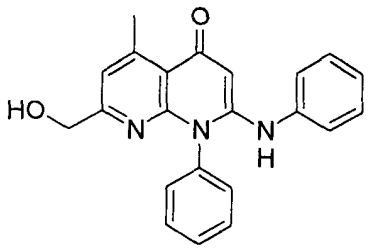
7-氨基-2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 Pd/C (30 mg，1.75 mmol，10%)加入 25 mL 圆底烧瓶，充满氩气。将 7-(烯丙基氨基)-2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(150 mg，0.392 mmol)溶于 EtOH(2 mL)，加入 Pd/C，随后加入甲磺酸(0.041 mL，0.63 mmol)。将反应物加热至 80°C 3 d，冷却至室温，用 EtOAc 稀释，通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液，残余物通过 Biotage 硅胶色谱法(用 100% EtOAc 洗脱)提纯获得黄色固体 7-氨基-2-苯氨基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(182 mg，41%)：LCMS RT: 2.01 min，MH^+: 343.3。

实施例 25:

2-苯氨基-7-(羟基甲基)-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

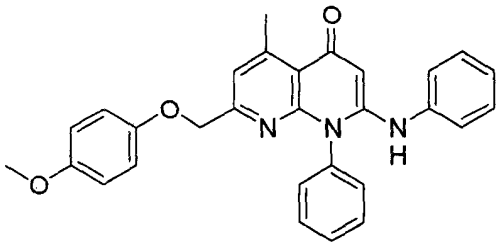


在 10 分钟内，向 0°C 的 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(100.0 mg，0.25 mmol)的 THF (2.5 mL)悬浮液滴加 LAH (0.750 mmol，1M 的 THF 溶液)。在 5 min 后。反应物用 EtOAc (10 mL)缓慢猝灭，搅拌 15 min，真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(10 mL)和 1N HCl (5 mL)，搅拌 30 min。分离各层，水层用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。用 Et_2O 研磨获得棕色固体 2-苯氨基-6-氟-7-(羟基甲基)-1-苯基-

1,8-萘啶-4(1H)-酮(55.2 mg，61%)：LCMS RT: 2.01 min，MH^+: 362.3。

实施例 26:

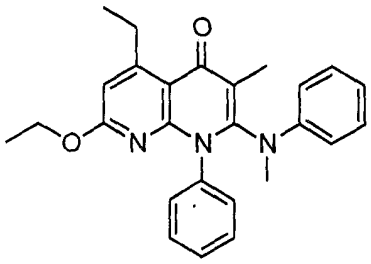
2-苯氨基-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



将 2-苯氨基-6-氟-7-(羟基甲基)-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(62 mg，0.175 mmol)溶于二氯甲烷(1.2 mL)。加入 4-甲氧基苯酚(22 mg，0.175 mmol)，随后加入 Ph_3P (91.8 mg，0.35 mmol)和 ADDP (88.31 mg，0.35 mmol)。将反应物在室温氩气氛下搅拌过夜。加入己烷(5 mL)，过滤反应物。真空浓缩滤液。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(用 7:3 至 9:1 EtOAc:Hex 洗脱)提纯获得白色固体 2-苯氨基-6-氟-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(30.0 mg，37%)：LCMS RT 2.87 min，MH^+: 464.2。

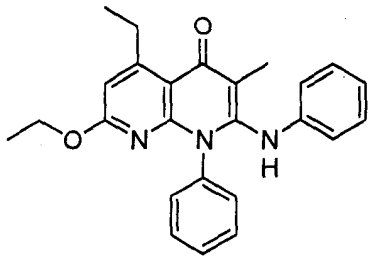
实施例 27:

7-乙氧基-5-乙基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



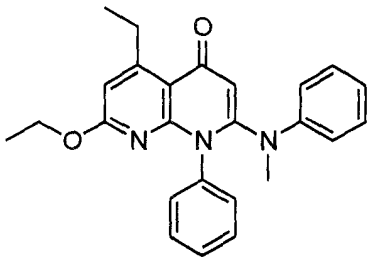
和实施例 28:

2-苯氨基-7-乙氧基-5-乙基-3-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



和实施例 29:

7-乙氧基-5-乙基-3-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮

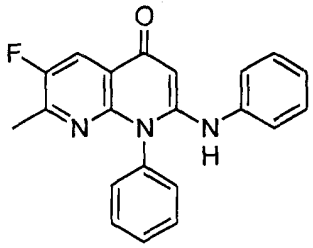


在 0°C 的 2,2,6,6-四甲基哌啶 (153 mg，0.18 mL，1.08 mmol)的 THF (10 mL)悬浮液中用注射器加入 n-BuLi(1.6 M，0.68 mL，1.08 mmol)和 TMEDA。将反应混合物在氩气氛下搅拌 1 h。用丙酮/干冰浴将反应混合物冷却至-60°C，用注射器加入 2-苯氨基-7-乙氧基-5-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.269 mmol)的 THF (5 mL)溶液。将混合物搅拌 1 h。用注射器加入 MeI，让反应物升至室温，搅拌 18 h。加入 NH_4Cl 的饱和水溶液(20 mL)和 EtOAc (20 mL)，分离有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用硅胶快速色谱法(7:3 至 100:0 EtOAc:Hex)提纯得到以下 3 种产物:

实施例 27: (35 mg，32 %)，实施例 28: (11 mg，10 %)，实施例 29: (16 mg，14 %)。

实施例 30:

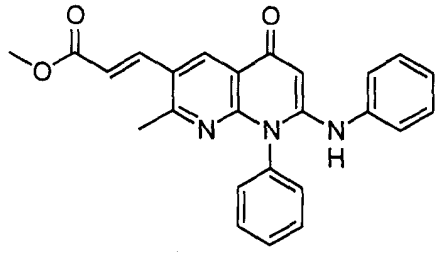
2-苯氨基-6-氟-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



2-苯氨基-7-氯-6-氟-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(100 mg，0.273 mmol)的 THF (5 mL)溶液中加入 $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg，0.001 mmol)和甲基氯化锌(2M，0.819 mL，1.64 mmol)，将反应物加热至 75°C 18 h。然后将反应物冷却至室温，倾入 EDTA 的水(2.5 g/20 mL)溶液中，用乙醚萃取。有机层用盐水洗涤，真空浓缩。将残余物溶于 MeOH，过滤。真空浓缩滤液得到 2-苯氨基-6-氟-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(83.0 mg，89%)：LCMS RT: 2.43 min，MH^+: 346.4。

实施例 31:

(2E)-3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)-2-丙烯酸甲酯

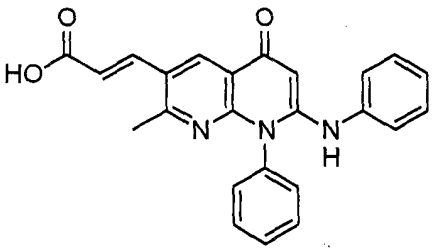


2-苯氨基-6-溴-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(41 mg，0.1 mmol)的 DMF (2.0 mL)悬浮液中依次加入 Pd(OAc)2 (0.70 mg，0.003 mmol)、Ph_3P (5.2 mg，0.02 mmol)、TEA (0.03 mL)和丙烯酸甲酯(17.2 mg，0.2 mmol)。将悬浮液在封闭管中于 120°C 加热 64 h。真空浓缩后所得残余物用水洗涤，用 EtOAc 萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。制备型 HPLC 提纯获得(2E)-3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)-2-丙烯酸甲酯(10.0 mg，24%)：LCMS RT:

2.61 min，MH^+: 412.3，R_f = 0.26 (1:1 EtOAc:Hex)。

实施例 32:

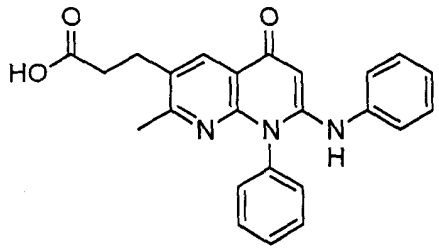
(2E)-3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)-2-丙烯酸



2-苯氨基-6-[(E)-3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯基]-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(10 mg，0.025 mmol)的 CH_3CN(2.0 mL)悬浮液中加入 1N NaOH (2.0 mL)。将悬浮液在室温下搅拌 18 h。混合物用水(10 mL)稀释，用 EtOAc 萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩得到(2E)-3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)-2-丙烯酸(6.2 mg，63%): LCMS RT: 2.37 min，MH^+: 398.3，R_f = 0.51 (EtOAc)。

实施例 33:

3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)丙烯酸

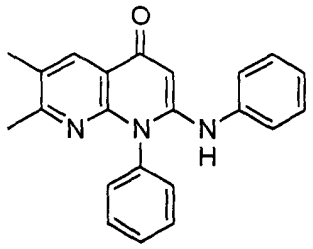


在氩气氛下向搅拌下的 2-苯氨基-6-[(E)-3-羟基-3-氧代-1-丙烯基]-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(40.0 mg，0.100 mmol)的 MeOH (2.0 mL)悬浮液加入 Pd/C (5.3 mg，10%重量的 Pd 于碳上)，随后一次性加入甲酸铵(19.0 mg，0.30 mmol)。将反应混合物在回流下加热 2 h，冷却，过滤。滤液用水(10 mL)稀释，用 EtOAc 萃取。有机层用

$MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用水洗涤，然后真空干燥得到 3-(7-苯氨基-2-甲基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-3-基)丙烯酸(34.5 mg，86 %)：LCMS RT: 2.31 min，MH^+: 400.4，R_f = 0.61 (4:1 EtOAc:MeOH)。

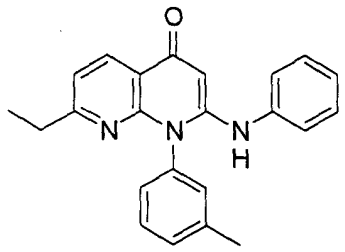
实施例 34:

2-苯氨基-6,7-二甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮



实施例 35:

2-苯氨基-7-乙基-1-(3-甲基苯基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

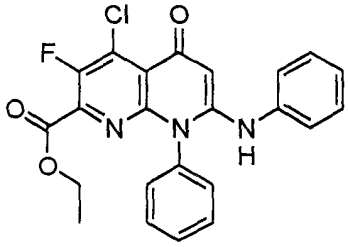


将氩气氛下的 2-苯氨基-6-溴-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(203 mg，0.5 mmol)的 THF (10 mL)悬浮液冷却至-78℃。加入 n-BuLi 的己烷(1.0 mL，1.6 mmol，1.6 M)溶液，将悬浮液在 0℃搅拌 10 min 直至其变为澄清溶液。加入过量 MeI (0.2 mL，3.2 mmol)，将反应物再搅拌 10 min。反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(2.0 mL)和水(10 mL)猝灭，混合物用 EtOAc 萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用制备型 HPLC 提纯得到 2-苯氨基-6,7-二甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(55 mg，32%)：LCMS RT: 2.33 min，MH^+: 342.4，R_f = 0.39 (EtOAc)。还获得副产物 2-苯氨基-7-乙基-1-(3-甲基苯基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮(13.3 mg，7.5%)：LCMS RT: 2.54 min，MH^+: 356.3，R_f = 0.40 (EtOAc)。其它亲电子试剂例如醛、二氧化碳、二硫化物、三氟

乙酸酯、酰氯和其它烷基卤也可用于猝灭所产生的芳基锂。

实施例 36:

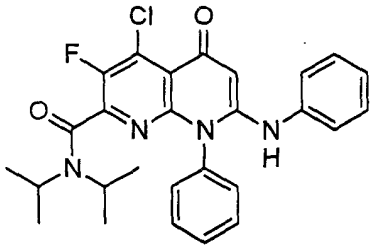
7-苯氨基-4-氯-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯



在氩气氛下，将 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(40.0 mg，0.099 mmol)的无水 THF (10 mL)悬浮液冷却至-78°C。然后将 LiHMDS (5 mL，5 mmol)加入悬浮液，将悬浮液在 0℃搅拌 2 h，然后冷却至-78 °C，用 CCl_2FCClF_2 (94 mg，0.5 mmol)处理。将反应物在 0°C 下再搅拌 1 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液(2.0 mL)和水(10 mL)猝灭，用 EtOAc 萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用制备型 HPLC 提纯获得 7-苯氨基-4-氯-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(13.2 mg，31%): LCMS RT: 2.80 min，MH^+: 437.1，R_f = 0.78 (EtOAc)。

实施例 37:

7-苯氨基-4-氯-3-氟-N,N-二异丙基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺

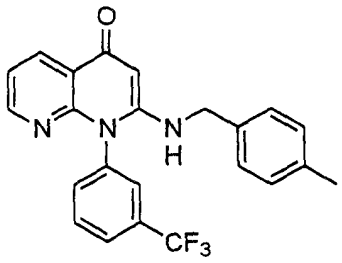


LDA 如下制备: 在-15°C 将 n-BuLi (0.31 mL，0.5 mmol，1.6 M)加入二异丙胺(50 mg，0.5 mmol)的 THF (15 mL)。在氩气氛下，将 7-苯氨基-3-氟-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酸乙酯(40.0 mg，

0.915 mmol)的无水 THF (10 mL)悬浮液冷却至-78℃。加入 LDA，将悬浮液在 0℃ 搅拌 2 h，然后冷却至-78℃，用 CCl_2FCClF_2(94 mg，0.5 mmol)处理。将反应物在 0℃ 下再搅拌 1 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液(2.0 mL)和水(10 mL)猝灭。水溶液用 EtOAc 萃取，有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用制备型 HPLC 提纯获得 7-苯氨基-3-溴-4-氯-N,N-二异丙基-5-氧代-8-苯基-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-甲酰胺(20 mg，41%)：LCMS RT: 3.02 min，MH^+: 493.3，R_f = 0.78 (EtOAc)。

实施例 38:

2-[(4-甲基苄基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮

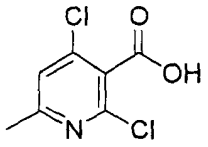


将 2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮(50 mg，0.16 mmol)、$CsCO_3$(160 mg，0.49 mmol)和 4-甲基苄基溴(35 mg，0.25 mmol)的 THF (3 mL)混合物在封闭管中加热至 80°C 16 h。冷却反应物至室温，用水(3 mL)猝灭。混合物用二氯甲烷(3X)萃取，合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。残余物用制备型 HPLC 提纯(YMC-Pack Pro C18 Column，150 x 20 mm I.D.；第一次操作：20-80%CH_3CN 的水溶液，11 min.；第二次操作：50-90%MeOH 的水溶液，20 min.)得到 2-[(4-甲基苄基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮(2.2 mg，3%)：LCMS RT: 2.75 min，MH^+: 410.2。

以下具体实施例用于示例说明涉及下述式(II)的本发明，但是不应该将其解释为对本发明范围的任何方式的限制。

中间体 BA:

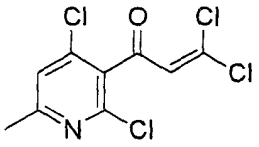
2,4-二氯-6-甲基烟酸



将可购得的(Maybridge)2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-甲酸乙酯(1.0 g，4.3 mmol)和 NaOH (342 mg，8.6 mmol)的水(1.7 mL)和 MeOH (1.5 mL)溶液加热至 80°C 4 h。混合物用 50% H_2SO_4 酸化，然后过滤。所收集的固体用冷水洗涤，然后干燥得到 2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-甲酸(582 mg，66%): LCMS RT: 0.70 min，MH^+: 206.2。

中间体 BB:

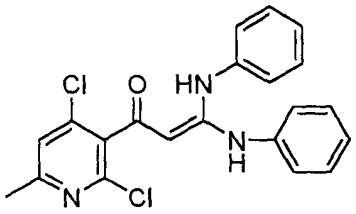
3,3-二氯-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



将 2,4-二氯-6-甲基烟酸 (8.7 g，43.0 mmol)与 $SOCl_2$(31 mL)混合。将所得混合物加热至 80°C 2 h，真空浓缩得到黄色油状酰氯化合物。然后将油状物溶于二氯甲烷(10 mL)，在 0°C 将溶液加入 $AlCl_3$(21.3 g，160.0 mmol)的二氯甲烷(50 mL)冷悬浮液。在 0°C 2 h 后，将 1,1-二氯乙烯(2.16 mL，80.0 mmol)加入以上悬浮液。让所得混合物升至室温，搅拌过夜。将反应混合物倾入碎冰中，所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层冷却至 0°C，加入 TEA (14.9 mL)。在搅拌 1 h 后，有机层用 10% HCl 水溶液(100 mL)、水(200 mL)、盐水(100 mL)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物通过硅胶垫(洗脱剂: 15% EtOAc 的 Hex 溶液)提纯获得 3,3-二氯-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(5.2 g，46%): LCMS RT: 3.13 min，MH^+: 284.6。或者，所述酰氯化合物可用乙二酰氯与催化量 DMF 制备。

中间体 BC:

3,3-二苯氨基-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮

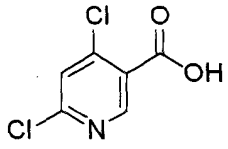


将 3,3-二氯-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(5.2 g，18.0 mmol)的 1,4-二噁烷(25 mL)溶液冷却至 0°C，滴加苯胺(5.1 mL，55.0 mmol)和 TEA (7.7 mL，55.0 mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 1 h，在室温搅拌 2 h。真空除去溶剂。残余物通过硅胶垫(洗脱剂：EtOAc:Hex (1:5))提纯获得 3,3-二苯氨基-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(7.1 g，99%)：LCMS RT: 3.06 min，MH^+: 398.7。

中间体 BA1、BB1、BC1、BA2、BB2、BC2 可以按照以上用于 BA、BB 和 BC 的相同方法用合适的已知初始烟酸制备(Eur. J. Org. Chem. 2001，1371)。

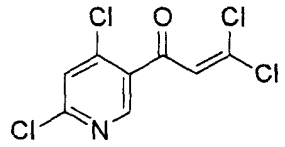
中间体 BA1:

4,6-二氯烟酸



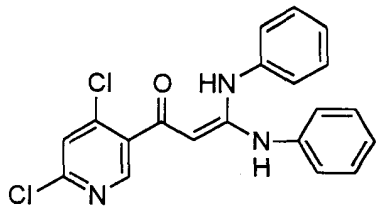
中间体 BB1:

3,3-二氯-1-(4,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



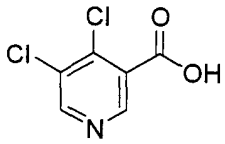
中间体 BC1:

3,3-二苯氨基-1-(4,6-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



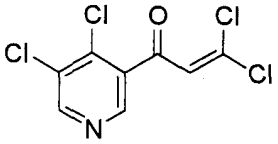
中间体 BA2:

4,5-二氯烟酸



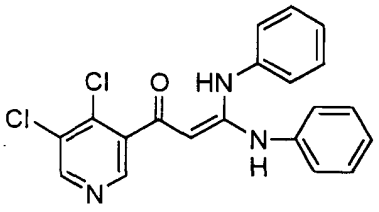
中间体 BB2:

3,3-二氯-1-(4,5-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



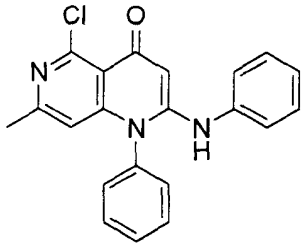
中间体 BC2:

3,3-二苯氨基-1-(4,5-二氯-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮



实施例 39:

2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮

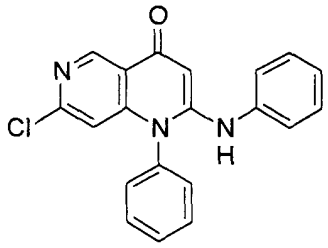


将 3,3-二苯氨基-1-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(100 mg，0.25 mmol)和 t-BuOK(42 mg，0.38 mmol)的无水二噁烷(4 mL)混合物加热至 80°C 4 h。真空除去溶剂，将残余物溶于 EtOAc。溶液用水和盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后真空浓缩。硅胶快速色谱法(1:1 EtOAc:Hex)处理残余物获得 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,8-萘啶-4(1H)-酮(13 mg，14%): LCMS RT: 2.47 min，MH^+: 362 和 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(68 mg，75%): LCMS RT: 2.24 min，MH^+: 362.3。或者，环化反应可以用其它碱(例如 NaH)和其它质子惰性溶剂(例如 THF 和 DMF)实现。

实施例 40 和 41 可以按照以上实施例 39 的相同方法制备。

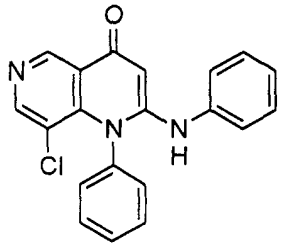
实施例 40:

2-苯氨基-7-氯-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



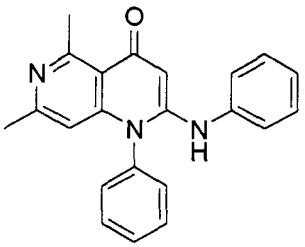
实施例 41:

2-苯氨基-8-氯-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



实施例 42:

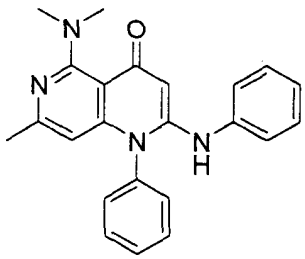
2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



在室温下，2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(80 mg，0.22 mmol)的 THF (3mL)溶液中加入 $Ni(dppp)Cl_2$(24 mg，0.044 mmol)。在搅拌几分钟后，加入 MeMgBr (3M，0.59 mL， 1.76 mmol)，将混合物搅拌 24 h。混合物用 1N HCl 猝灭，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。反相制备型 HPLC(10%CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95%CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min) 提纯获得 2-苯氨基-5,7-二甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(31 mg，40%): LCMS RT: 1.51 min，MH^+: 342.4。

实施例 43:

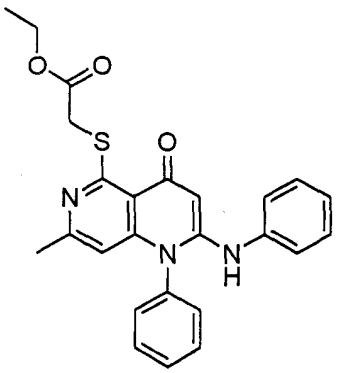
2-苯氨基-5-(二甲基氨基)-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



将 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(80 mg，0.22 mmol)和二甲基胺(3M 的 THF 溶液，0.73 mL，2.20 mmol)的二噁烷(3 mL)混合物加热至 80°C 24 h。将反应混合物冷却，真空浓缩，用水稀释，所得混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩得到 2-苯氨基-5-(二甲基氨基)-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(74 mg，91%): LCMS RT: 1.86 min，MH^+: 371.3

实施例 44:

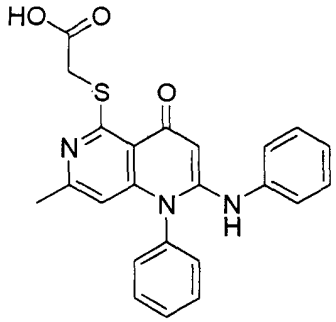
[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸乙酯



将 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(200 mg，0.55 mmol)的 EtOH (10 mL)溶液加入 2-巯基乙酸乙酯(0.12 mL，1.10 mmol)和 TEA (0.23 mL，1.65 mmol)。反应物在回流下加热 24 h。将反应混合物冷却，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物用反相制备型 HPLC(10%CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95%CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸乙酯(120 mg，49%): LCMS RT: 3.07 min，MH^+: 446.2。

实施例 45:

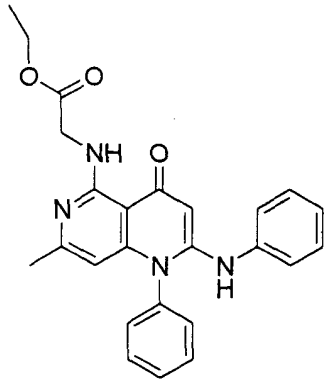
[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸



在室温下将 NaOH 水溶液(2N，1 mL)加入搅拌下的[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸乙酯(100 mg，0.23 mmol)的 EtOH (8 mL)溶液。将混合物搅拌 4 h，真空浓缩。将反应混合物用 1N HCl 酸化，用二氯甲烷萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。反相制备型 HPLC(10%CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95% CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸(56 mg，60%): LCMS RT: 2.61 min，MH^+: 418.2。

实施例 46:

N-(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)甘氨酸乙酯

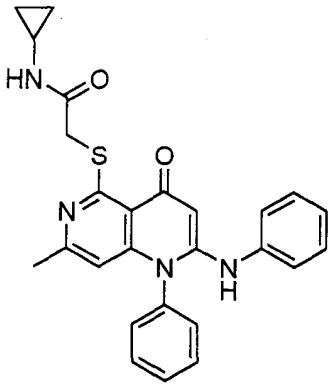


2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(80 mg，0.22 mmol)的 EtOH (8 mL)溶液中加入甘氨酸乙酯盐酸盐(46 mg，0.44

mmol)和 TEA (0.23 mL，1.65 mmol)。将反应物在回流下加热 3 d。将反应混合物冷却，真空浓缩，用水稀释，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。残余物用反相制备型 HPLC(10%CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95%CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得 N-(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)甘氨酸乙酯(43 mg，46%)：LCMS RT: 2.16 min，MH^+: 429.3。

实施例 47:

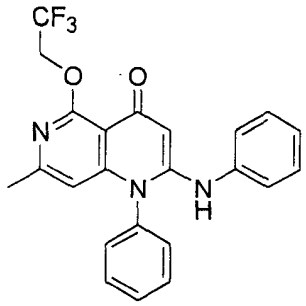
2-[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]-N-环丙基乙酰胺



[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]乙酸 (20 mg，0.05 mmol)、EDCI (18 mg，0.10 mmol)、HOBT(13 mg，0.10 mmol)和环丙胺(0.004 mL，0.06 mmol)的二氯甲烷(5 mL)混合物中加入 TEA (0.02 mL，0.14 mmol)。反应溶液在室温下搅拌 24 h，然后用二氯甲烷稀释混合物，用 0.5N HCl、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物用反相制备型 HPLC(10%CH_3CN 的水溶液(含 0.1% TFA)至 95%CH_3CN 的水溶液，10 mL/min，10 min)提纯获得 2-[(2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-基)硫基]-N-环丙基乙酰胺 (13 mg，59%)：LCMS RT: 2.55 min，MH^+: 457.1。

实施例 48:

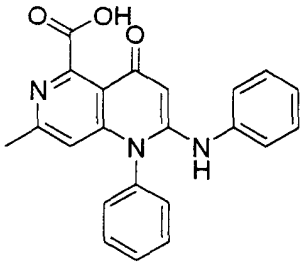
2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮



在 0°C，将三氟乙醇(0.08 mL，1.1 mmol)加入 NaH (60%分散于油中，44 mg，1.1 mmol)的 DMSO (4 mL)悬浮液，将混合物在 60°C 加热 1 h。冷却混合物至室温，加入 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(200 mg，0.55 mmol)的 DMSO(2 mL)溶液。将所得混合物在 50°C 搅拌 16 h。将反应混合物冷却，倾入冰水中，用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(2:1 EtOAc:Hex)提纯获得 2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(159 mg，68%): LCMS RT: 2.65 min，MH^+: 426.4。此转化可用其它质子惰性溶剂(例如 DMF、THF 和二噁烷)在适合这些溶剂的温度下完成。可购得的醇盐也可在没有碱的存在下使用。

实施例 49:

2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-甲酸

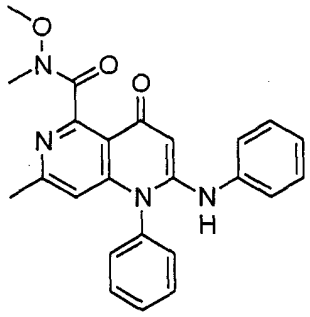


将 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(1.0 g，2.8 mmol)、DPPP(64 mg，0.15 mmol)、$Pd(OAc)_2$(31 mg，0.14 mmol)、Cs_2CO_3(580 mg，4.20 mmol)溶于 EtOH (10 mL)和 DMF(10 mL)。将充

满 CO 的气罐连接烧瓶，剧烈搅拌溶液。烧瓶用 CO 净化 5 min，然后将其加热至 70°C。在 4 h 后，冷却混合物至室温，用 EtOAc 稀释。混合物用水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，残余物用乙醚研磨得到 2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-甲酸乙酯(800 mg，71%)。然后将所述乙酯溶于 MeOH (5 mL)和 THF (20 mL)。向此搅拌下的溶液加入 KOH(3N，10 mL)，在室温下搅拌混合物 6 h，然后用乙醚萃取。水层用 2N HCl 酸化至 pH = 1，产物从溶液中析出。滤出固体，干燥得到白色固体 2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-甲酸(683 mg，92%)：LCMS RT: 1.75 min，MH^+: 372.9。

实施例 50:

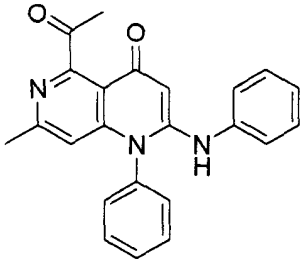
2-苯氨基-N-甲氧基-N,7-二甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6 萘啶-5-甲酰胺



将 2-苯氨基-7-甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-甲酸 (80 mg，0.22 mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (64 mg，0.66 mmol)、HOBT (89 mg，0.66 mmol)和 EDCI (126 mg，0.66 mmol)溶于二氯甲烷(9 mL)。向此溶液加入 TEA (120 uL，0.88 mmol)。将反应物搅拌 1 h，用二氯甲烷稀释，用 0.5N HCl、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。收集有机层，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。所得固体用 Et_2O 研磨，干燥得到浅黄色固体 2-苯氨基-N-甲氧基-N,7-二甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6 萘啶-5-甲酰胺(50 mg，55%)：LCMS RT: 2.08 min，MH^+: 414.9。此转化也可通过合适的胺与相应的酰氯偶合完成。

实施例 51:

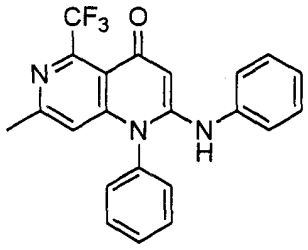
5-乙酰基-2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



将 2-苯氨基-N-甲氧基-N,7-二甲基-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-1,6-萘啶-5-甲酰胺(60 mg，0.14 mmol)悬浮于 THF (5 mL)。向此搅拌下的 0°C 悬浮液中加入 MeMgBr(0.19 mL，0.56 mmol，3M 的 Et_2O 溶液)。在室温下搅拌反应物 6 h，用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭，用 EtOAc 稀释，用盐水洗涤。收集有机层，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。残余物用 Biotage 硅胶色谱法(用 EtOAc 作洗脱剂)提纯获得浅黄色固体 5-乙酰基-2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(34 mg，66%)：LCMS RT: 2.20 min，MH^+: 370.4。

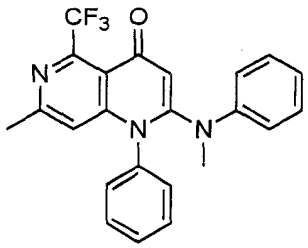
实施例 52:

2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮



和实施例 53:

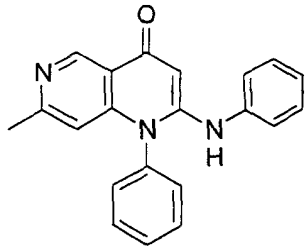
7-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮



将氟代磺酰基二氟乙酸甲酯(0.78 mL，6.10 mmol)和 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(2.0 g，5.50 mmol)的 DMF (15 mL)混合物与碘化铜(I) (1.05 g，5.50 mmol)在 80°C 混合 6 h，然后过滤混合物，真空浓缩。残余物用 CH_2Cl_2 稀释，用水和盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂，残余物用 Biotage 硅胶色谱法(1:1 EtOAc:Hex)提纯获得浅黄色固体 2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(477 mg 22%)：LCMS RT: 2.68 min，MH^+: 396.2。还分离出 7-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1-苯基-5-(三氟甲基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮(270 mg，12%)：LCMS RT: 2.32 min，MH^+: 410.4。

实施例 54:

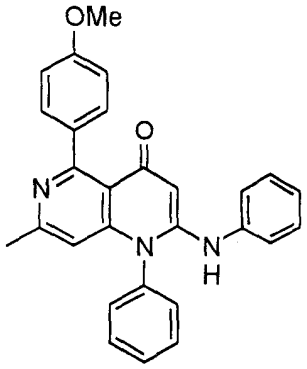
2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮



在室温下，向装有 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(10 mg，0.03 mmol)的 EtOAc(2 mL)和 EtOH (2 mL)溶液的烧瓶中加入一滴 TEA 和 Pd/C(10%重量的 Pd 于活性碳 E101 型 Degussa 上，2 mg)。系统用氢净化，在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物，真空浓缩获得 2-苯氨基-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(8 mg，91%)：LCMS RT: 1.22 min，MH^+: 328.3。

实施例 55:

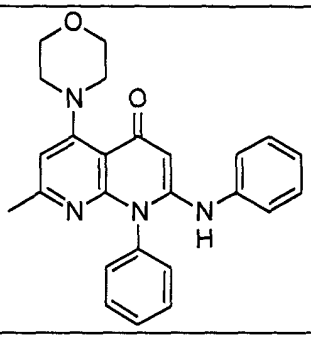
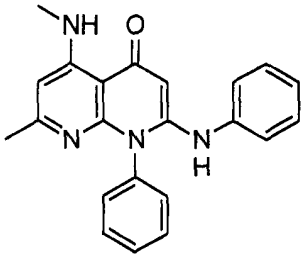
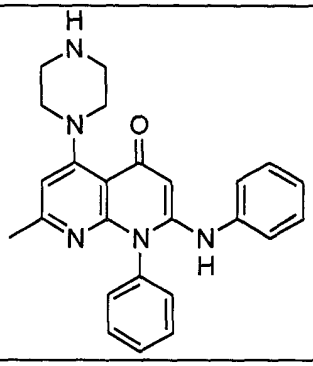
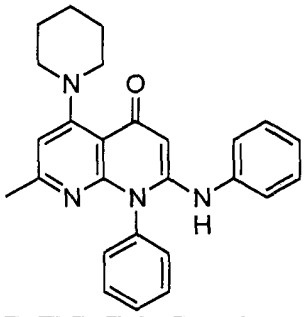
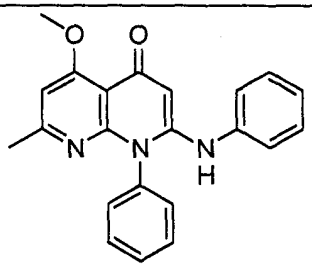
2-苯氨基-5-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮

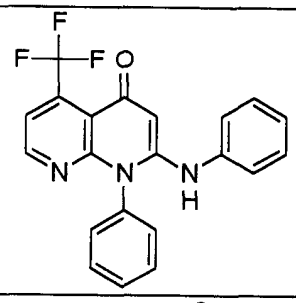
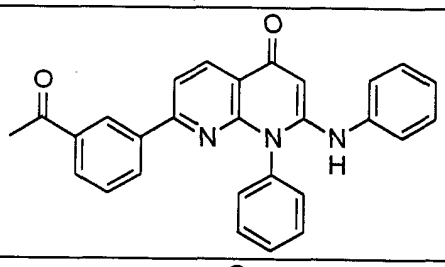
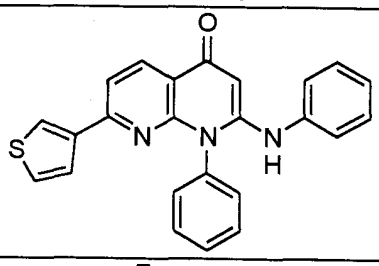
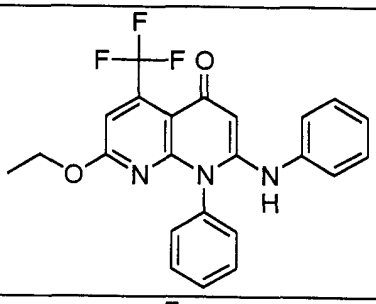
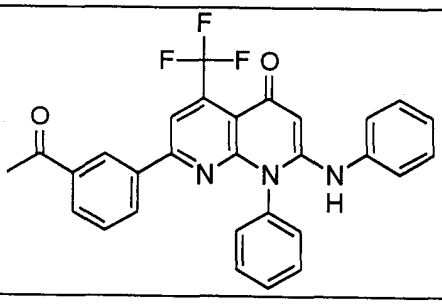


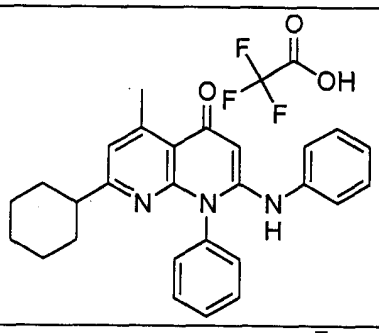
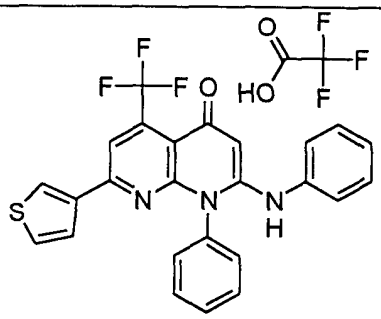
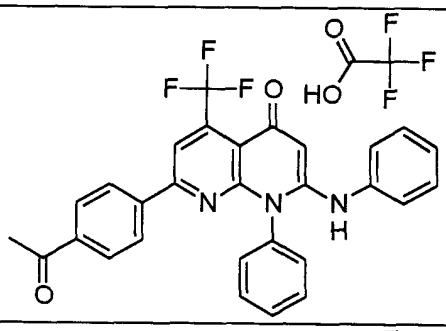
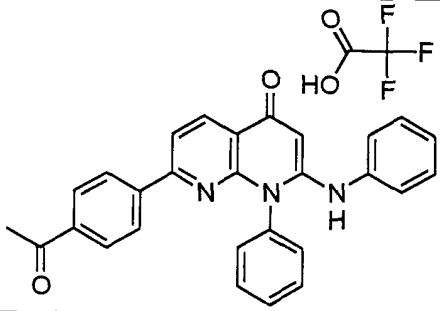
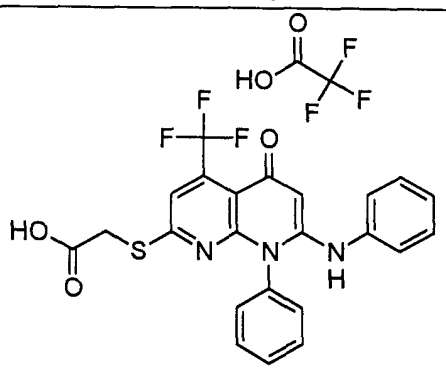
8-mL 琥珀色小瓶中装入 2-苯氨基-5-氯-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(72 mg，0.20 mmol)、4-甲氧基苯基硼酸(36 mg，0.24 mmol)、$Pd(OAc)_2$(1 mg，0.02 mmol)、Ph_3P(5 mg，0.02 mmol)、K_2CO_3(110 mg，0.8 mmol，2 M)和 DME (2 mL)。混合物加热至 90°C 2 d。将水加入反应混合物，用二氯甲烷萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩后，残余物用乙醚研磨获得 2-苯氨基-5-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-1-苯基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(54 mg，63%): LCMS RT: 1.92 min，MH^+: 434.5。

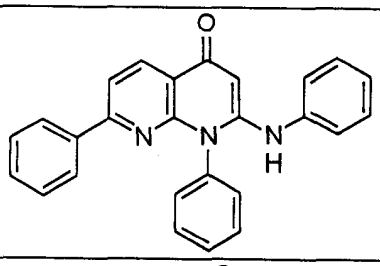
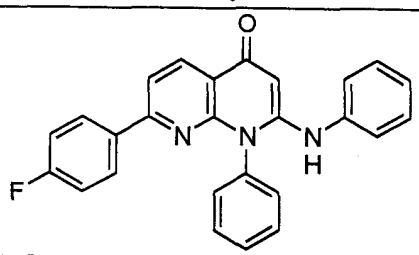
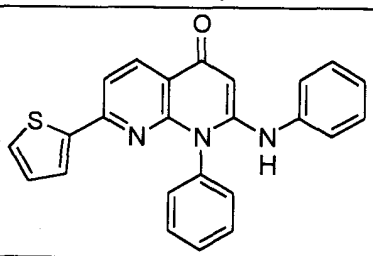
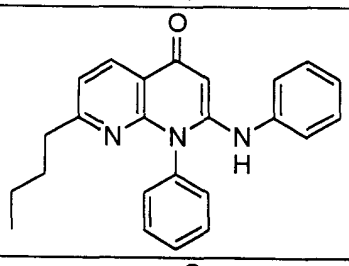
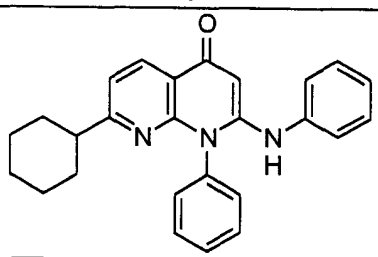
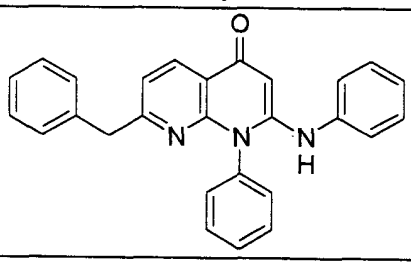
单独或组合采用上述用于中间体和实施例的方法，用适当的初始原料和所述代表性方法可制备不同式 I 化合物。这些结果总结于表 1A 中。

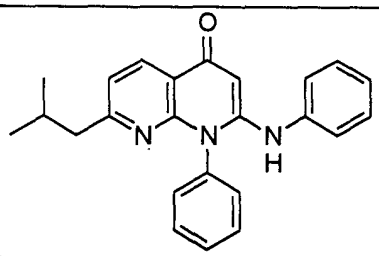
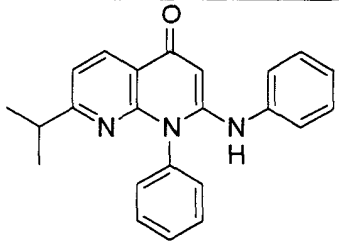
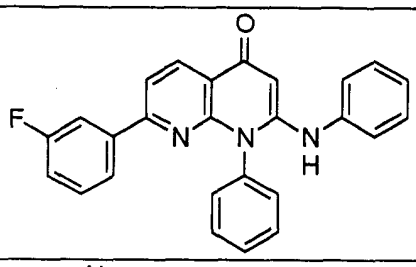
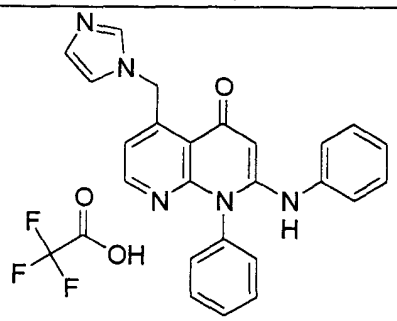
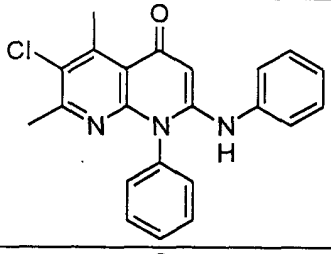
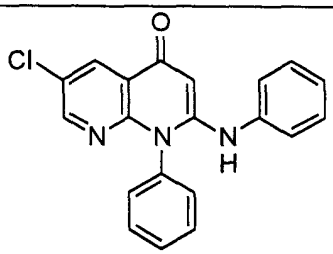
表 1A:

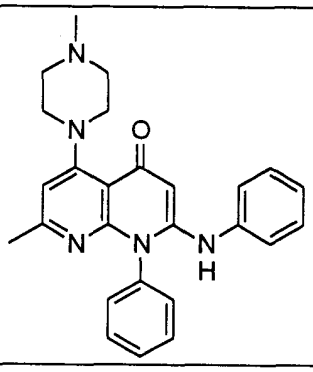
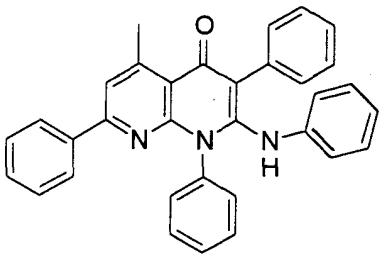
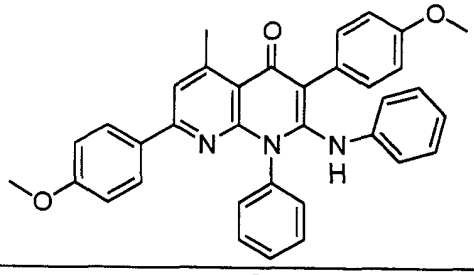
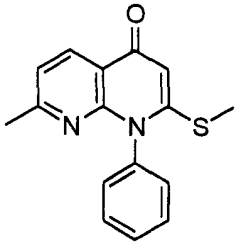
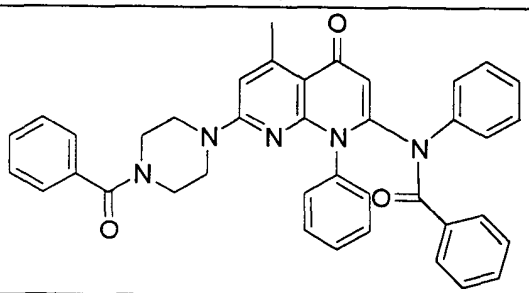
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
56		2.07	413.4	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
57		1.85	357.3	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
58		1.67	412.2	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
59		2.18	411.4	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
60		2.02	358.4	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9

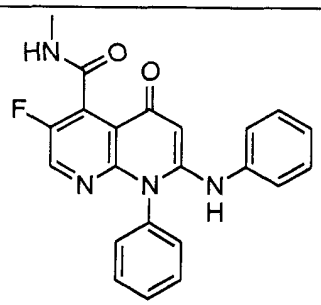
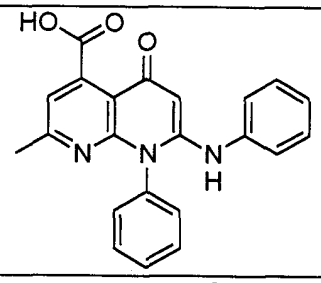
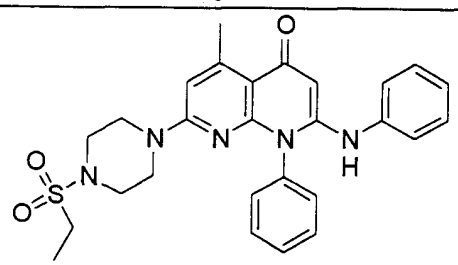
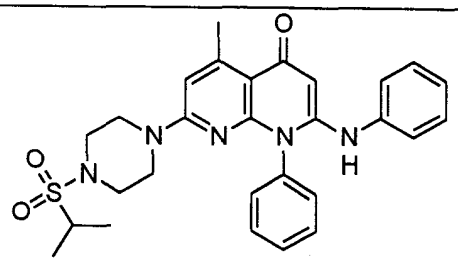
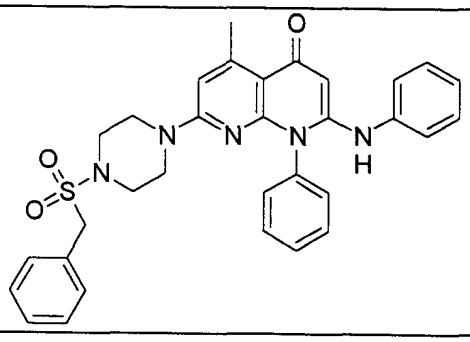
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
61		2.54	382.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 1
62		2.58	432.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
63		2.63	296.3	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
64		2.89	426.2	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
65		3.00	426.2	中间体中间体 F、G、H、I、J 和实施例 4

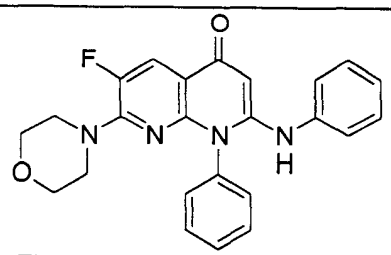
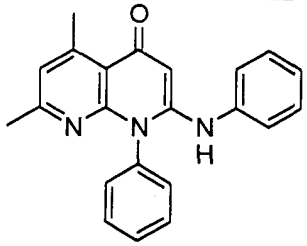
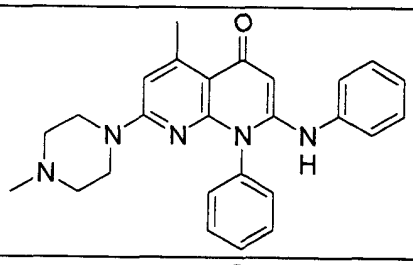
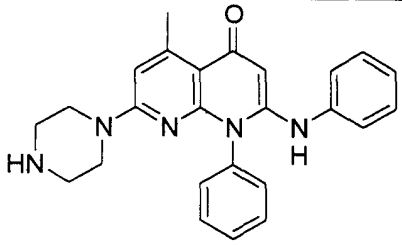
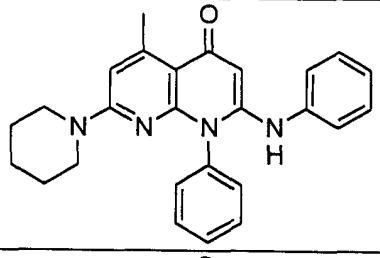
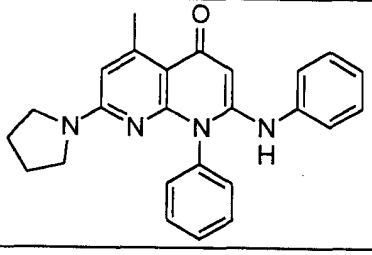
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
66		3.02	410.4	中间体 A、B、C、D、E和实施例 5
67		3.00	464.2	中间体 F、G、H、I、J和实施例 4
68		2.98	500.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 4
69		2.57	432.3	中间体 O、P、Q、R和实施例 4
70		2.50	471.1	中间体 F、G、H、I、J和实施例 6、7

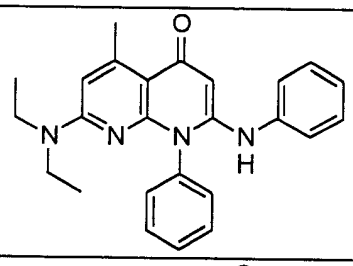
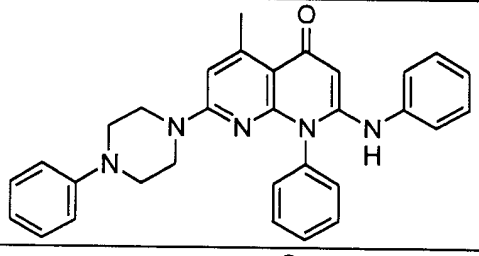
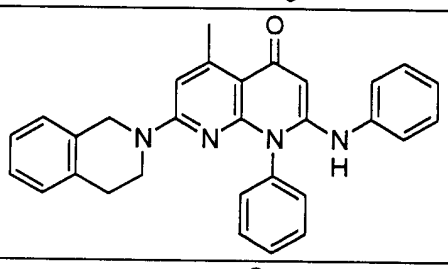
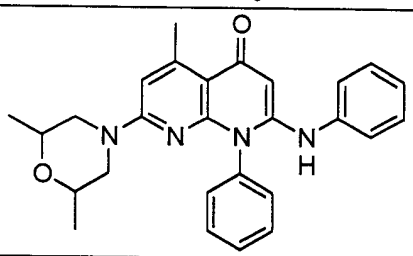
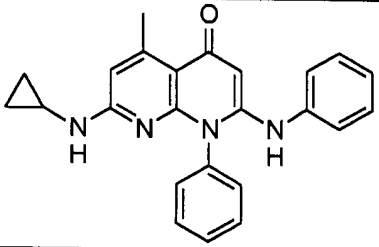
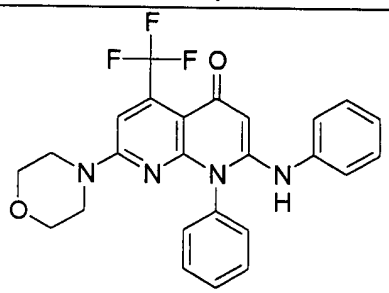
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
71		2.73	390.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
72		2.73	408.5	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
73		3.30	396.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
74		3.41	370.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 5
75		3.56	396.5	中间体 O、P、Q、R 和实施例 5
76		3.39	404.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 5

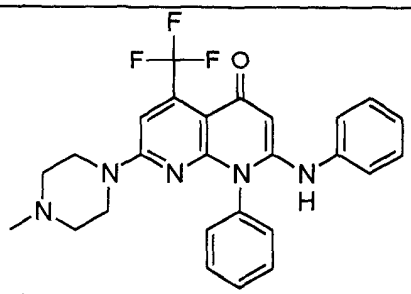
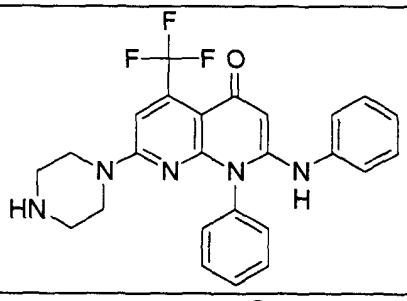
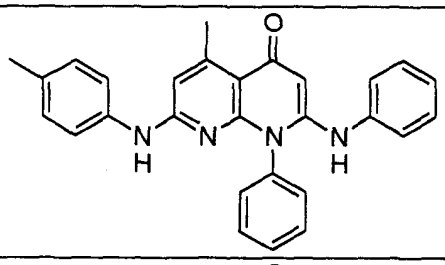
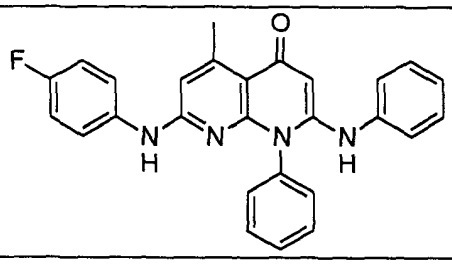
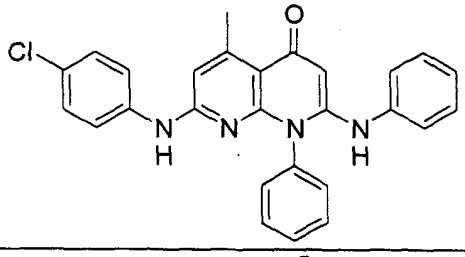
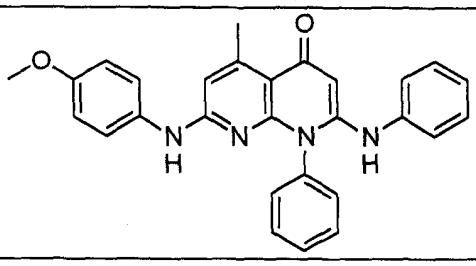
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
77		2.69	370.3	中间体 O、P、Q、R 和实施例 5
78		2.59	356.3	中间体 O、P、Q、R 和实施例 5
79		2.74	408.4	中间体 O、P、Q、R 和实施例 4
80		1.60	394.0	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1、10、11
81		2.88	376.4	中间体 S、T、U、W 和实施例 15
82		2.42	348.3	中间体 S、T、U、W 和实施例 15

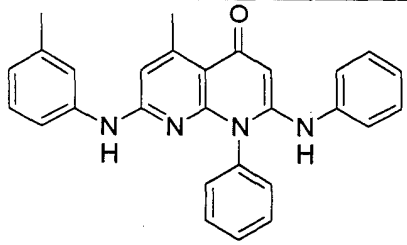
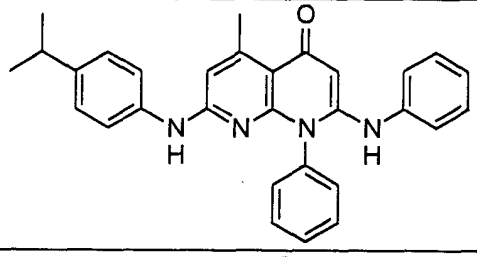
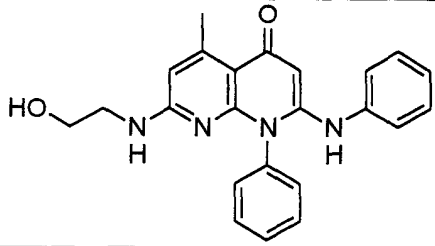
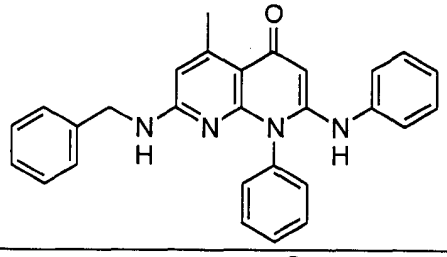
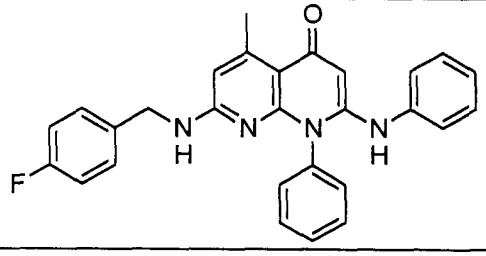
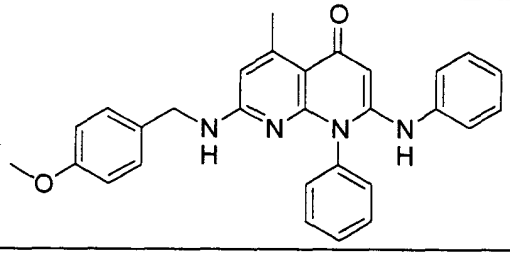
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
83		1.69	426.2	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
84		3.87	480.4	中间体 A、B、C、D、E、AL 和实施例 4
85				中间体 A、B、C、D、E、AL 和实施例 4
86		2.43	283.6	中间体 S、T、V 和实施例 15
87		2.82	620.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、13

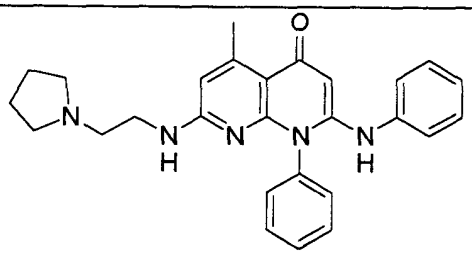
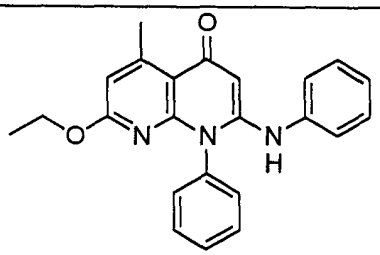
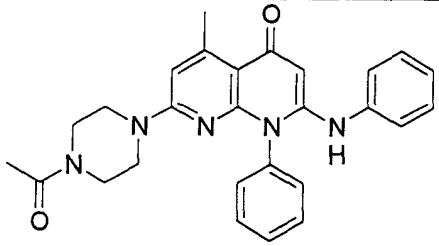
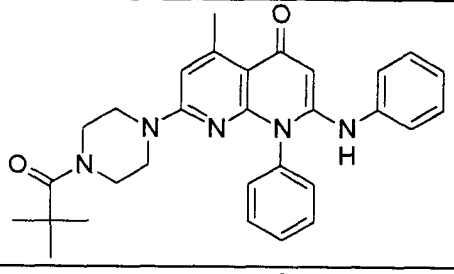
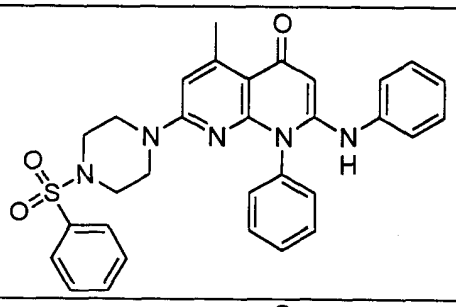
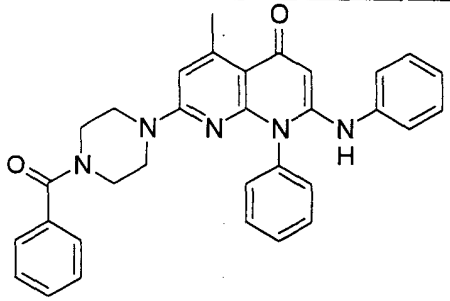
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
88		1.86	389.1	中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1、13
89		2.56	372.3	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7
90		2.41	504.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、12
91		2.50	518.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、12
92		2.71	566.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、12

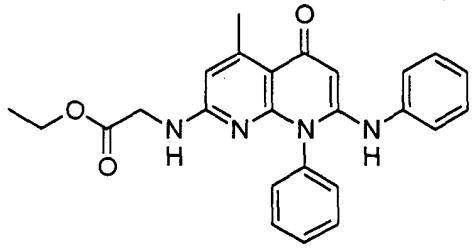
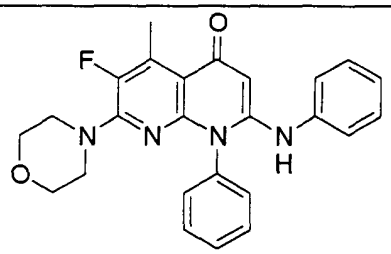
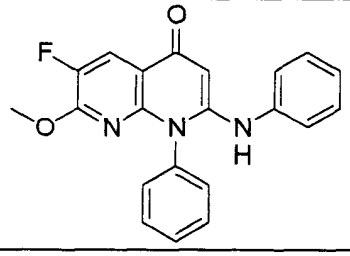
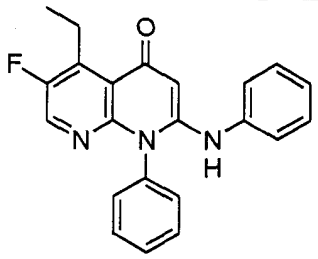
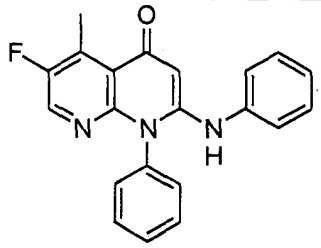
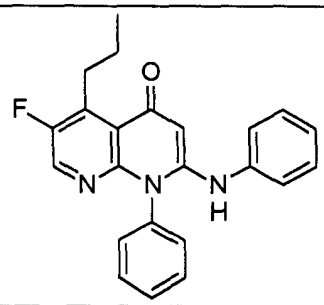
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
93		2.54	417.4	中间体 K、L、M、N 和实施例 2
94		2.27	342.4	中间体 S、T、U、W 和实施例 15
95		1.71	426.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
96		1.74	412.1	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
97		2.75	411.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
98		2.70	397.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2

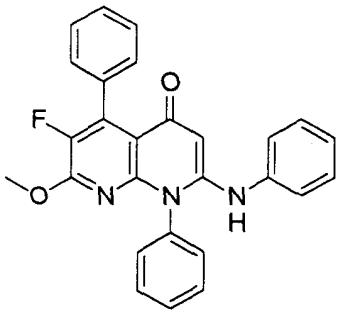
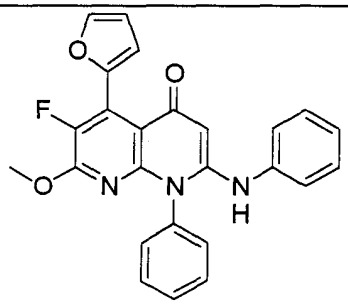
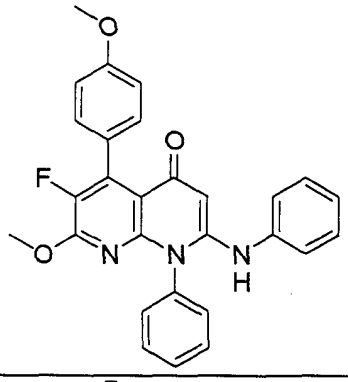
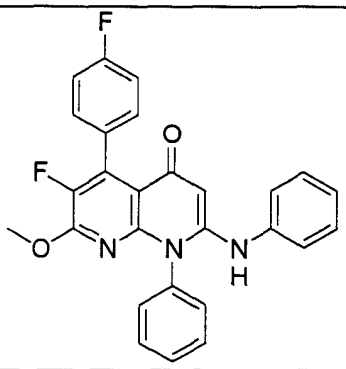
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
99		2.52	399.4	中间体 A、B、C、D、E和实施例2
100		2.80	488.6	中间体 A、B、C、D、E和实施例2
101		2.89	459.7	中间体 A、B、C、D、E和实施例2
102		2.54	441.6	中间体 A、B、C、D、E和实施例2
103		2.40	383.5	中间体 A、B、C、D、E和实施例2
104		2.44	467.5	中间体 F、G、H、I、J和实施例8

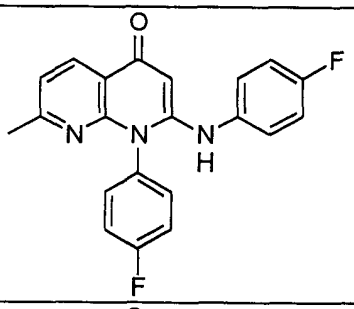
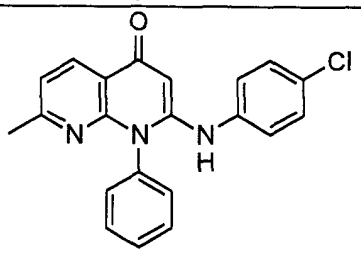
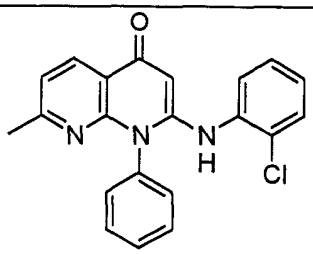
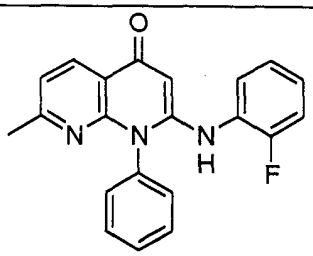
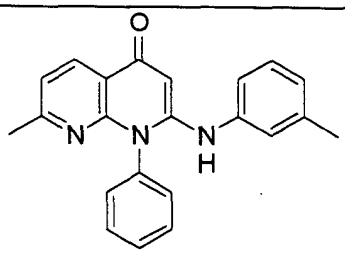
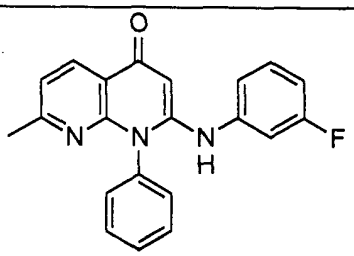
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
105		2.51	480.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
106		1.80	466.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
107		2.65	433.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
108		2.60	437.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
109		2.71	453.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
110		2.53	449.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3

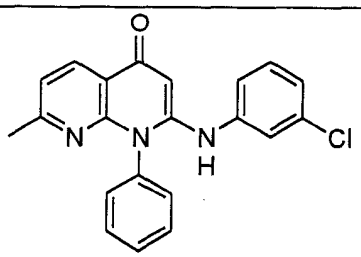
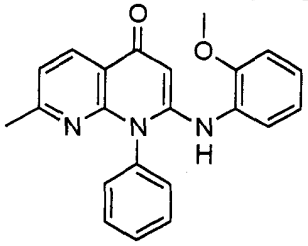
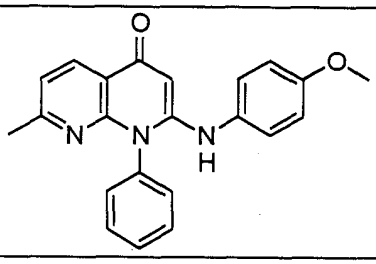
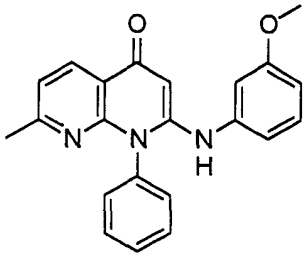
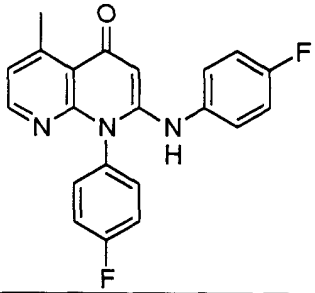
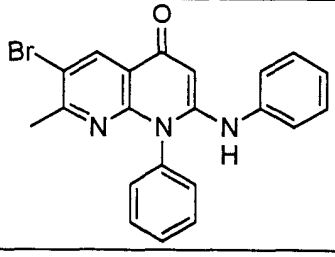
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
111		2.65	433.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
112		2.84	461.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
113		2.08	387.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
114		2.46	433.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
115		2.64	451.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
116		2.61	463.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2

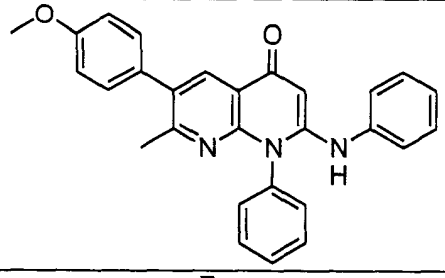
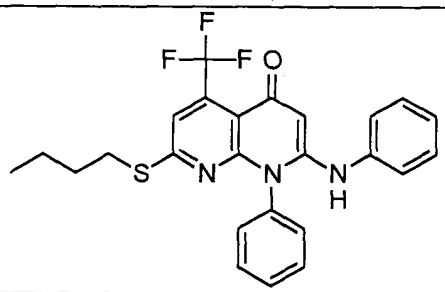
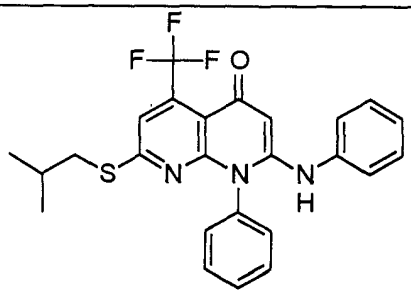
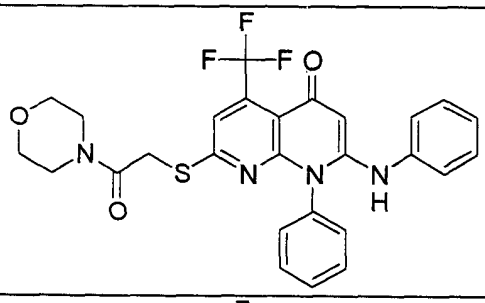
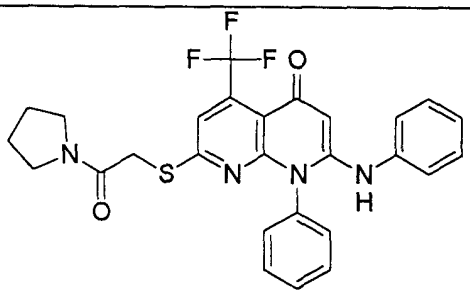
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
117		2.03	440.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
118		2.58	372.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 9
119		2.20	454.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、13
120		2.55	496.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、13
121		2.52	552.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、12
122		2.44	516.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2、13

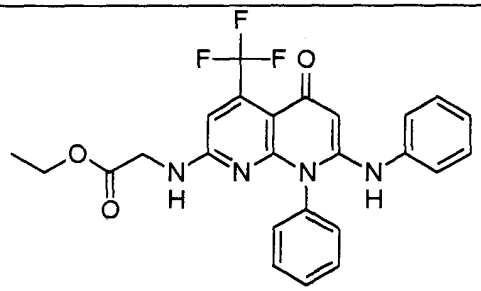
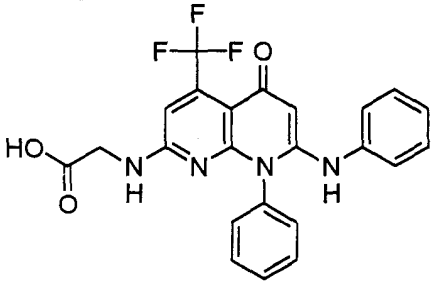
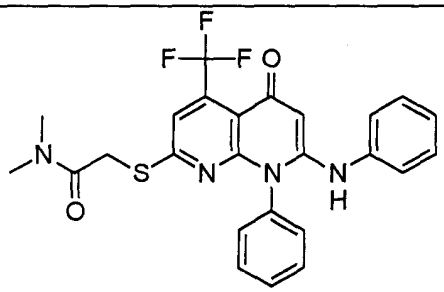
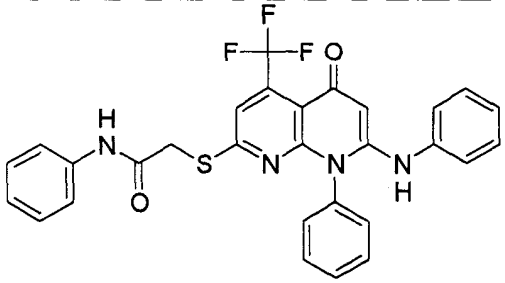
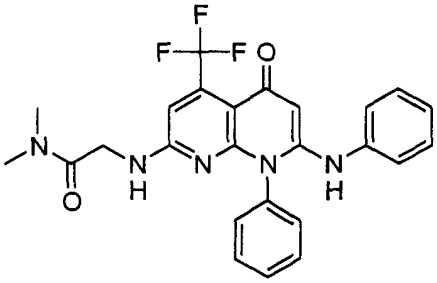
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
123		2.28	429.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
124		2.45	431.4	中间体 K、L、M、N、AH 和实施例 2
125		2.45	362.3	中间体 K、L、M、N 和实施例 9
126		2.51	360.3	中间体 K、L、M、N、AH 和实施例 1
127		2.30	346.4	中间体 K、L、M、N、AH 和实施例 1
128		2.70	374.4	中间体 K、L、M、N、AH 和实施例 1

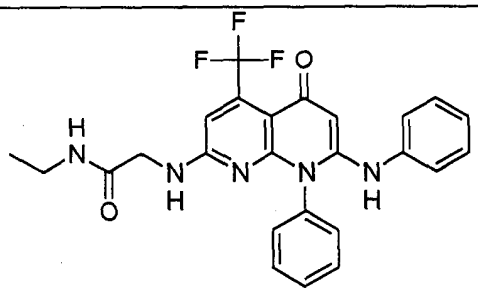
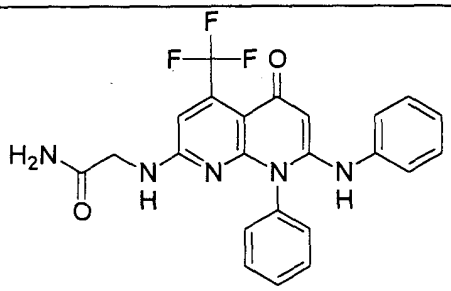
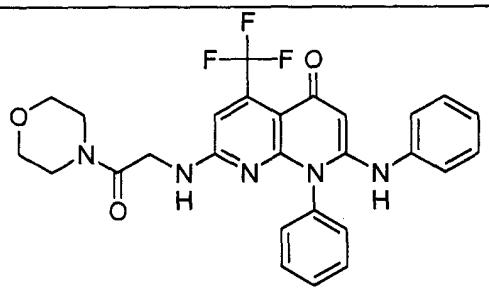
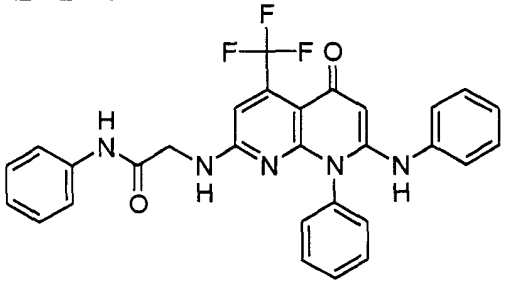
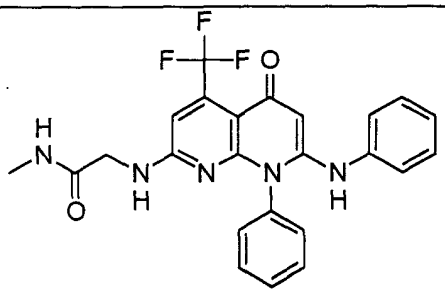
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
129		2.69	438.3	中间体 K、L、M、N 和实施例 9、14、4
130		2.64	428.3	中间体 K、L、M、N 和实施例 9、14、4
131		2.74	468.3	中间体 2 K、L、M、N 和实施例 9、14、4
132		2.77	456.4	中间体 K、L、M、N 和实施例 9、14、4

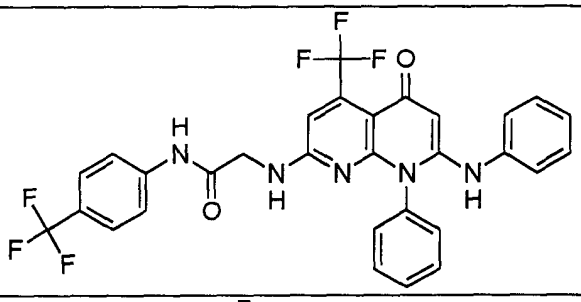
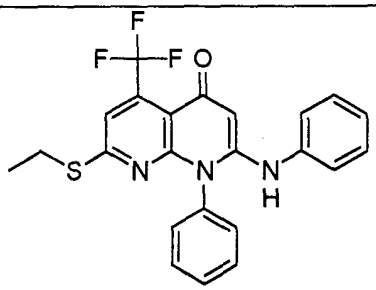
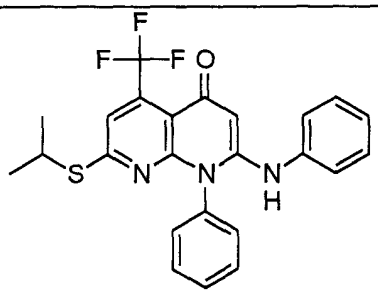
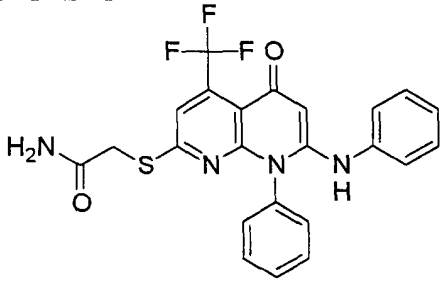
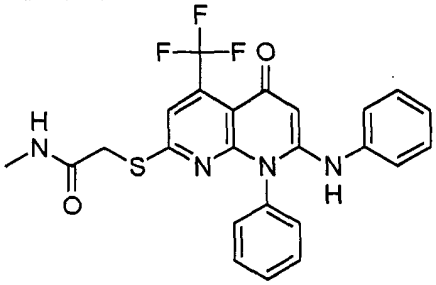
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
133		2.37	364.3	中间体 S、T、U、W 和实施例 15
134		2.40	362.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
135		2.46	362.2	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
136		2.28	346.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
137		2.32	342.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
138		2.27	346.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15

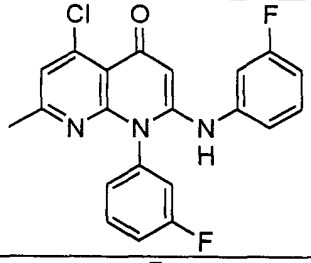
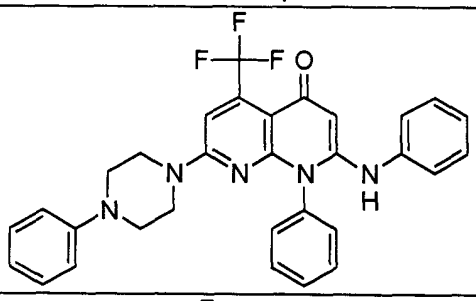
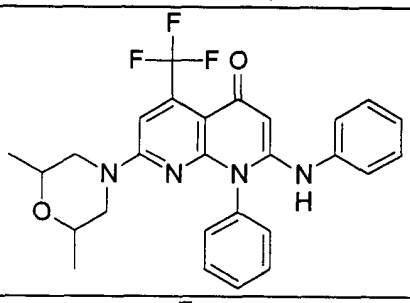
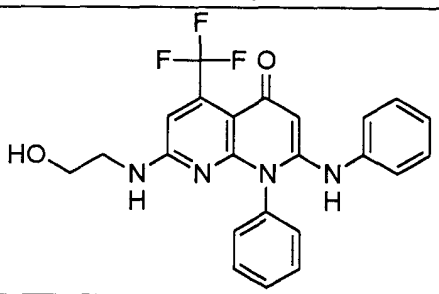
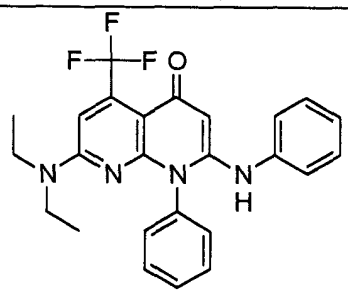
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
139		2.41	362.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
140		2.36	358.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
141		2.32	358.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
142		2.36	358.3	中间体 S、T、V、X 和实施例 15
143		2.35	364.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1
144		2.60	406.3	中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15

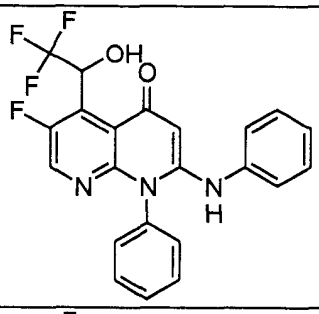
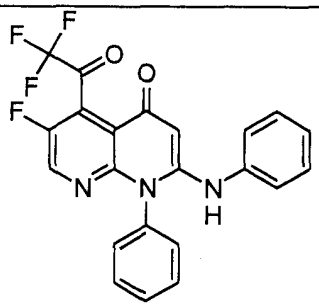
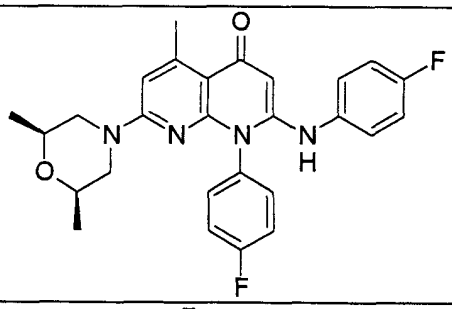
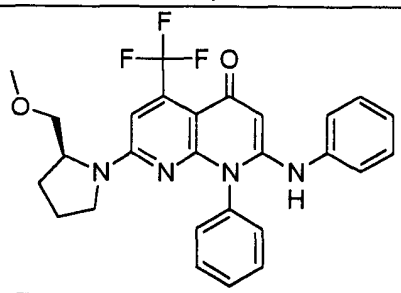
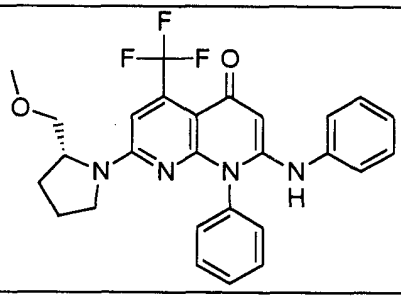
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
145		5.35	434.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、4
146		3.43	470.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 6
147		3.43	470.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 6
148		2.59	541.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 6、7、13
149		2.66	525.2	中间体 F、G、H、I、J和实施例 6、7、13

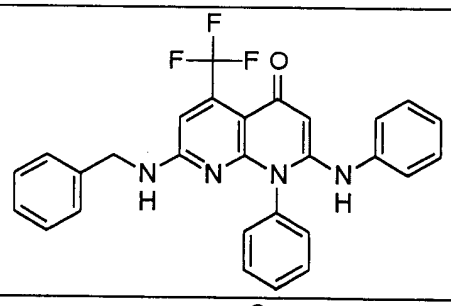
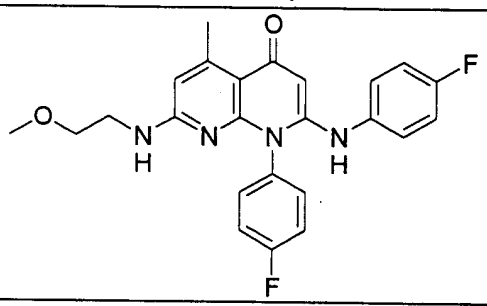
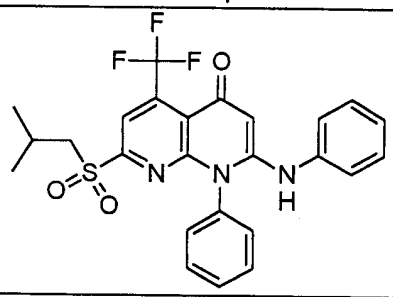
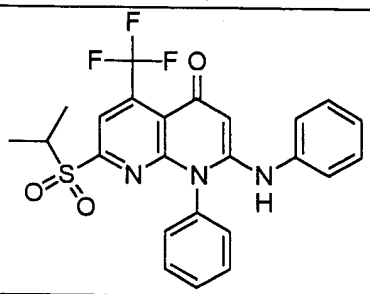
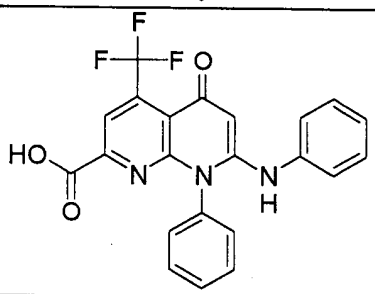
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
150		2.49	483.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
151		2.38	455.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7
152		2.60	499.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、7、13
153		2.95	547.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、7、13
154		2.19	482.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13

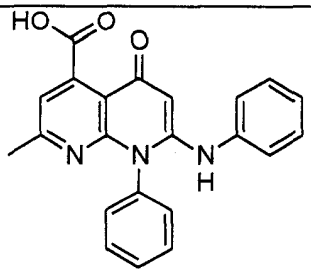
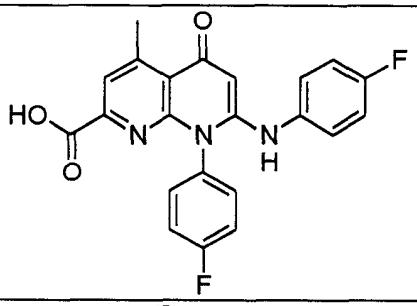
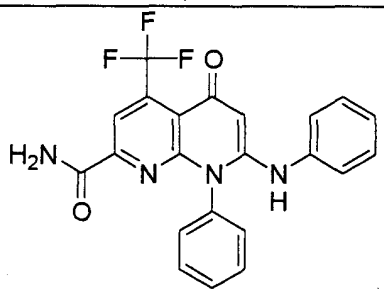
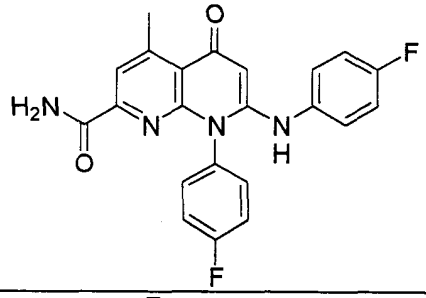
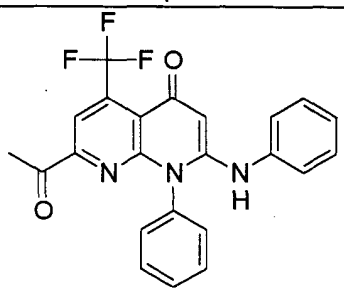
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
155		2.07	482.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13
156		1.95	454.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13
157		2.18	524.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13
158		2.44	530.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13
159		1.99	468.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13

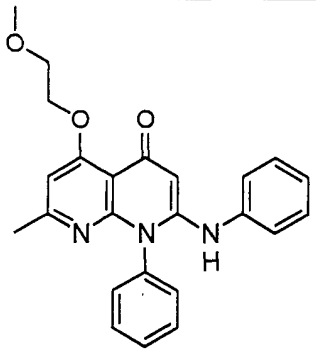
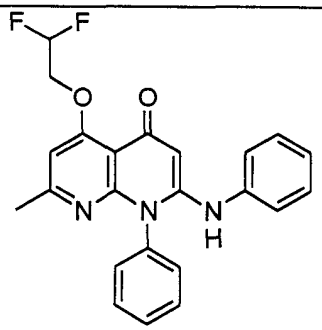
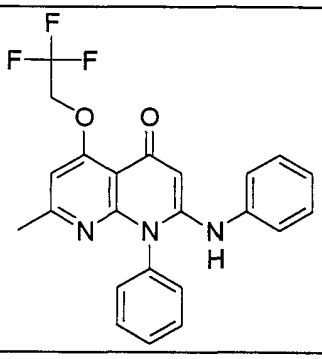
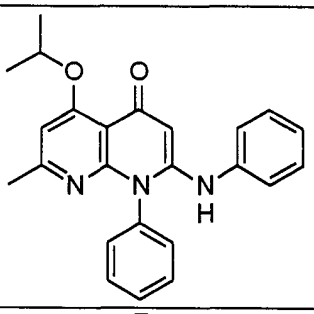
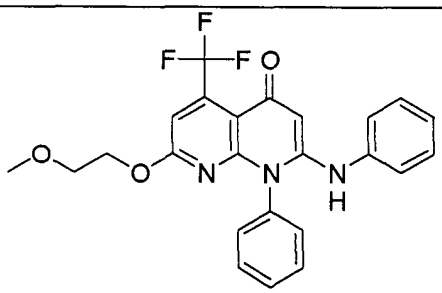
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
160		2.74	598.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8、7、13
161		3.15	442.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6
162		328	456.2	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6
163		2.26	471.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、7、13
164		2.34	485.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、7、13

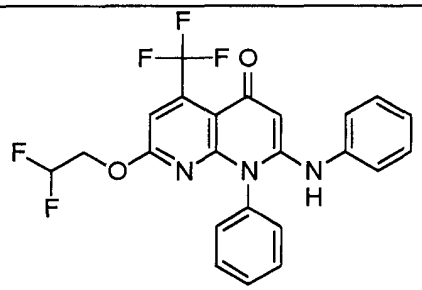
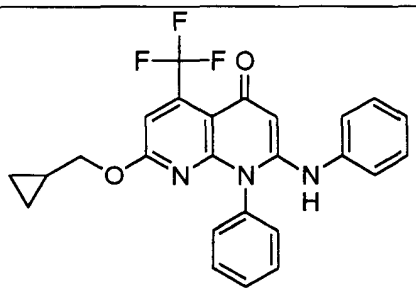
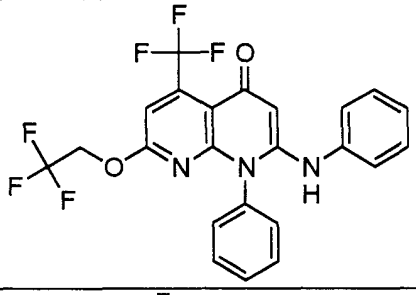
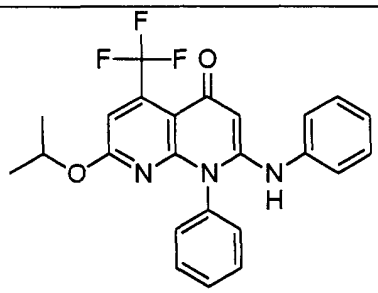
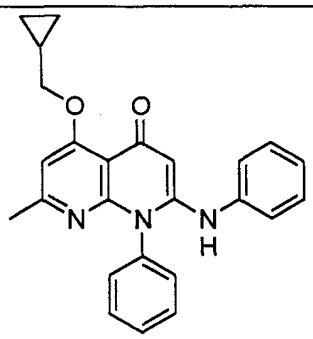
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
165		2.71	398.4	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16
166		2.88	542.6	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
167		2.66	495.6	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
168		2.20	441.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
169		2.76	453.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8

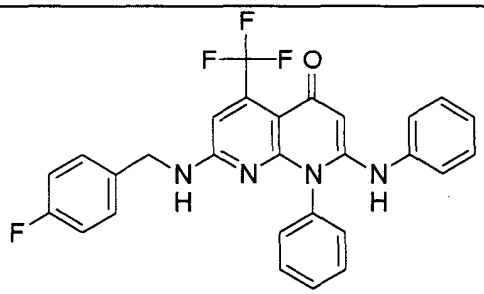
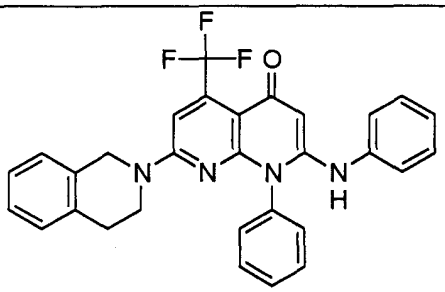
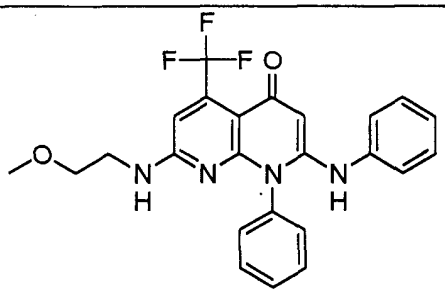
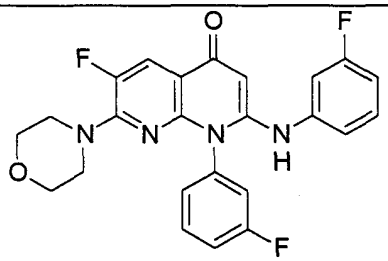
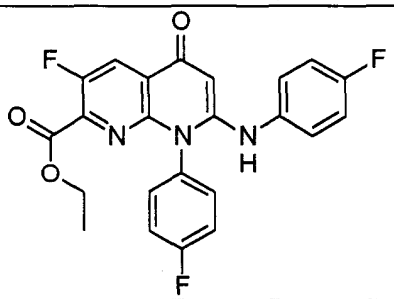
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
170		3.05	430.3	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 1
171		3.14	428.4	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 1
172		2.72	477.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
173		2.72	495.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
174		2.72	495.6	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8

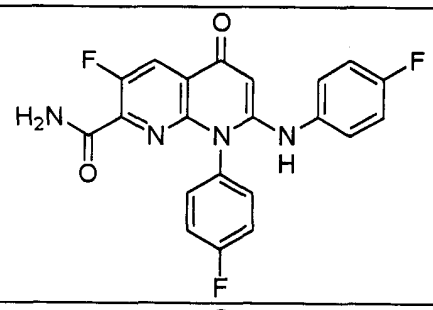
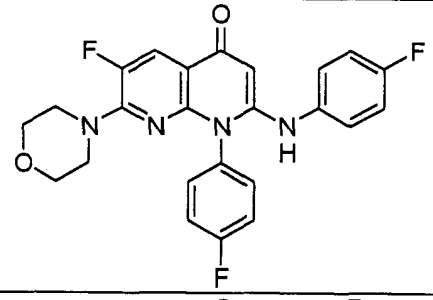
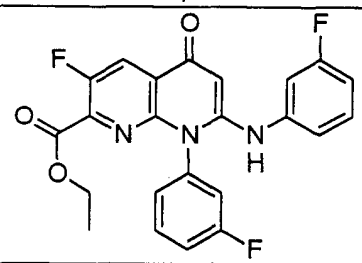
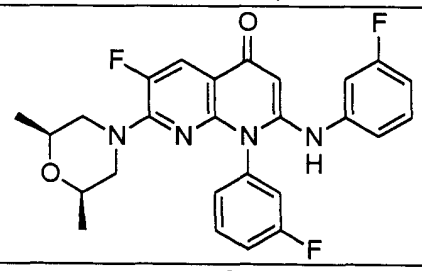
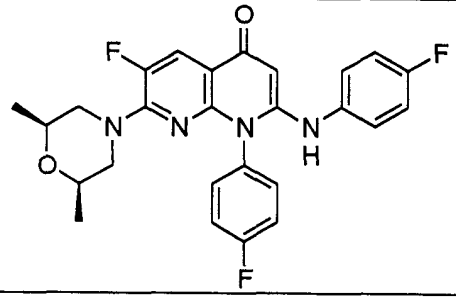
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
175		2.77	487.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
176		2.43	437.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
177		3.13	502.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、21
178		2.93	488.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6、21
179		2.41	426.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 17、7

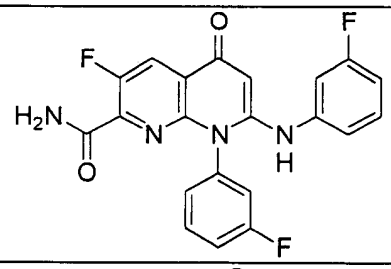
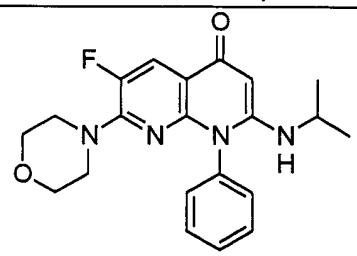
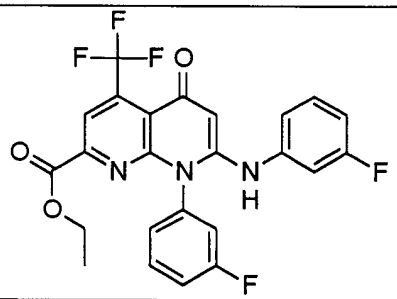
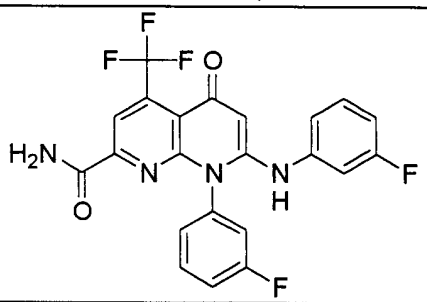
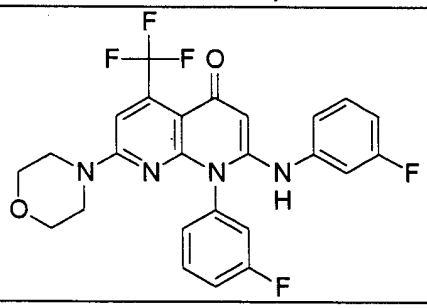
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
180		2.56	372.3	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7
181		2.19	408.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7
182		2.39	425.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 17、18
183		2.18	407.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、18
184		2.88	424.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 17、7、19、20

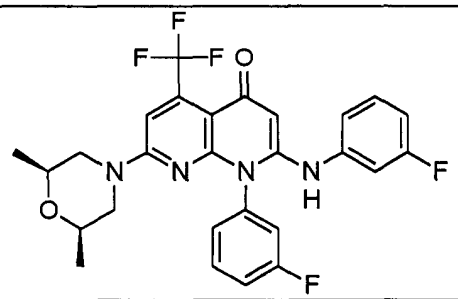
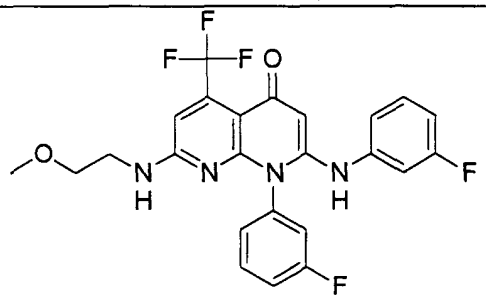
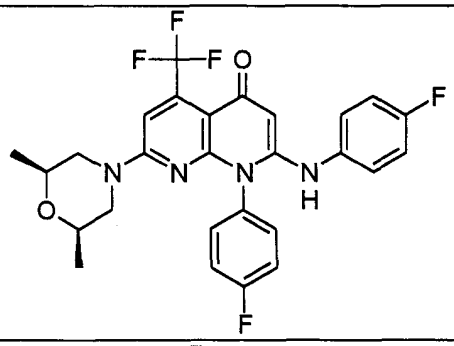
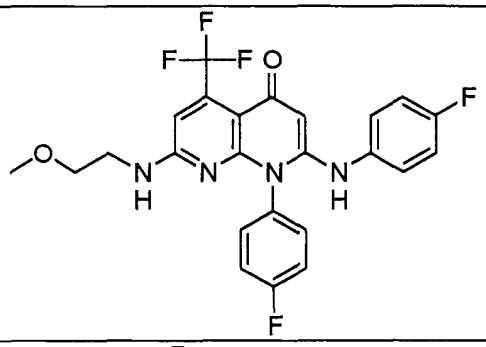
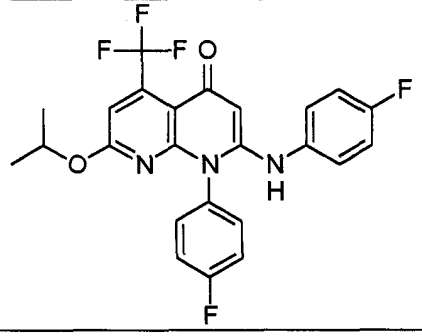
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
185		2.27	402.2	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
186		2.41	408.3	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
187		2.50	426.3	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
188		2.43	386.1	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
189		2.66	456.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9

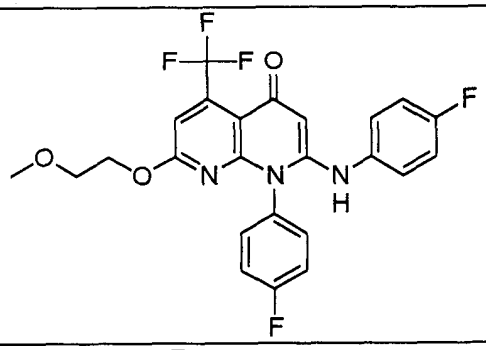
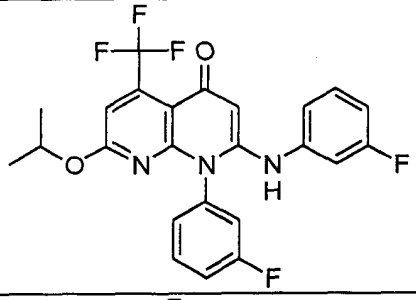
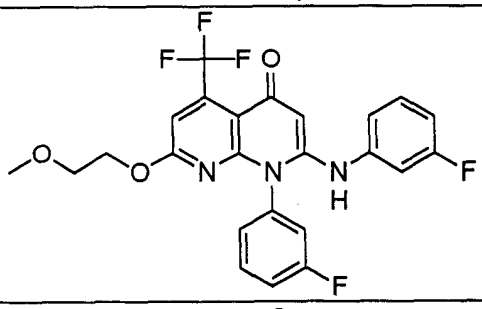
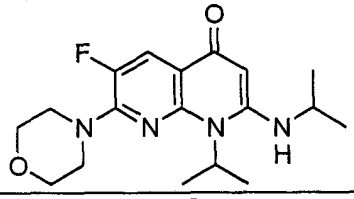
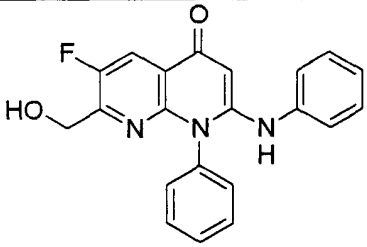
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
190		2.88	462.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
191		2.98	452.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
192		3.12	480.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
193		3.10	440.1	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
194		2.51	398.1	中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9

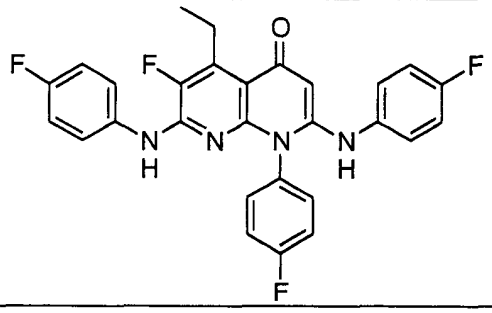
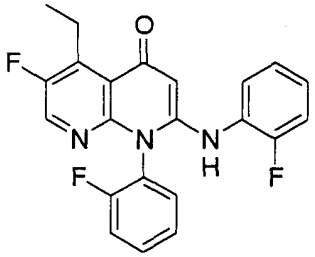
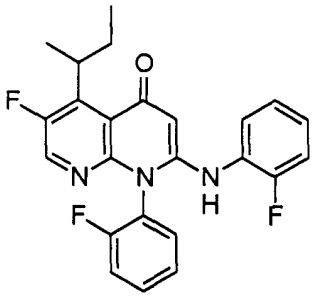
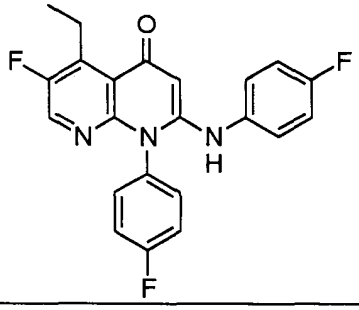
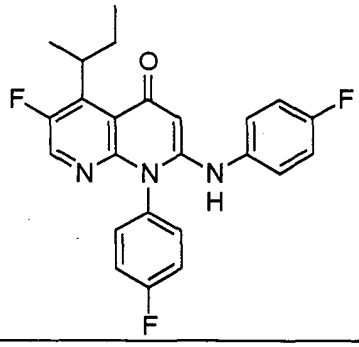
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
195		2.99	505.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
196		3.05	513.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
197		2.47	455.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
198		2.57	453.4	中间体 K、L、M、N_1 和实施例 2
199		2.70	440.2	中间体 K、L、M、N_2 和实施例 17

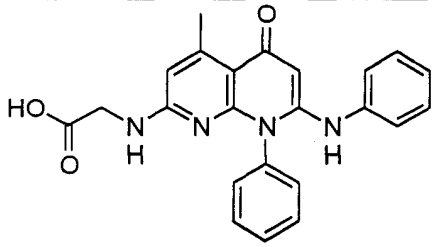
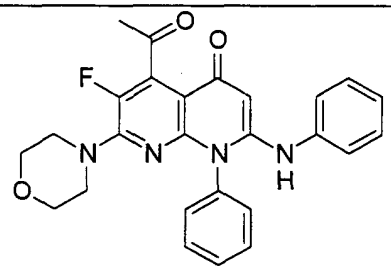
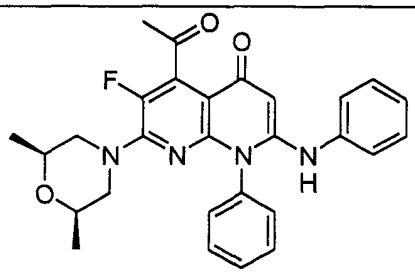
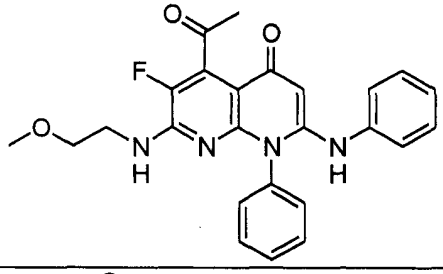
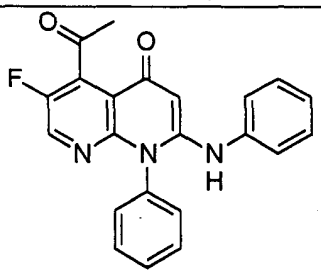
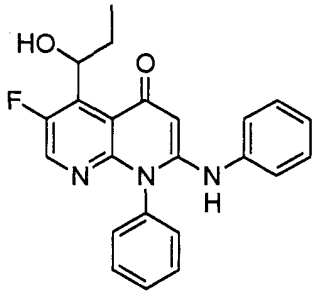
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
200		2.19	411.3	中间体 K、L、M、N_2 和实施例 17、18
201		2.48	453.4	中间体 K、L、M、N_2 和实施例 2
202		2.76	440.2	中间体 K、L、M、N_1 和实施例 17
203		2.76	481.5	中间体 K、L、M、N_1 和实施例 2
204		2.69	481.5	中间体 K、L、M、N_2 和实施例 2

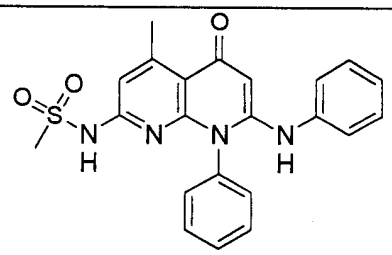
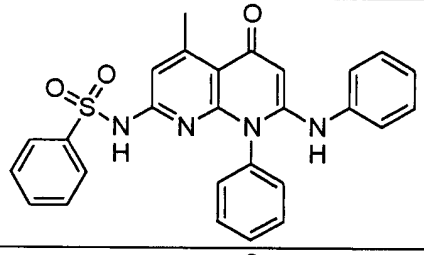
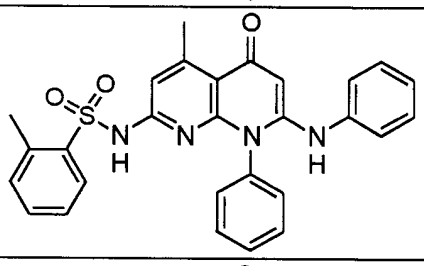
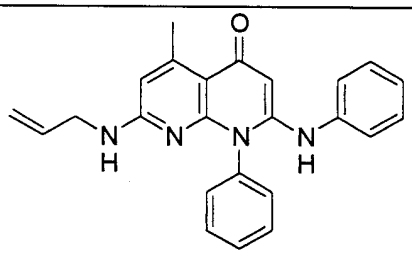
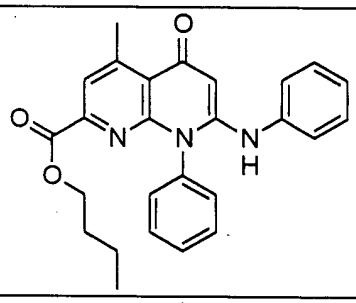
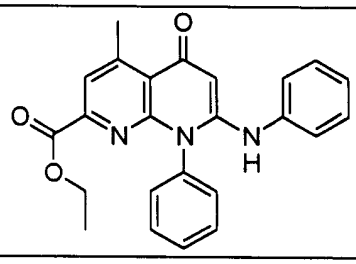
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
205		2.23	411.3	中间体 K、L、M、N_1 和实施例 17、18
206		2.27	383.4	中间体 K、L、AC、AG 和实施例 2
207		3.12	490.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 17
208		2.55	461.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 17、18
209		2.62	503.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8

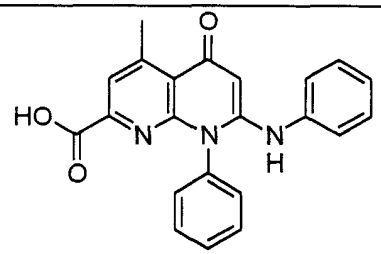
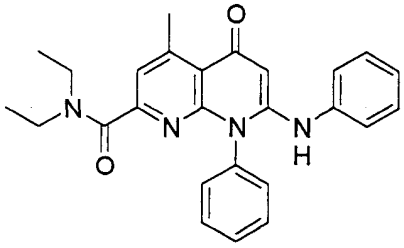
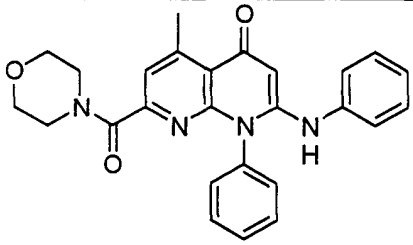
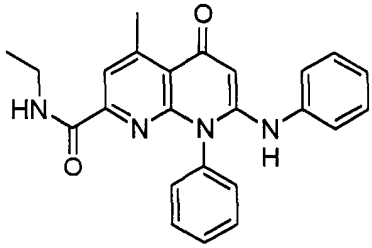
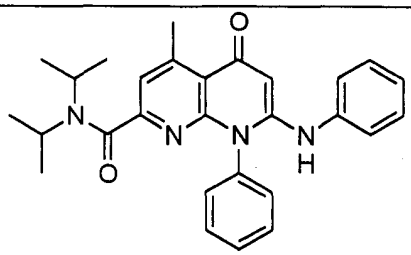
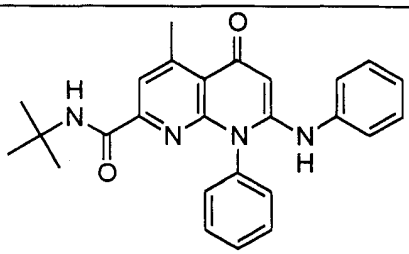
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
210		2.82	531.5	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
211		2.54	491.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
212		2.93	531.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
213		2.47	491.4	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
214		3.02	476.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9

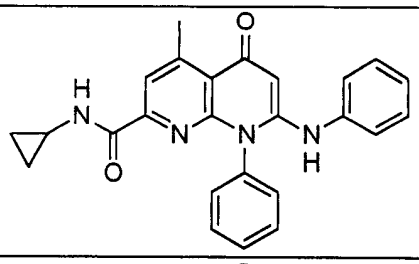
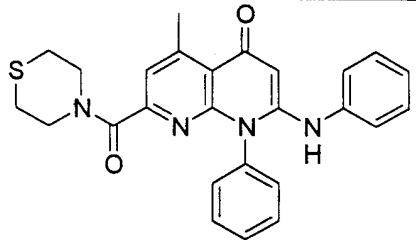
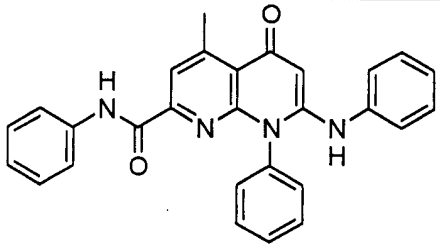
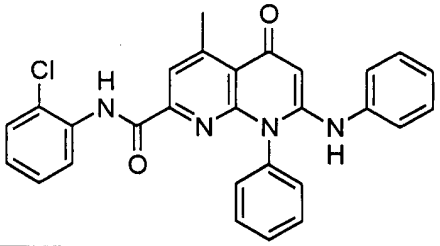
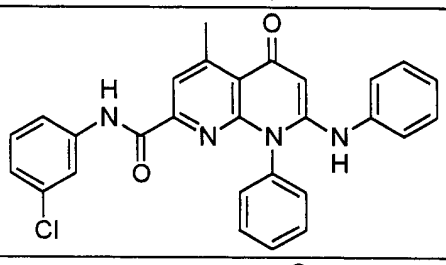
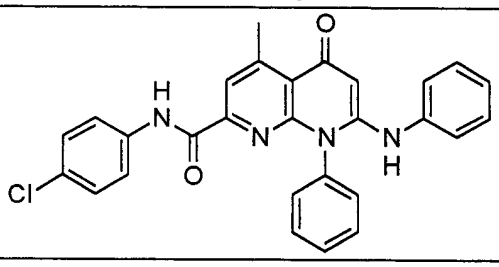
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
215		2.75	492.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
216		3.14	476.2	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
217		2.83	492.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
218		2.15	349.1	中间体 K、L、M、N_3 和实施例 2
219		2.01	362.3	中间体 K、L、M、N 和实施例 17、25

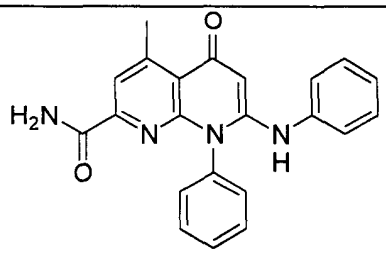
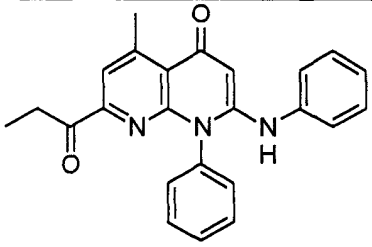
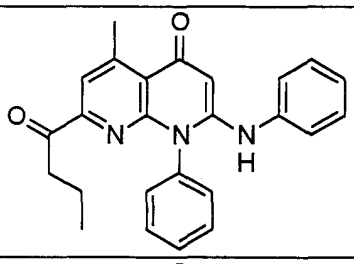
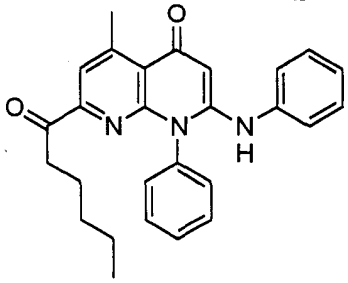
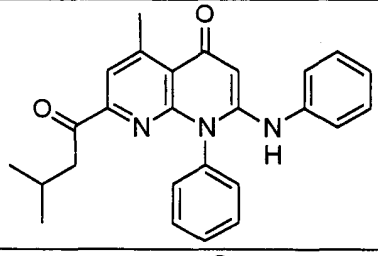
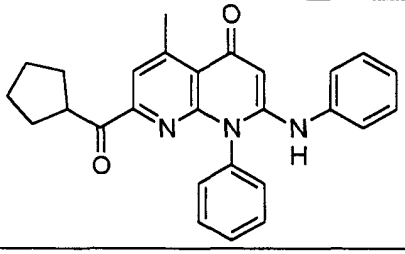
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
220		2.87	505.4	中间体 AH、K、L、M、N_2
221		2.90	396.3	中间体 AH、K、L、M、N 和实施例 1
222		3.23	424.3	中间体 AH、K、L、M、N 和实施例 1
223		2.67	396.3	中间体 AH、K、L、M、N_2 和实施例 1
224		3.02	424.4	中间体 AH、K、L、M、N_2 和实施例、1

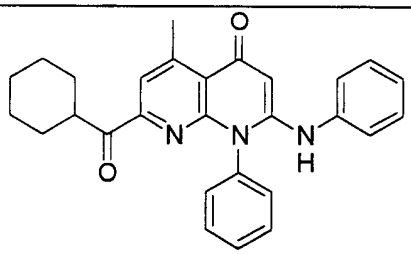
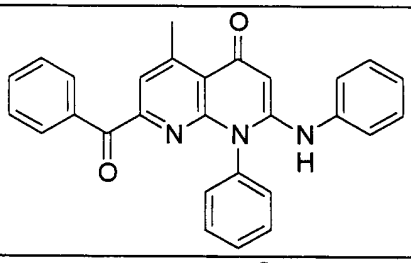
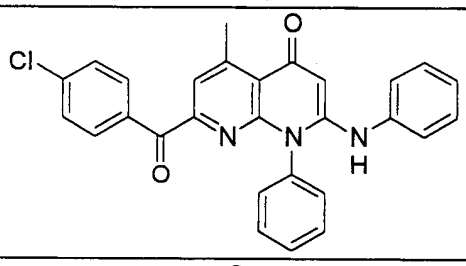
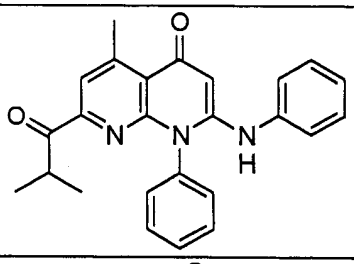
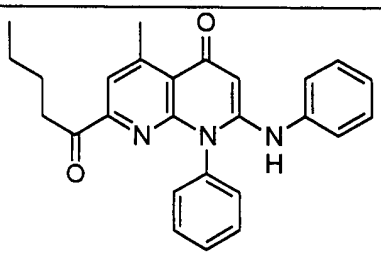
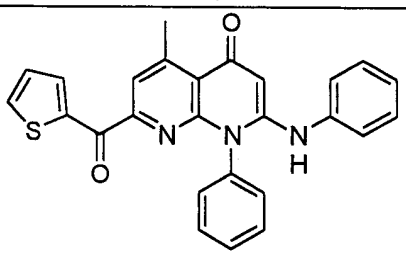
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
225		2.12	401.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3、7
226		2.45	459.4	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 2
227		2.69	487.5	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 2
228		2.37	447.4	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 2
229		2.60	374.3	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 1
230		2.78	390.1	中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1

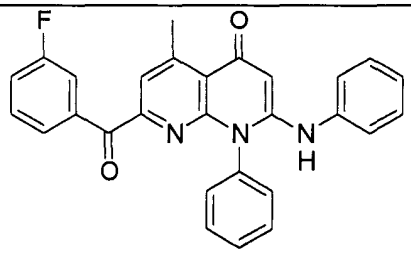
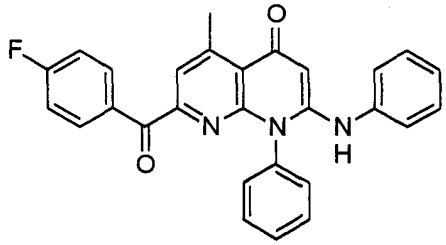
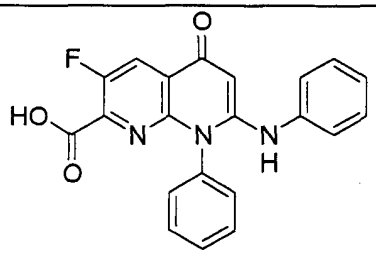
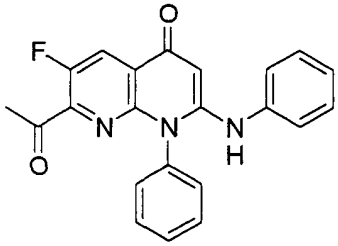
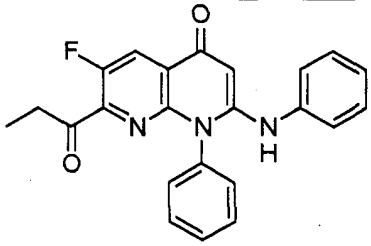
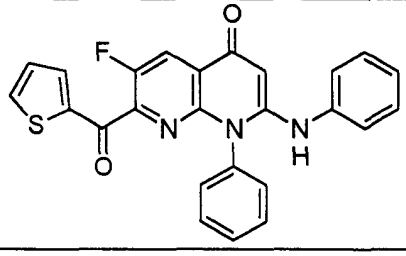
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
231		2.09	421.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 22
232		2.44	483.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 22
233		2.51	497.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 22
234		2.44	383.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 3
235		2.84	428.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17
236		2.77	400.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17

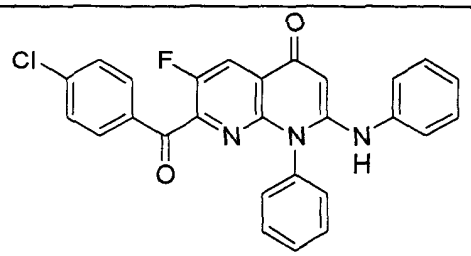
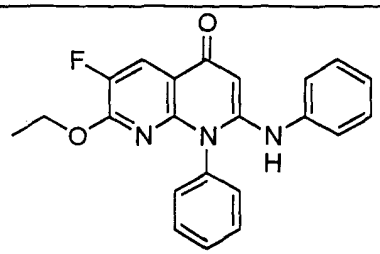
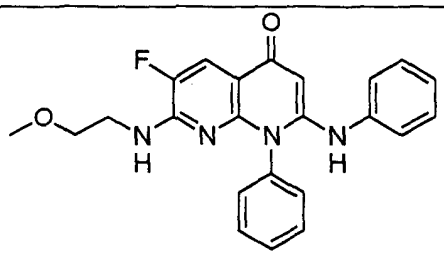
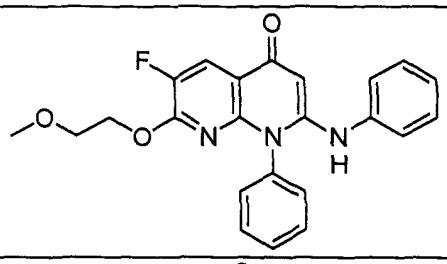
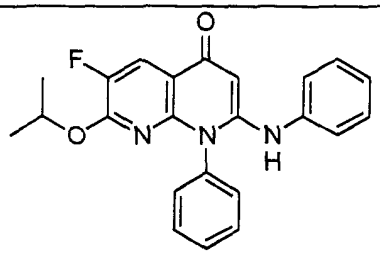
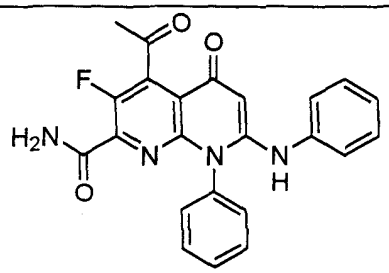
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
237		2.30	372.2	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7
238		2.50	427.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
239		2.18	441.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
240		2.44	399.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
241		2.66	455.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
242		2.79	427.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13

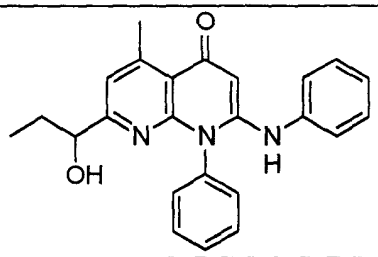
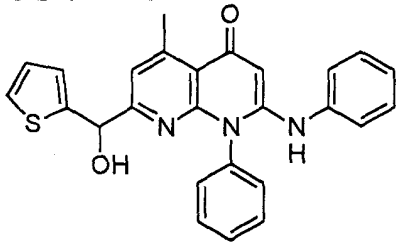
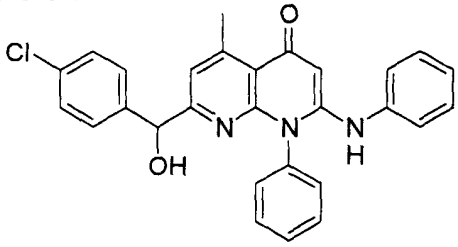
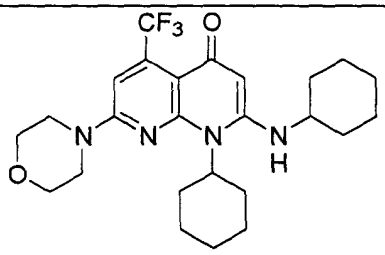
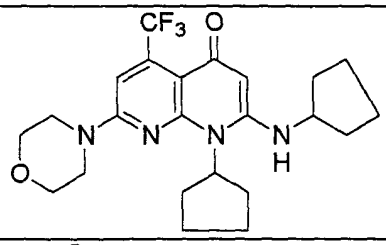
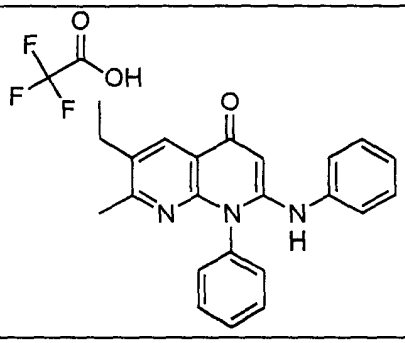
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
243		2.58	411.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
244		2.58	457.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
245		2.80	447.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
246		2.97	481.8	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
247		3.30	481.3	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13
248		3.05	481.7	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、13

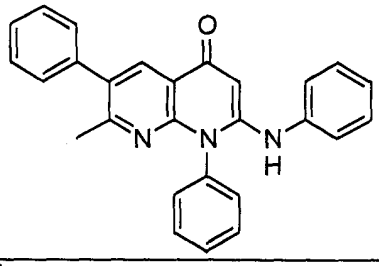
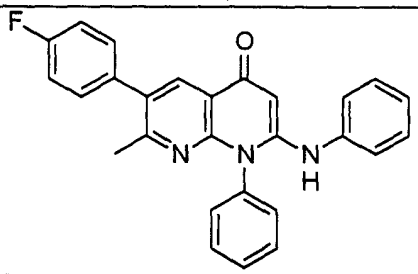
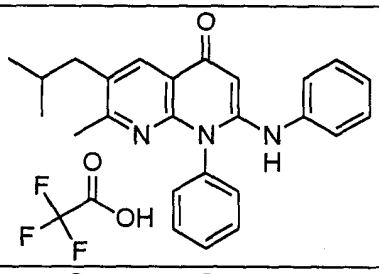
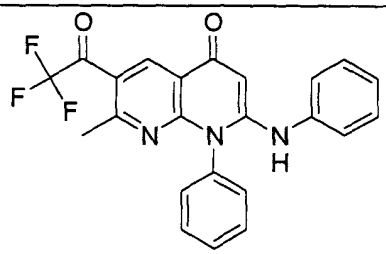
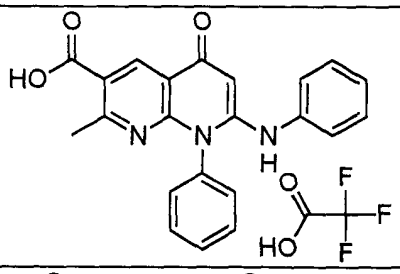
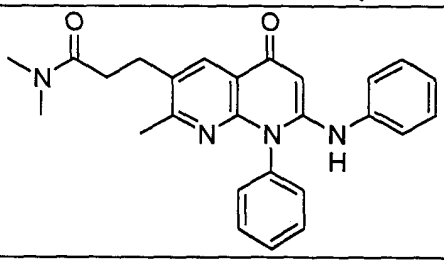
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
249		1.99	371.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、18
250		2.82	384.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
251		2.94	398.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
252		3.22	426.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
253		3.05	412.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
254		3.10	424.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20

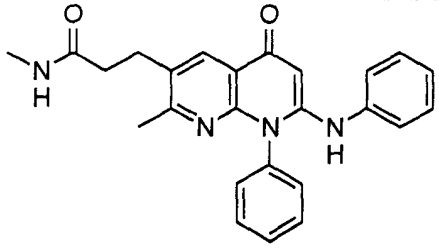
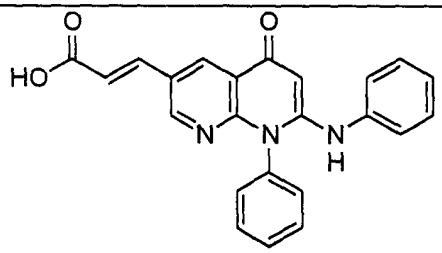
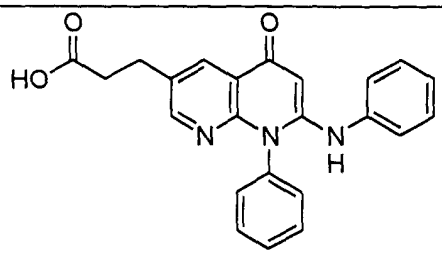
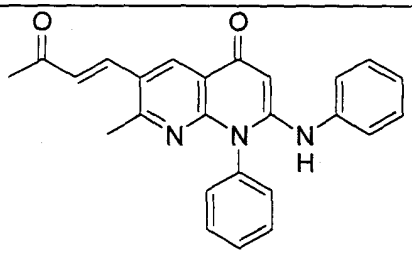
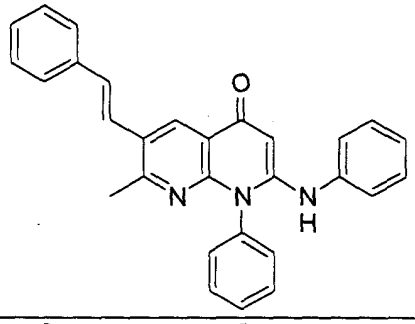
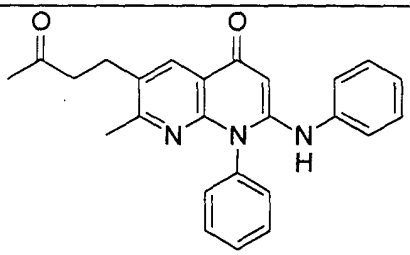
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
255		3.19	438.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
256		2.96	432.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
257		3.16	466.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
258		2.80	398.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
259		2.95	412.5	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20
260		2.80	438.6	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 17、7、19、20

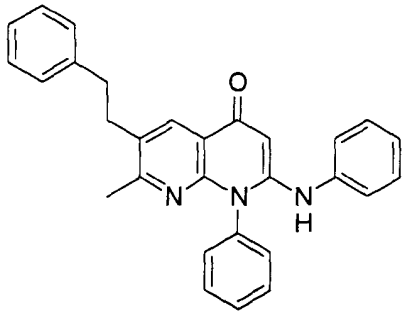
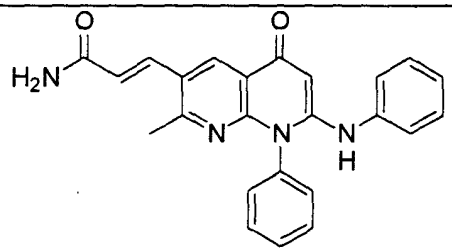
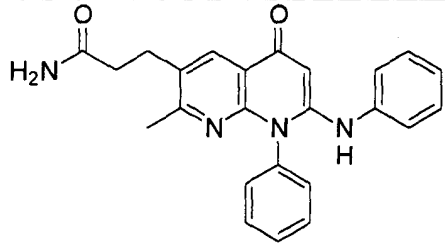
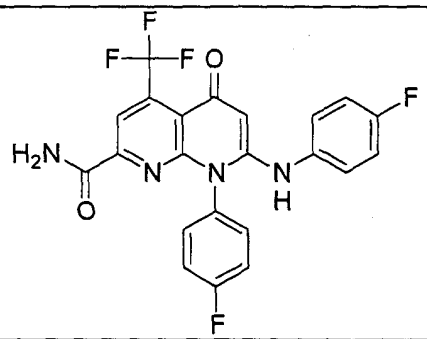
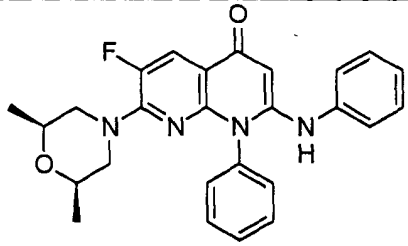
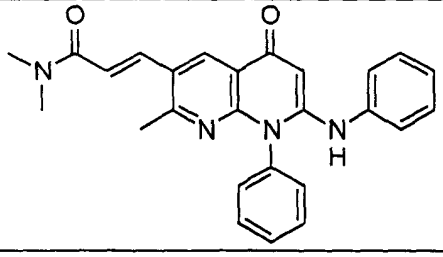
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
261		3.06	450.3	中间体 A、B、C、D、E和实施例 17、7、19、20
262		3.05	450.4	中间体 A、B、C、D、E和实施例 17、7、19、20
263		1.94	376.2	中间体 K、L、M、N和实施例 17、7
264		2.44	374.4	中间体 K、L、M、N和实施例 17、7、19、20
265		2.59	388.3	中间体 K、L、M、N和实施例 17、7、19、20
266		2.68	442.4	中间体 K、L、M、N和实施例 17、7、19、20

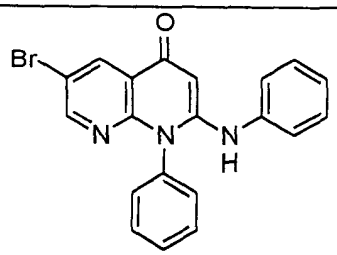
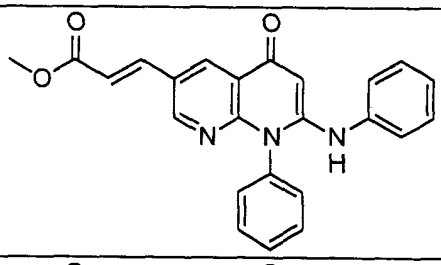
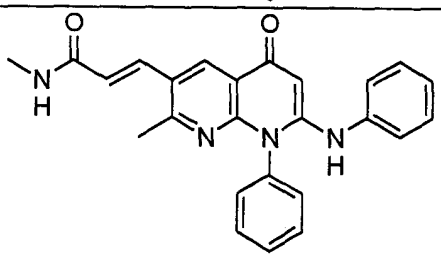
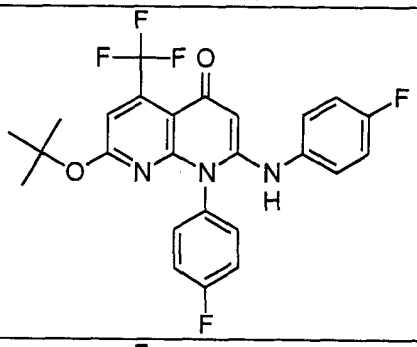
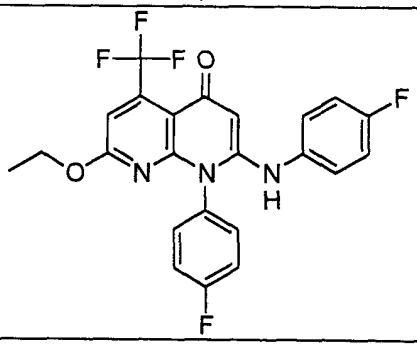
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
267		2.97	470.5	中间体 K、L、M、N 和实施例 17、7、19、20
268		2.53	376.3	中间体 K、L、M、N 和实施例 9
269		2.28	405.4	中间体 K、L、M、N 和实施例 2
270		2.35	406.2	中间体 K、L、M、N 和实施例 9
271		2.70	390.2	中间体 K、L、M、N 和实施例 9
272		2.20	417.3	中间体 K、L、M、N、AI 和实施例 17、18

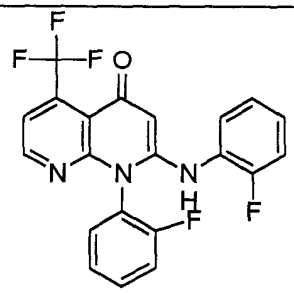
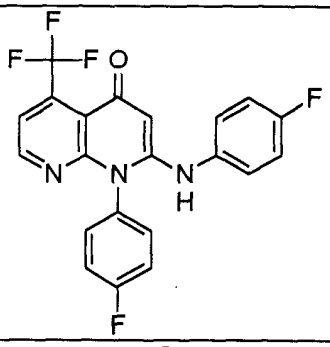
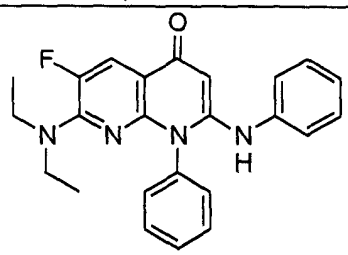
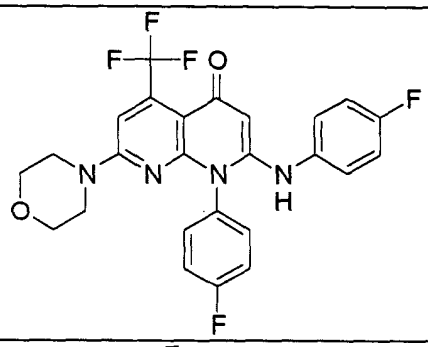
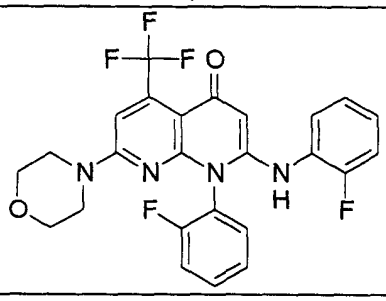
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
273		2.38	386.3	中间体 A、B、C、D、E和实施例 17、7、19、20、25
274		2.63	440.3	中间体 A、B、C、D、E和实施例 17、7、19、20、25
275		2.83	468.3	中间体 A、B、C、D、E和实施例 17、7、19、20、25
276		2.79	479.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 8
277		2.58	451.2	中间体 F、G、H、I、J和实施例 8
278		2.58	356.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34

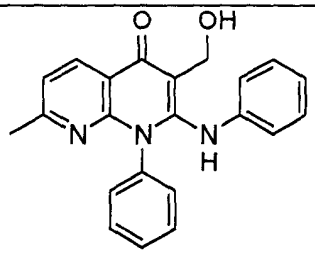
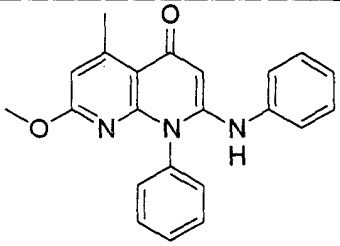
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
279		2.79	404.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、4
280		2.93	422.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、4
281		2.78	384.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
282		2.50	442.2 (423 + H2O + 1)	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
283		2.26	372.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
284		2.29	427.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13

实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
285		2.19	413.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13
286		2.15	384.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32
287		2.01	386.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33
288		2.42	396.5	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31
289		2.97	430.6	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31
290		2.33	398.6	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、33

实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
291		2.87	432.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、33
292		2.01	397.3	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、13
293		2.00	399.5	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13
294		2.63	461.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 17、18
295		2.54	445.5	中间体 K、L、M、N和实施例 2
296		2.27	425.3	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、13

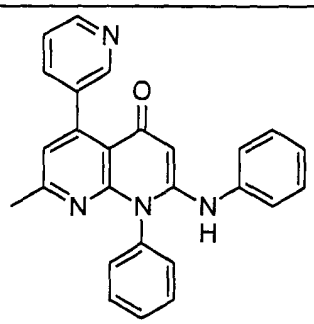
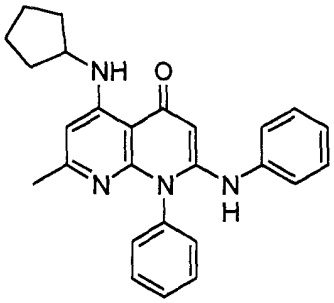
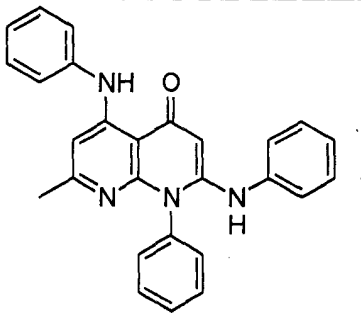
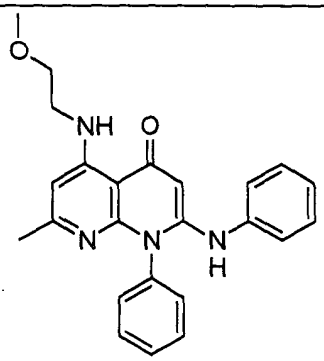
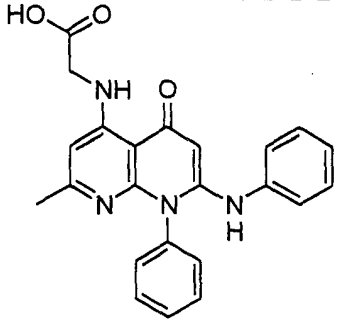
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
297		2.43	392.3	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15
298		2.40	398.5	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31
299		2.28	411.4	中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、13
300		3.18	490.0	中间体 F、G、H、I、J和实施例 9
301		2.90	462.3	中间体 F、G、H、I、J和实施例 9

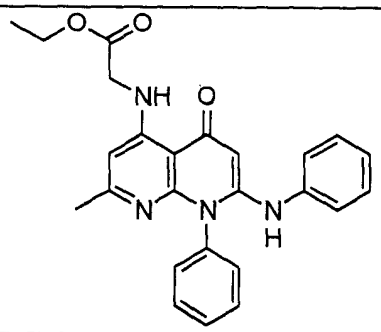
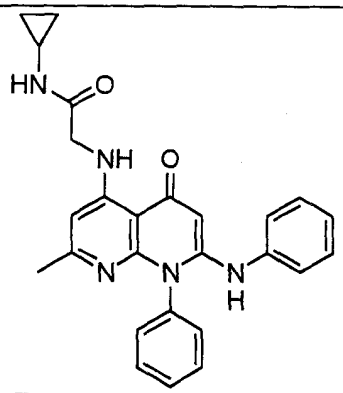
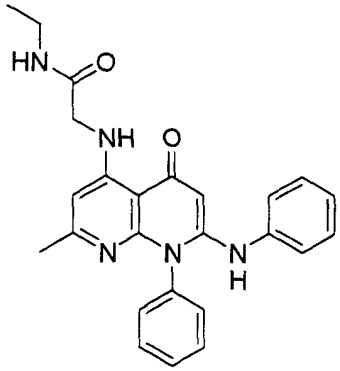
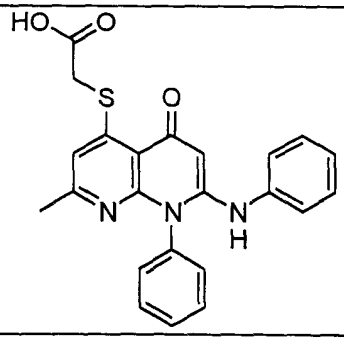
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
302		2.90	418.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 1
303		2.66	418.3	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 1
304		2.70	403.6	中间体 K、L、M、N 和实施例 2
305		2.52	503.6	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8
306		3.03	502.2	中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8

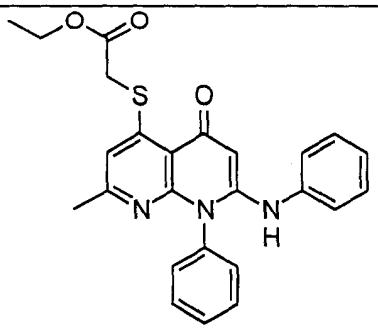
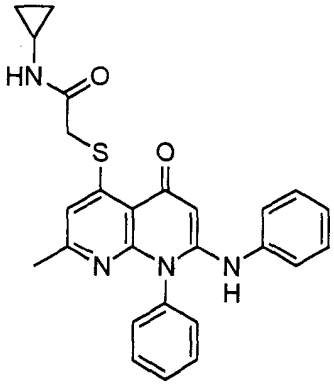
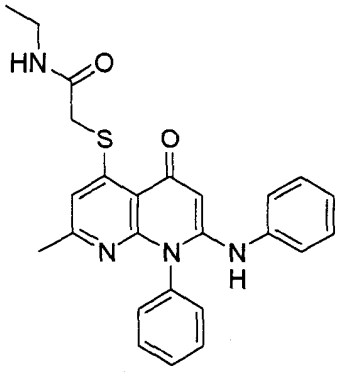
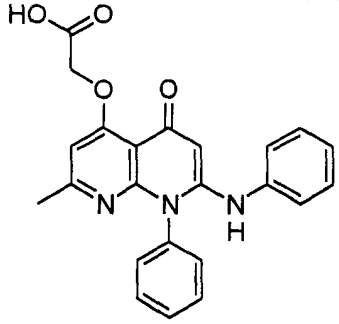
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
307		2.68	358.0	中间体 S、T、U、W 和实施例 25
308		2.40	358.4	中间体 A、B、C、D、E 和实施例 9

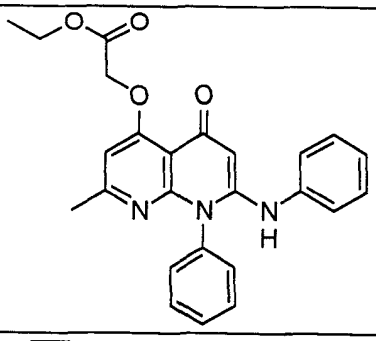
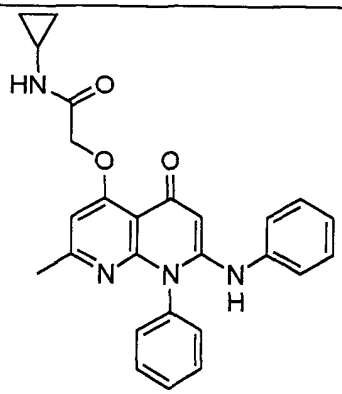
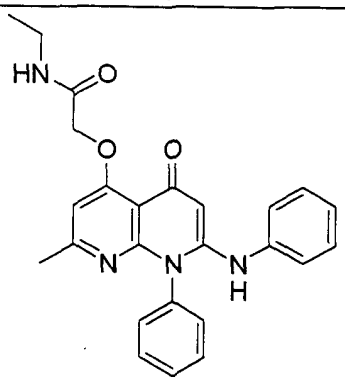
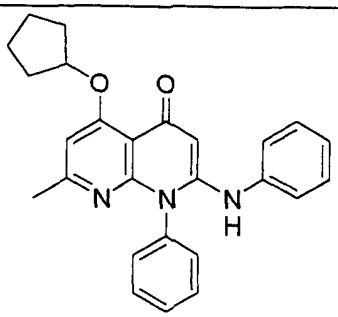
单独或组合采用上述用于中间体和实施例的方法，用适当的初始原料和所述代表性方法可制备不同式 I 化合物。这些化合物总结于表 1B 中。

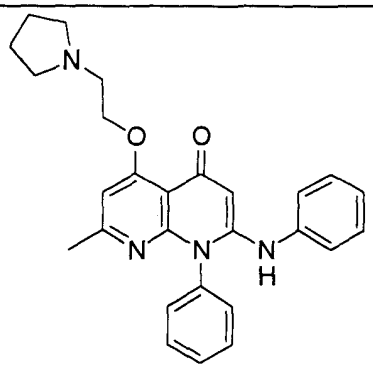
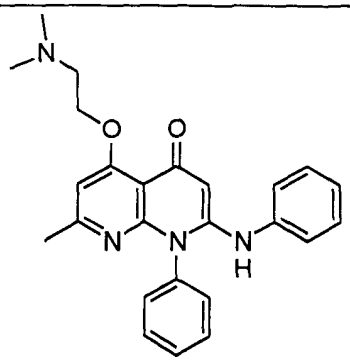
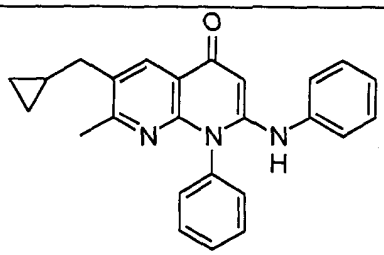
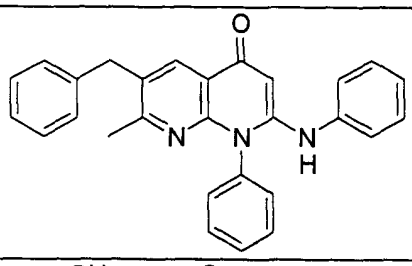
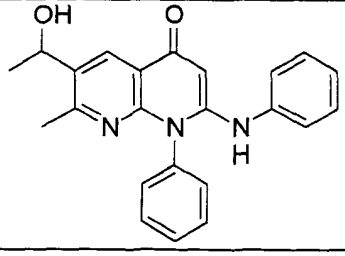
表 1B

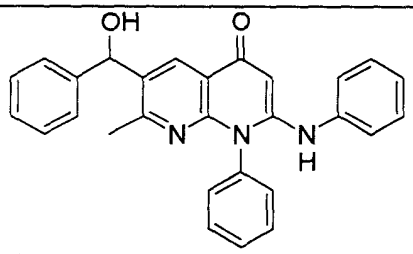
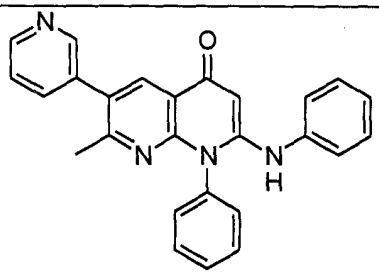
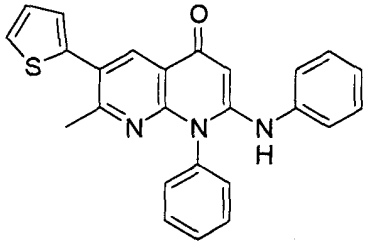
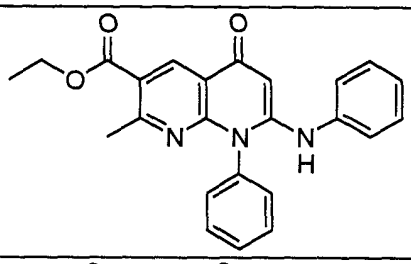
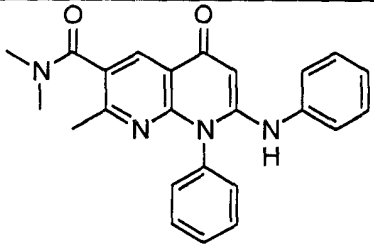
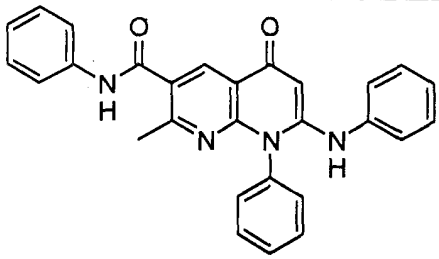
实施例	结构	代表性方法
309		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、4
310		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
311		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、3
312		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
313		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、7

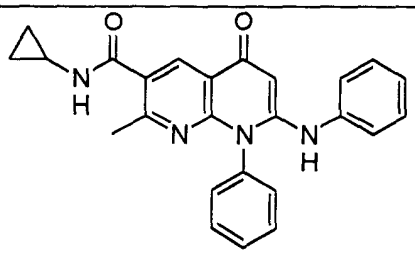
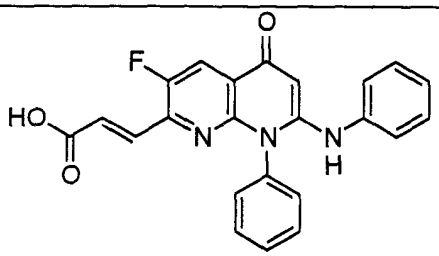
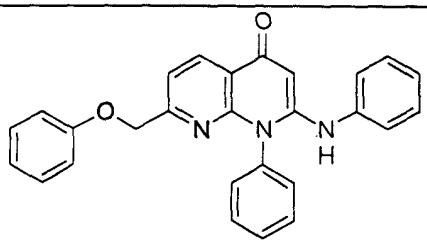
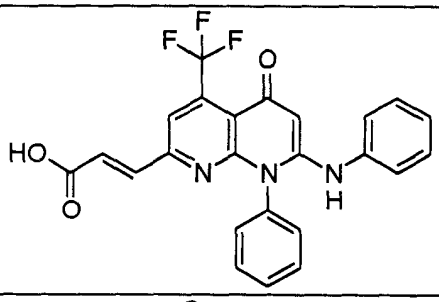
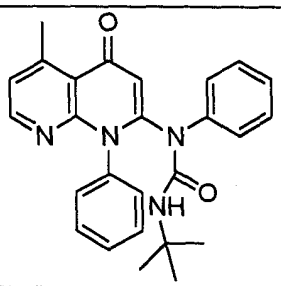
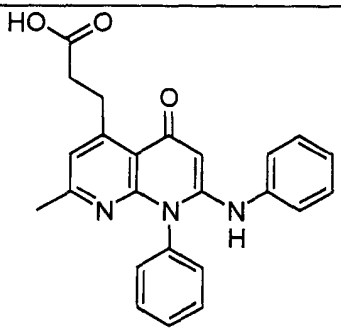
实施例	结构	代表性方法
314		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
315		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、7、13
316		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、7、13
317		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、7

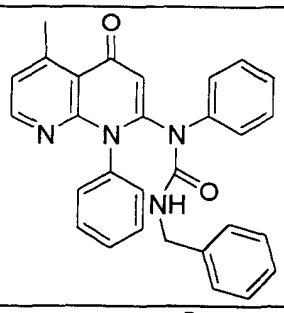
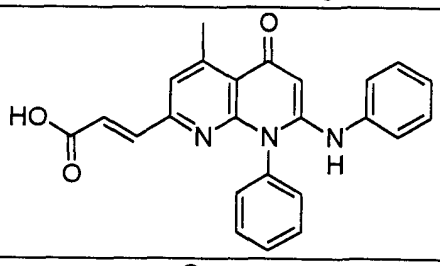
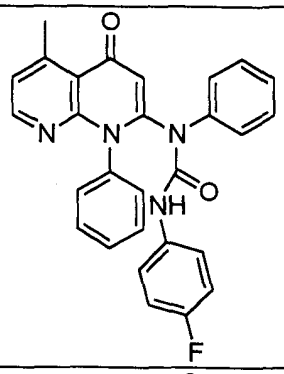
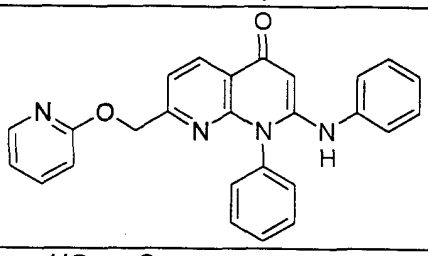
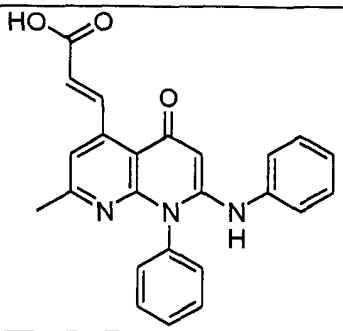
实施例	结构	代表性方法
318		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6
319		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、7、13
320		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、7、13
321		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9、7

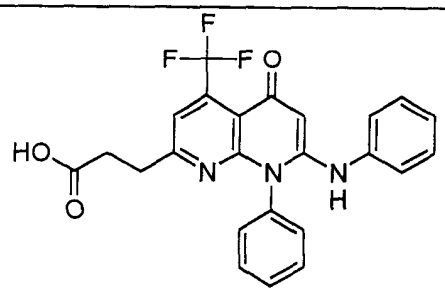
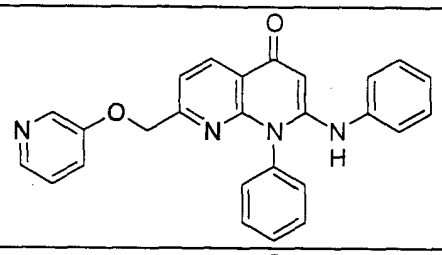
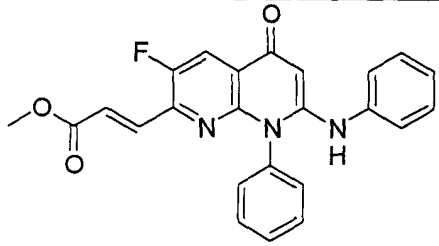
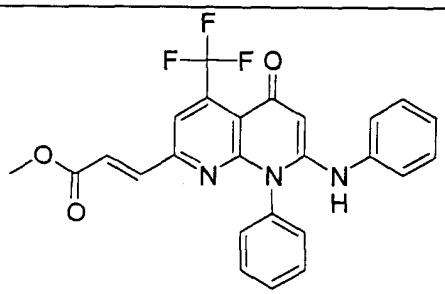
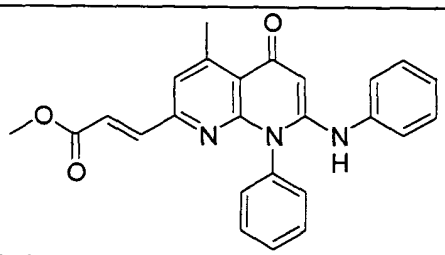
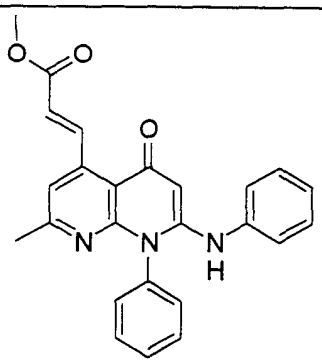
实施例	结构	代表性方法
322		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
323		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9、7、13
324		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9、7、13
325		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9

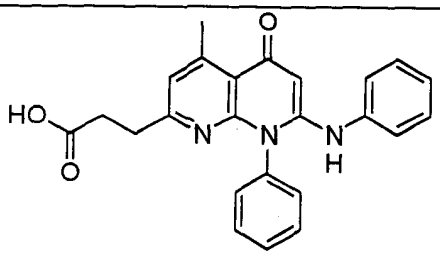
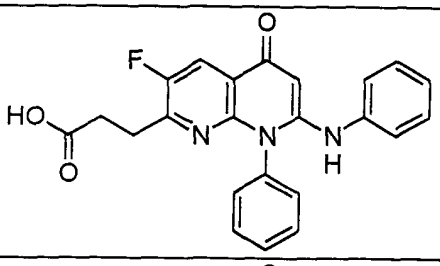
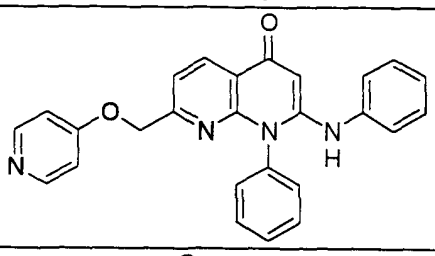
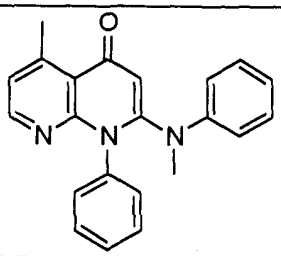
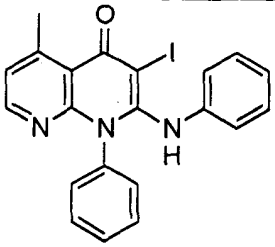
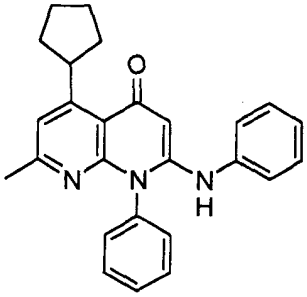
实施例	结构	代表性方法
326		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
327		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9
328		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、34
329		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、34
330		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、34

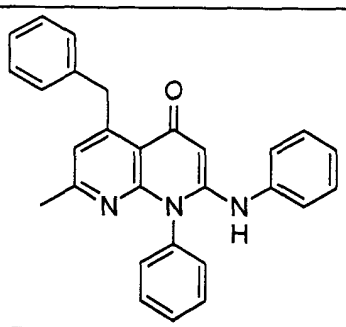
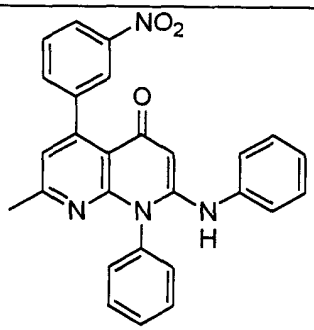
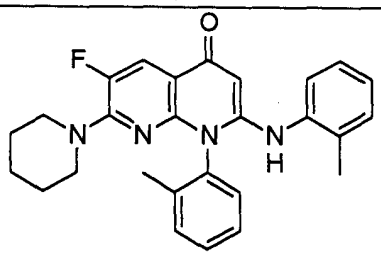
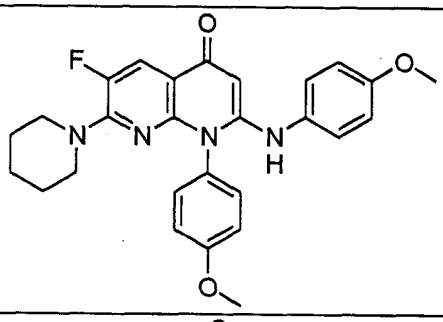
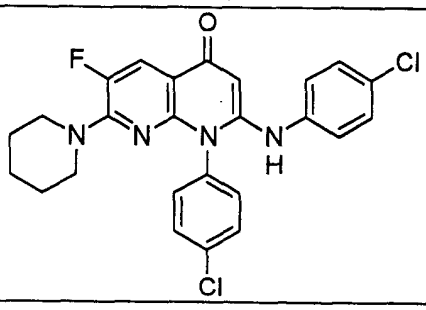
实施例	结构	代表性方法
331		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
332		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、4
333		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、4
334		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
335		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34、13
336		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34、13

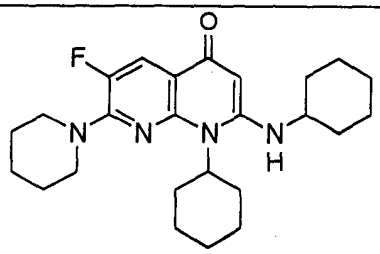
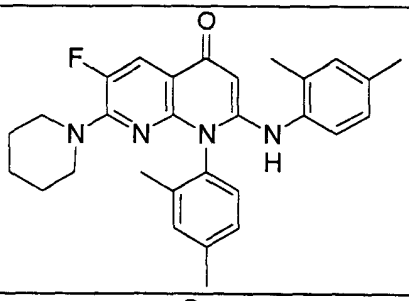
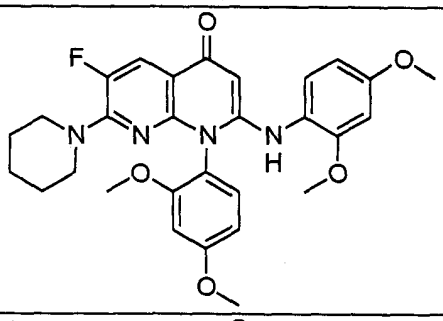
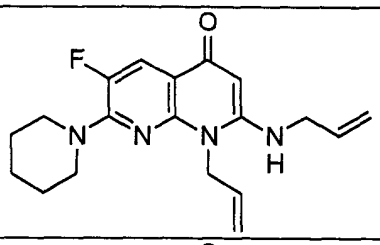
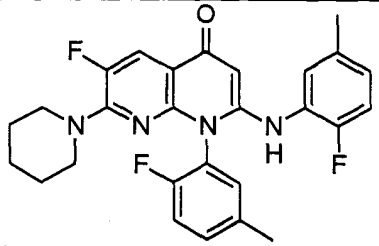
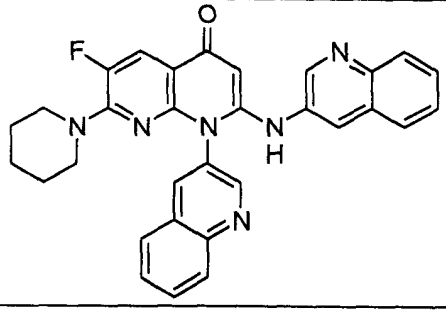
实施例	结构	代表性方法
337		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、34、13
338		中间体 K、L、M、N 实施例 31、32
339		中间体 O、P、Q、R 和实施例 17、25、26
340		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 31、32
341		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1 和中间体 AK
342		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32、33

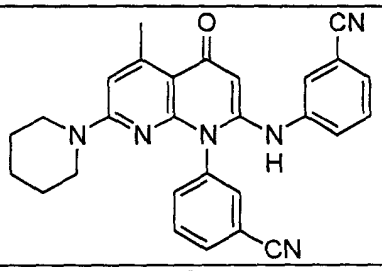
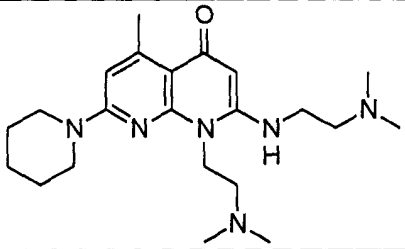
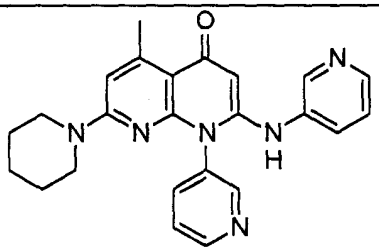
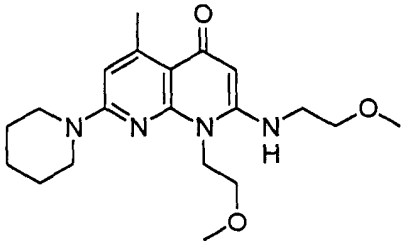
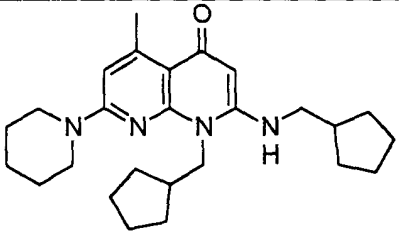
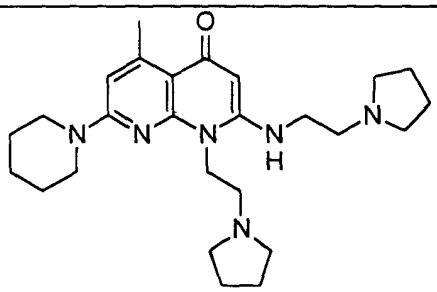
实施例	结构	代表性方法
343		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1 和中间体 AK
344		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 31、32
345		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1 和中间体 AK
346		中间体 O、P、Q、R 和实施例 17、25、26
347		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32

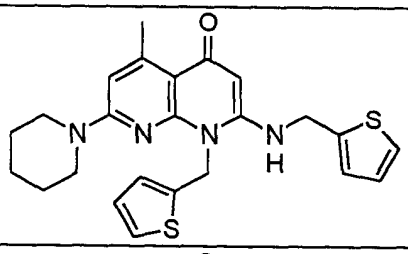
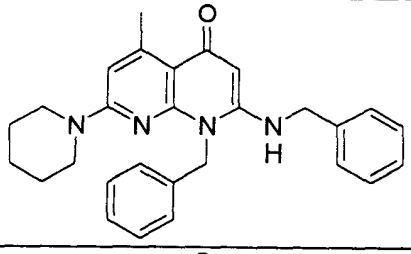
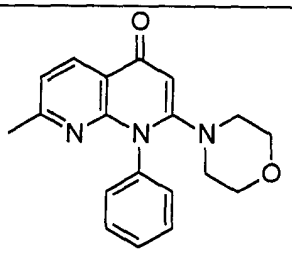
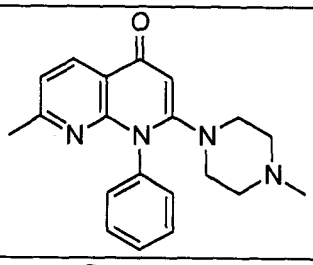
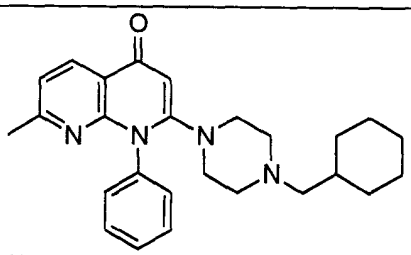
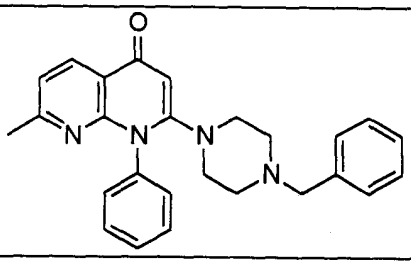
实施例	结构	代表性方法
348		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 31、32、33
349		中间体 O、P、Q、R 和实施例 17、25、26
350		中间体 K、L、M、N 和实施例 31
351		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 31
352		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 31
353		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31

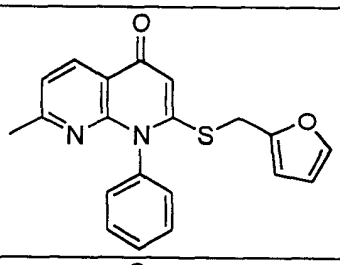
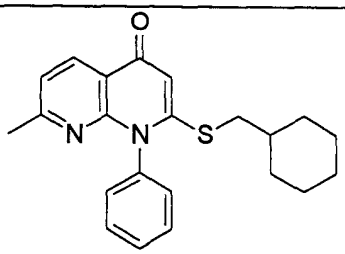
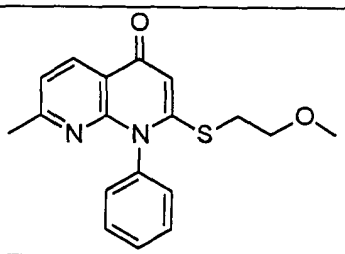
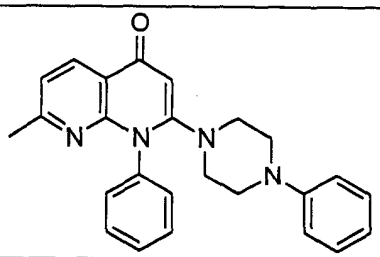
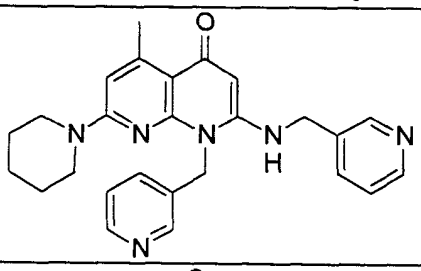
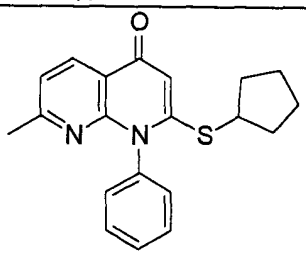
实施例	结构	代表性方法
354		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 31、32、33
355		中间体 K、L、M、N 和实施例 31、32、33
356		中间体 O、P、Q、R 和实施例 17、25、26
357		中间体 A、B、C、D、E AJ 和实施例 1
358		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 1 和中间体 AL
359		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、5

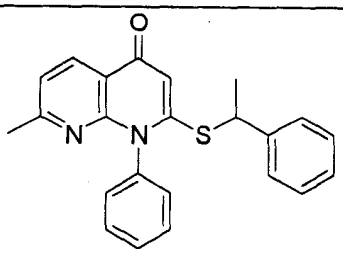
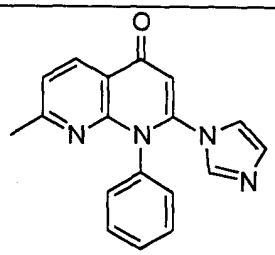
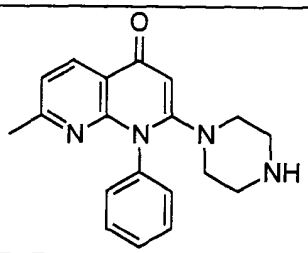
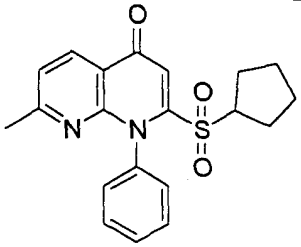
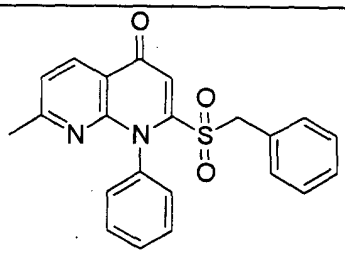
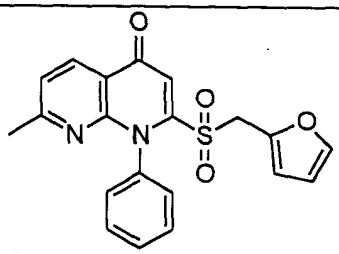
实施例	结构	代表性方法
360		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、5
361		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、4
362		中间体 K、L、M、N 和实施例 2
363		中间体 K、L、M、N 和实施例 2
364		中间体 K、L、M、N 和实施例 2

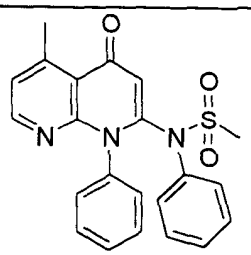
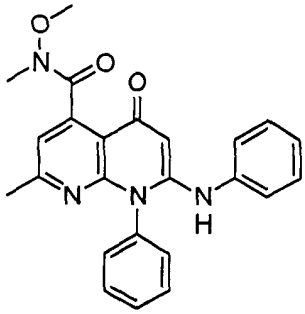
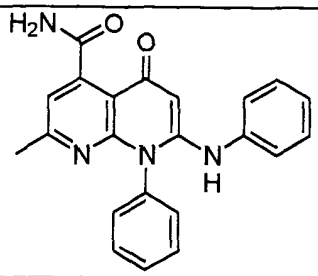
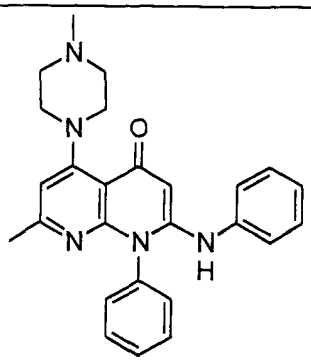
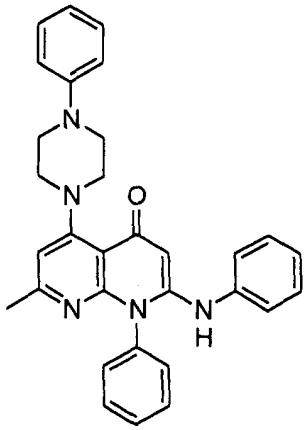
实施例	结构	代表性方法
365		中间体K、L、M、N和实施例2
366		中间体K、L、M、N和实施例2
367		中间体K、L、M、N和实施例2
368		中间体K、L、M、N和实施例2
369		中间体K、L、M、N和实施例2
370		中间体K、L、M、N和实施例2

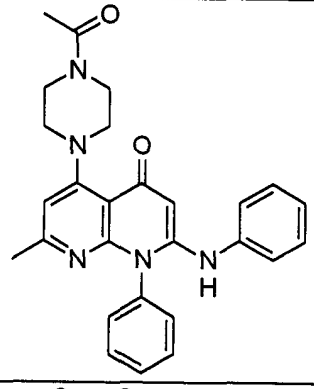
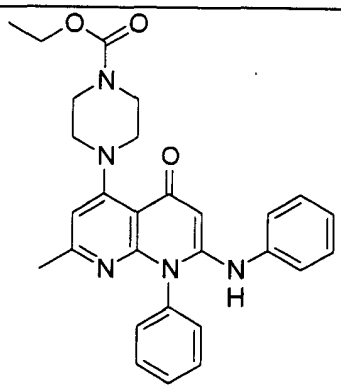
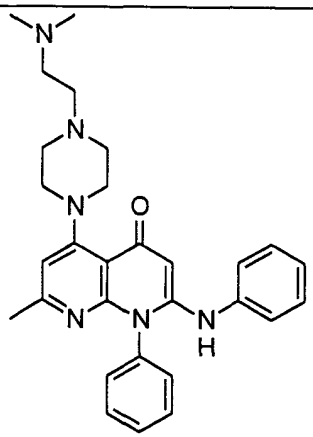
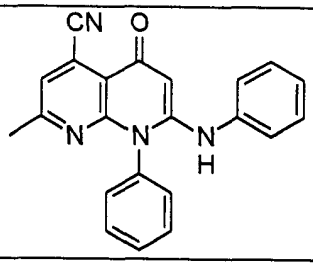
实施例	结构	代表性方法
371		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
372		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
373		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
374		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
375		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
376		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2

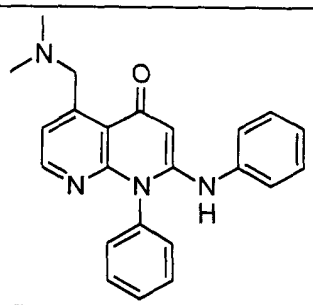
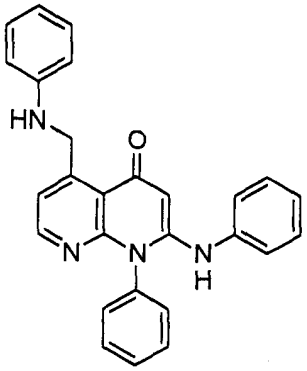
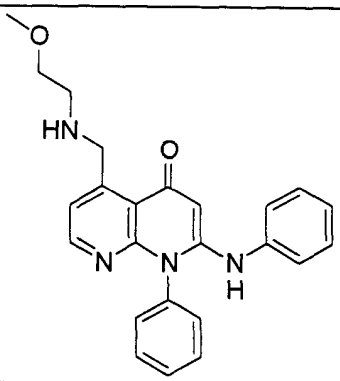
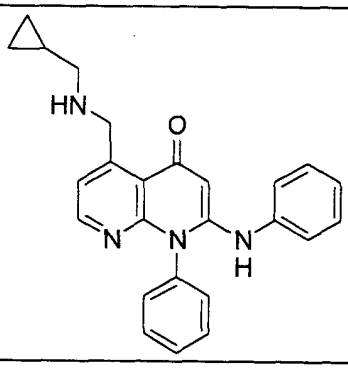
实施例	结构	代表性方法
377		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
378		中间体 A、B、C、D、E和实施例 2
379		中间体 S、T、V、X和实施例 15
380		中间体 S、T、V、X和实施例 15
381		中间体 S、T、V、X和实施例 15和中间体 AJ
382		中间体 S、T、V、X和实施例 15和中间体 AJ

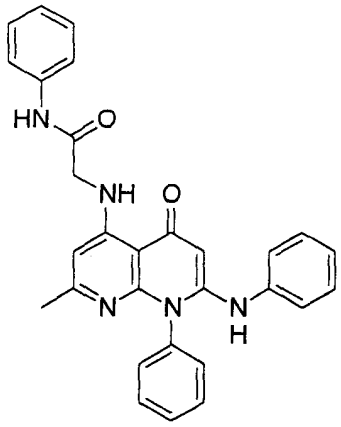
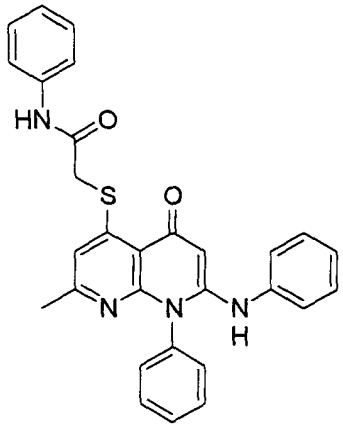
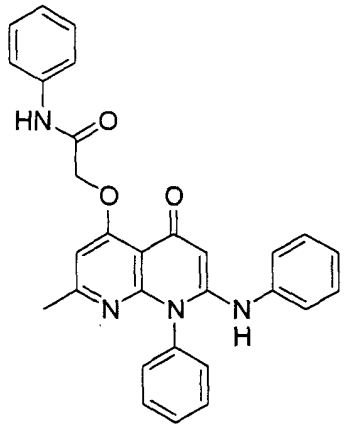
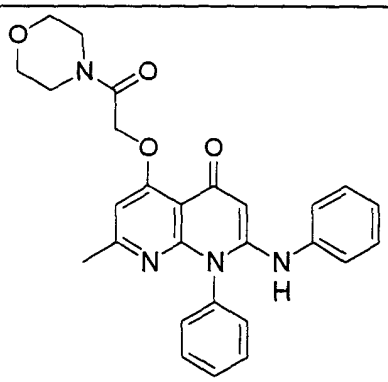
实施例	结构	代表性方法
383		中间体 S、T、V 和实施例 15
384		中间体 S、T、V 和实施例 15
385		中间体 S、T、V 和实施例 15
386		中间体 S、T、V、X 和实施例 15
387		中间体 A、B、C、D、E 和实施例 2
388		中间体 S、T、V 和实施例 15

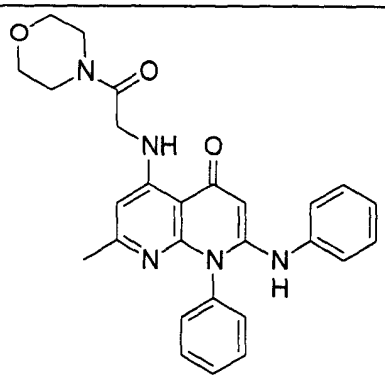
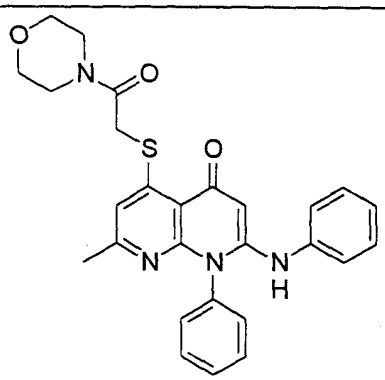
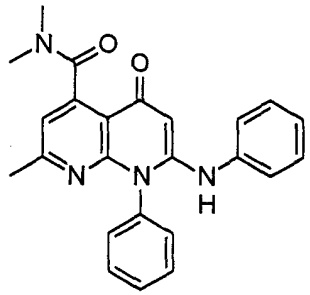
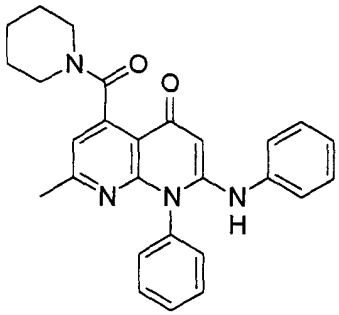
实施例	结构	代表性方法
389		中间体 S、T、V 和实施例 15
390		中间体 S、T、V、X和实施例 15
391		中间体 S、T、V、X和实施例 15
392		中间体 S、T、V 和实施例 15、21
393		中间体 S、T、V 和实施例 15、21
394		中间体 S、T、V 和实施例 15、21

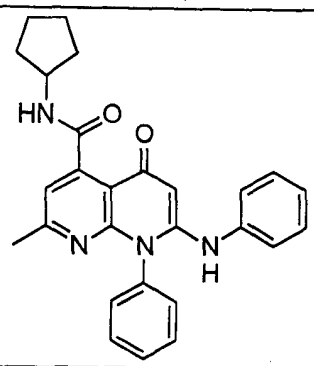
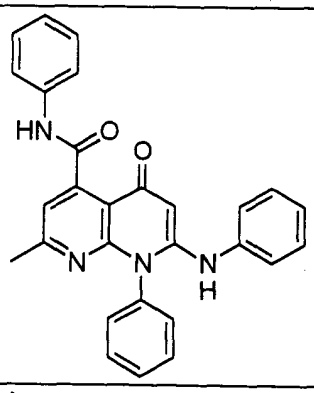
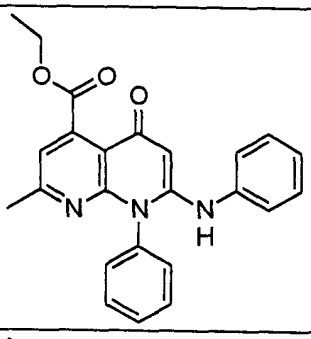
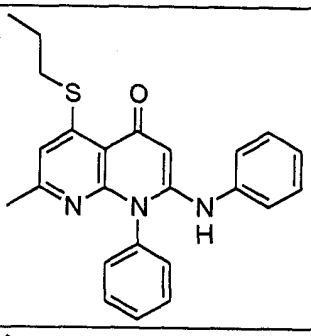
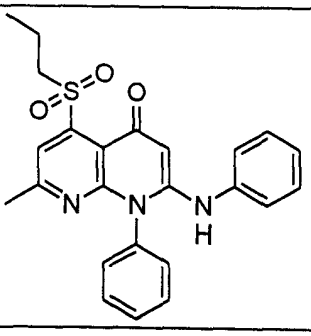
实施例	结构	代表性方法
395		中间体 A、B、C、D、E和实施例 1、12
396		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、19
397		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、18
398		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
399		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2

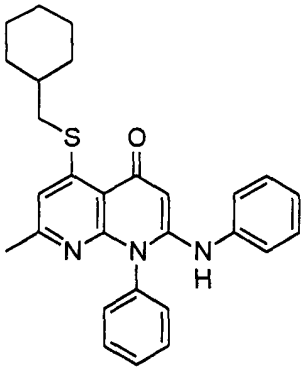
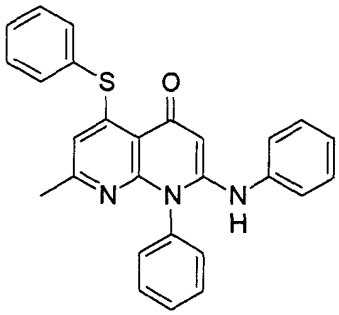
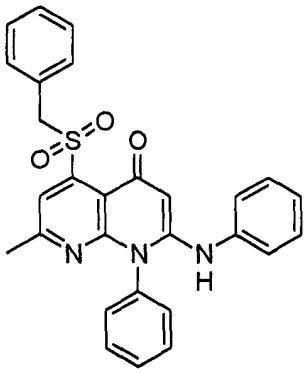
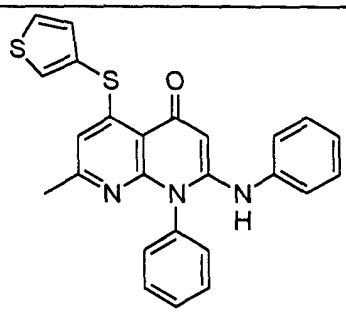
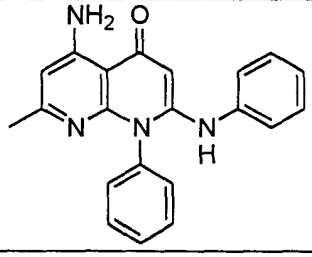
实施例	结构	代表性方法
400		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、13
401		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
402		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2
403		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9

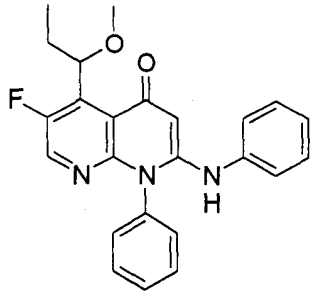
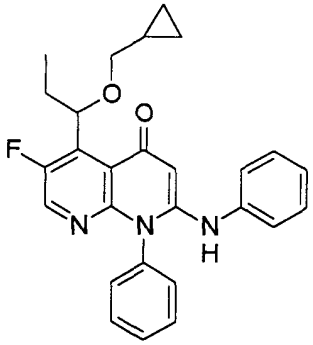
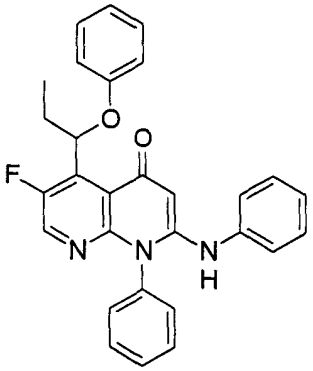
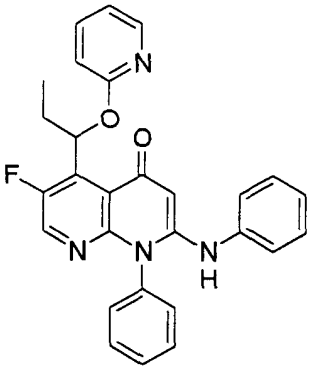
实施例	结构	代表性方法
404		中间体 A、B、C、D、E和实施例 1、10、11
405		中间体 A、B、C、D、E和实施例 1、10、11
406		中间体 A、B、C、D、E和实施例 1、10、11
407		中间体 A、B、C、D、E和实施例 1、10、11

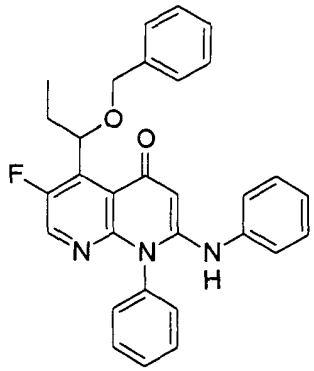
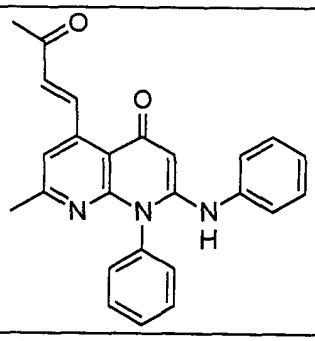
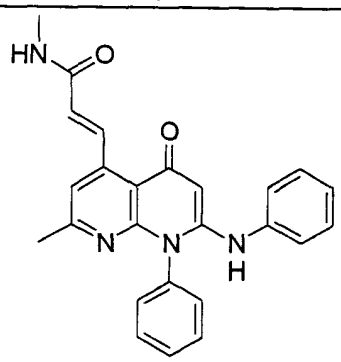
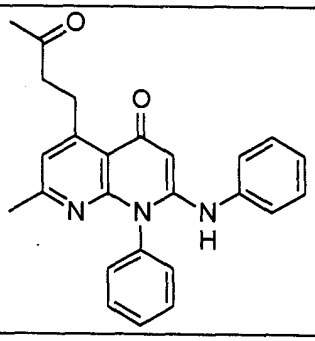
实施例	结构	代表性方法
408		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、7、13
409		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、7、13
410		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9、7、13
411		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、9、7、13

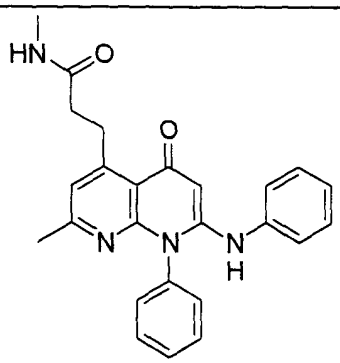
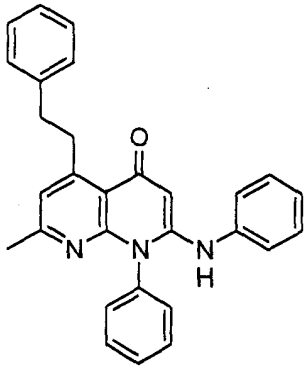
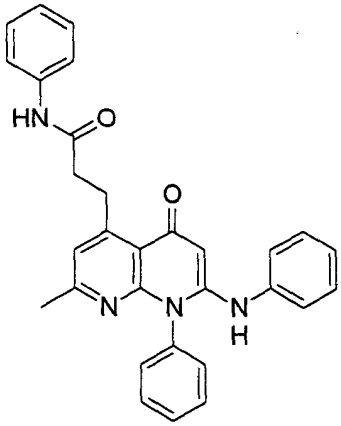
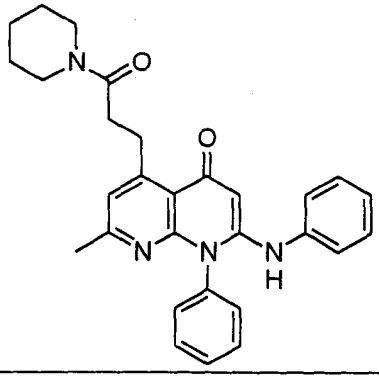
实施例	结构	代表性方法
412		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、7、13
413		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、7、13
414		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、13
415		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、13

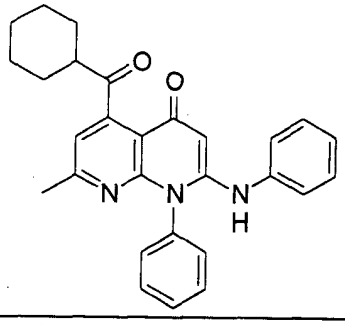
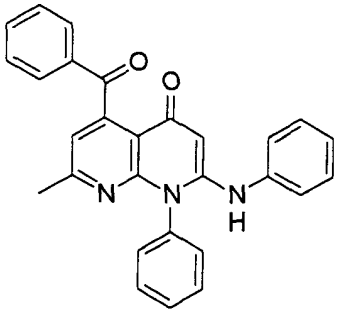
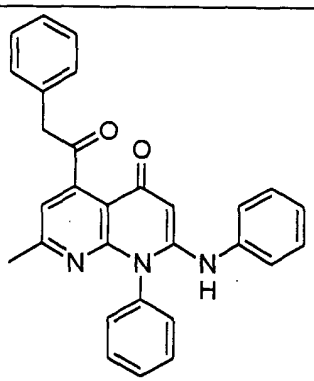
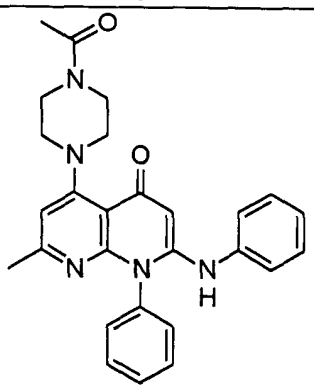
实施例	结构	代表性方法
416		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、13
417		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、13
418		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17
419		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6
420		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、21

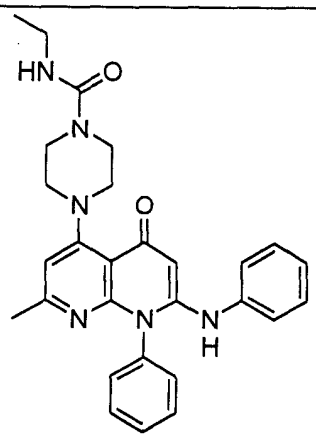
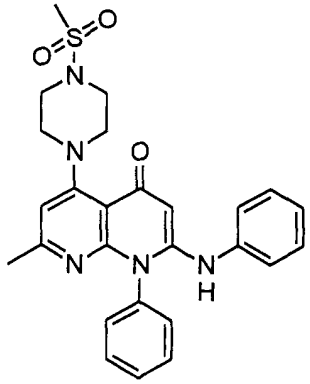
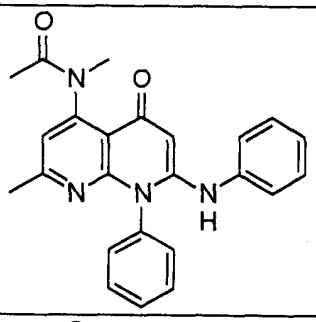
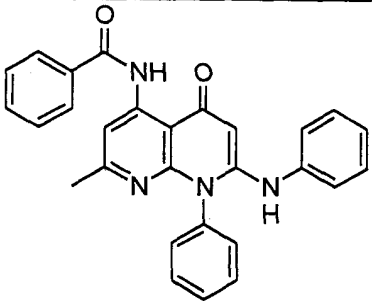
实施例	结构	代表性方法
421		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6
422		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6
423		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6、21
424		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、6
425		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、3、24

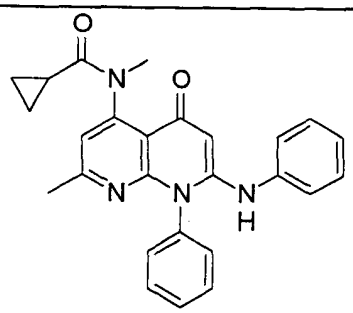
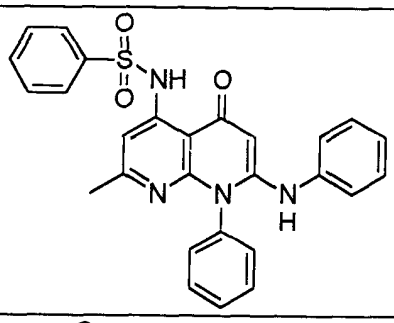
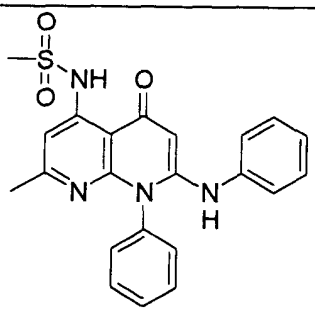
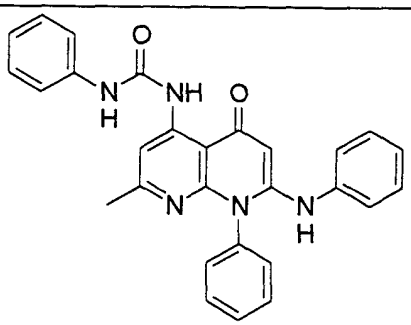
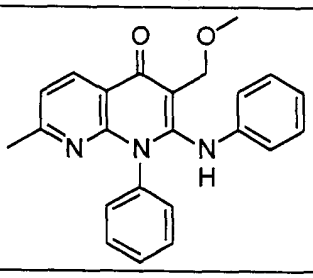
实施例	结构	代表性方法
426		中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1 和中间体 AJ
427		中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1 和中间体 AJ
428		中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1、26
429		中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1、26

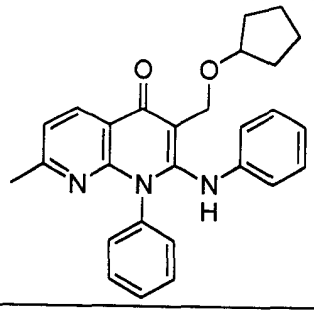
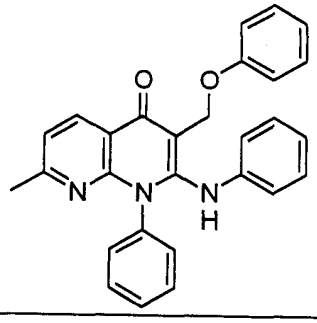
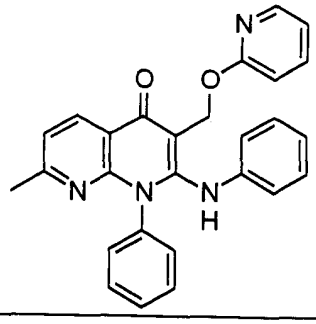
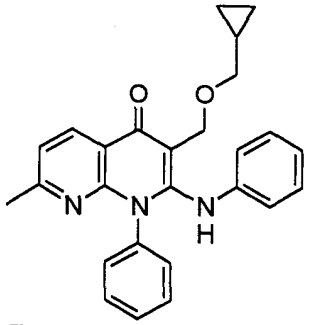
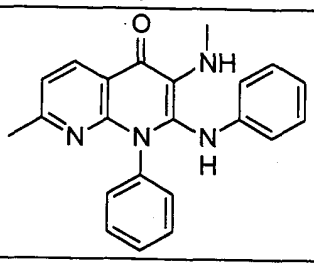
实施例	结构	代表性方法
430		中间体 K、L、M、N、AM 和实施例 1 和中间体 AJ
431		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31
432		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32、13
433		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、33

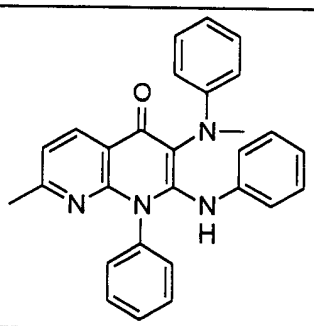
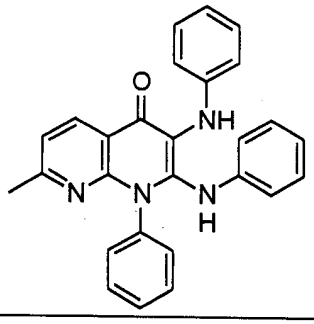
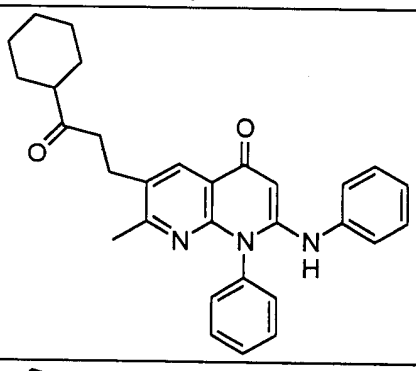
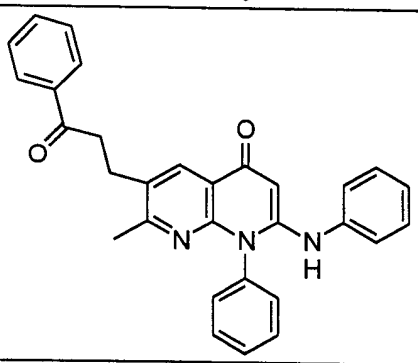
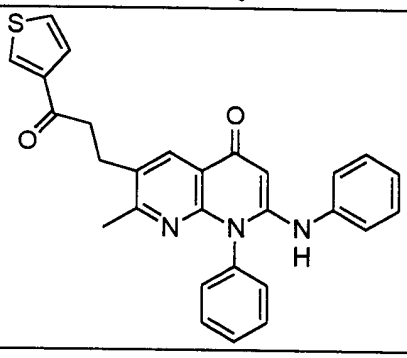
实施例	结构	代表性方法
434		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32、33、13
435		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、33
436		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32、33、13
437		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、31、32、33、13

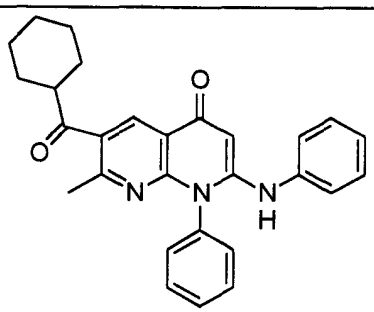
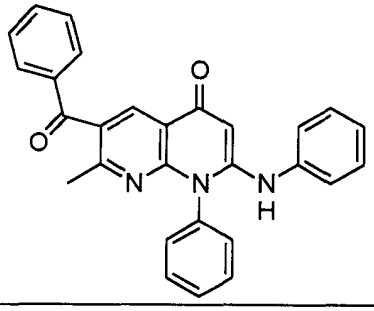
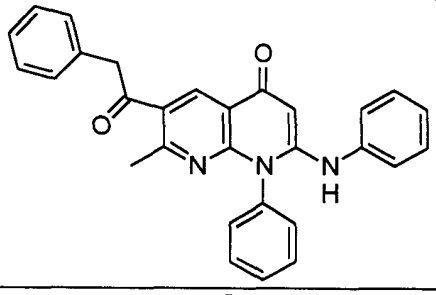
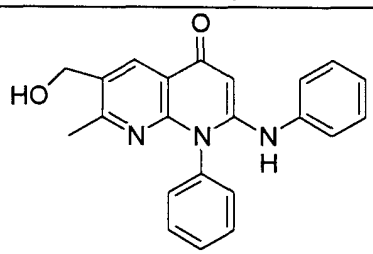
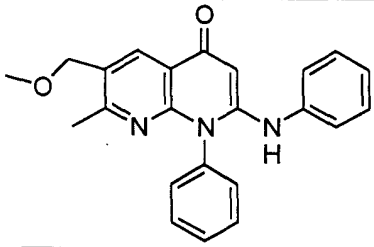
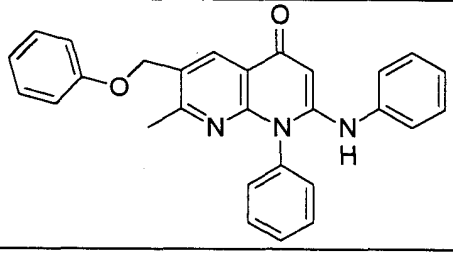
实施例	结构	代表性方法
438		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、19、20
439		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、19、20
440		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、17、7、19、20
441		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、13

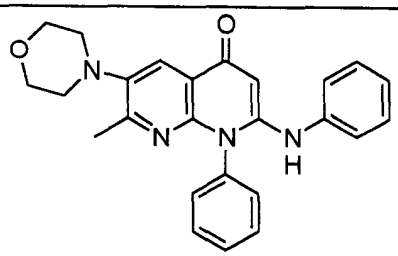
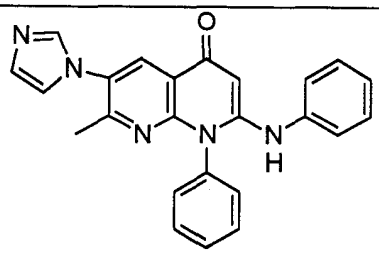
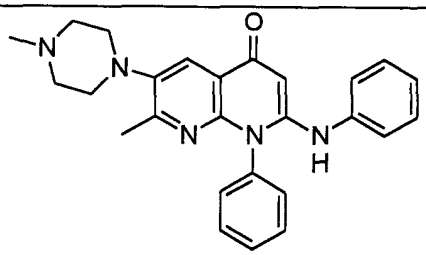
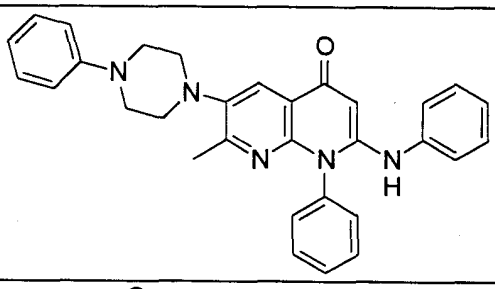
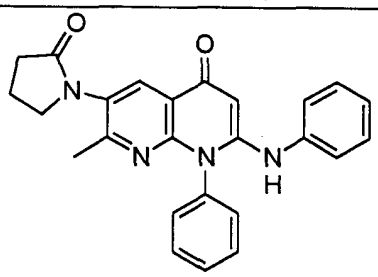
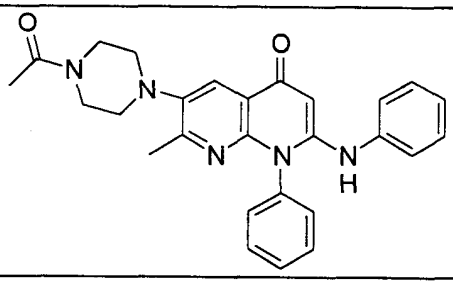
实施例	结构	代表性方法
442		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2 和中间体 AK
443		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、12
444		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、13
445		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、3、24、13

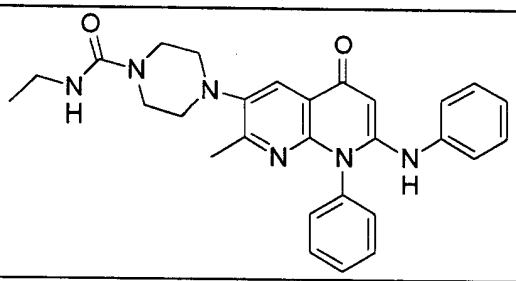
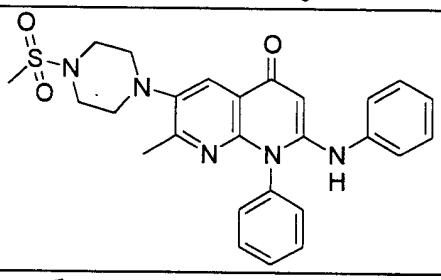
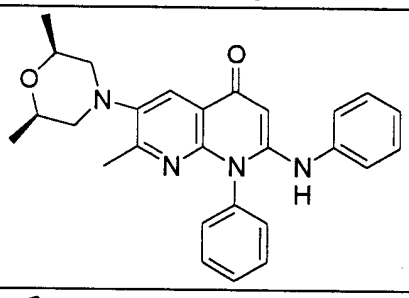
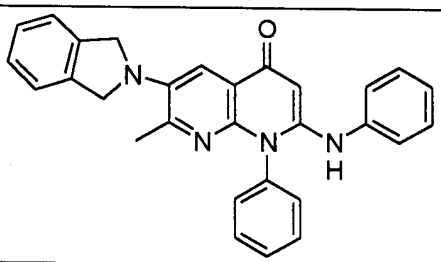
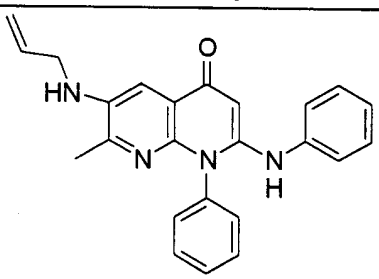
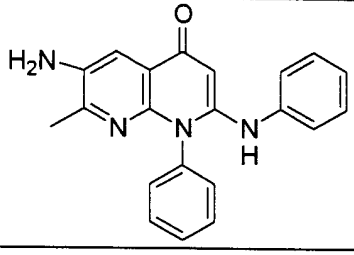
实施例	结构	代表性方法
446		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、2、13
447		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、22
448		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、22
449		中间体 Z、AA、AB 和实施例 16、3、24 和中间体 AK
450		中间体 S、T、U、W 和实施例 25 和中间体 AJ

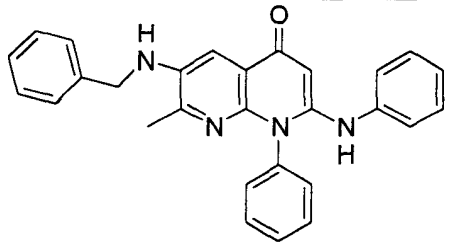
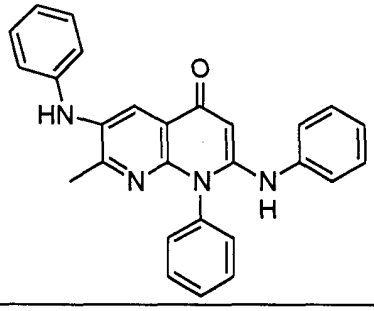
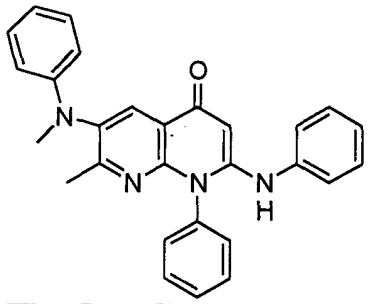
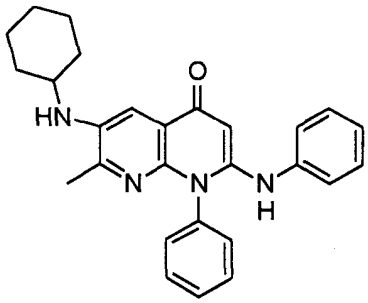
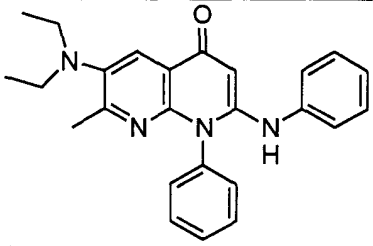
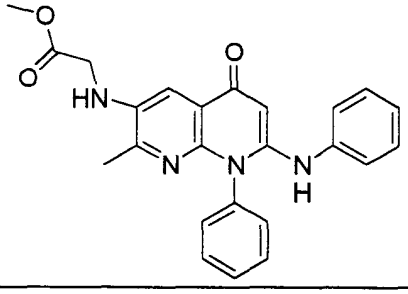
实施例	结构	代表性方法
451		中间体 S、T、U、W 和实施例 25 和中间体 AJ
452		中间体 S、T、U、W 和实施例 25、26
453		中间体 S、T、U、W 和实施例 25、26
454		中间体 S、T、U、W 和实施例 25 和中间体 AJ
455		中间体 S、T、U、W 和实施例 15 和中间体 AL 和实施例 3

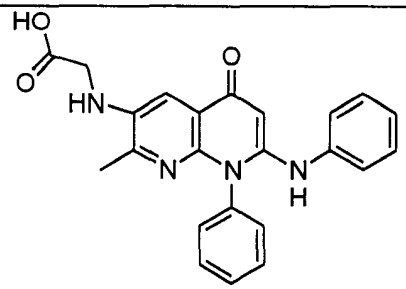
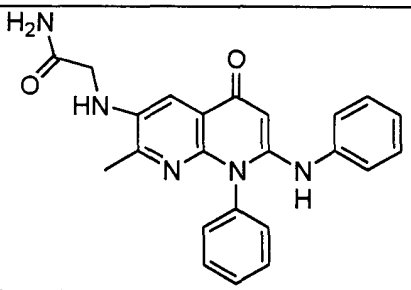
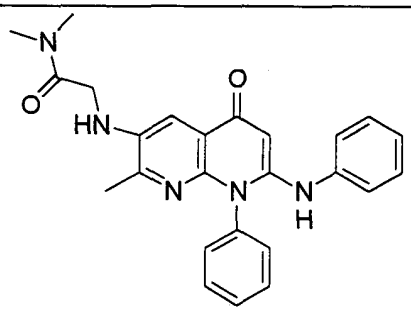
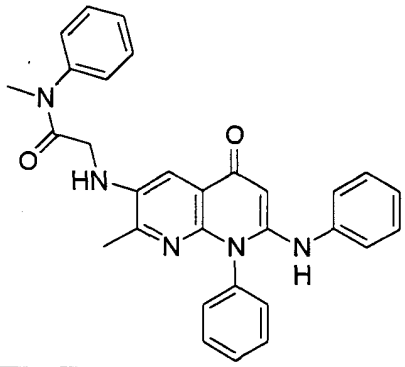
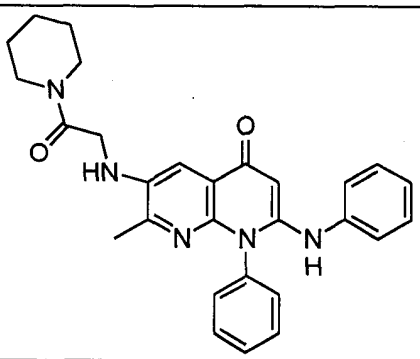
实施例	结构	代表性方法
456		中间体 S、T、U、W 和实施例 15 和中间体 AL 和实施例 3
457		中间体 S、T、U、W 和实施例 15 和中间体 AL 和实施例 3
458		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、31、32、33、19、20
459		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、31、33
460		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、31、32、33、19、20

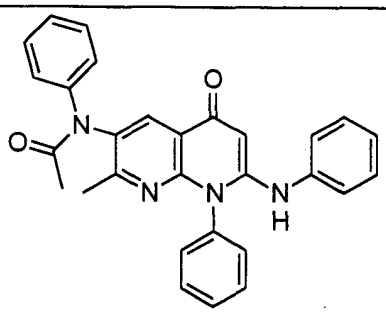
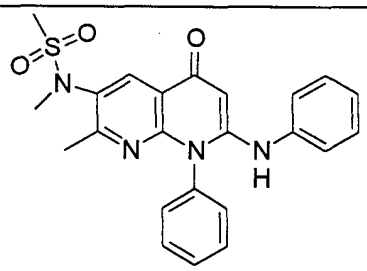
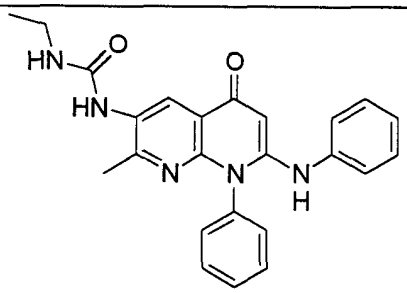
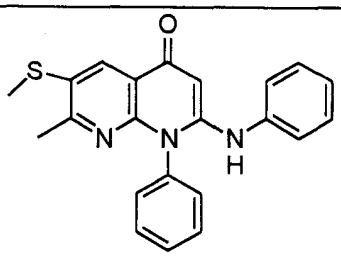
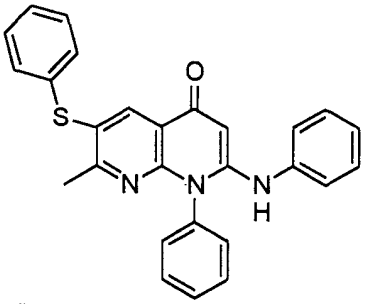
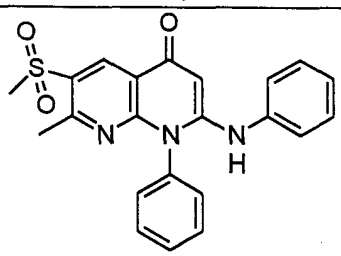
实施例	结构	代表性方法
461		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、7、19、20
462		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、7、19、20
463		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、7、19、20
464		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、25
465		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、25和中间体 AJ
466		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、17、25、26

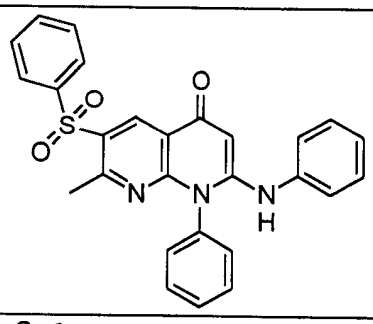
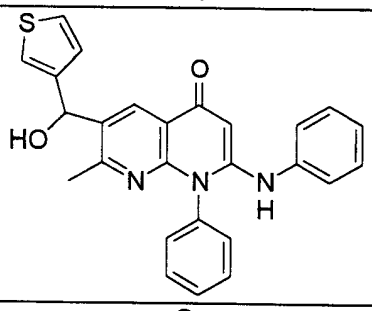
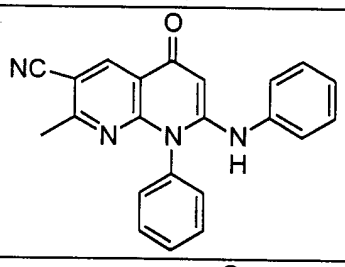
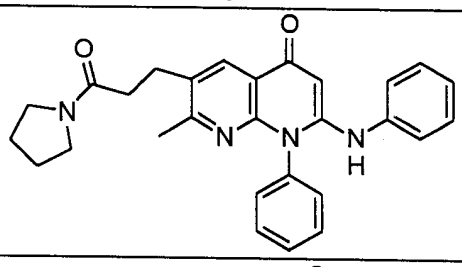
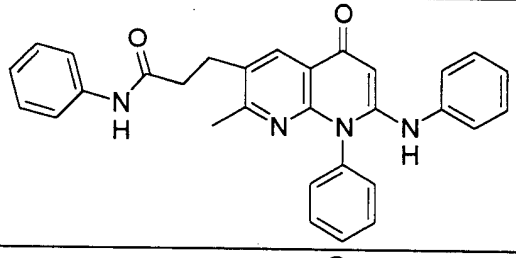
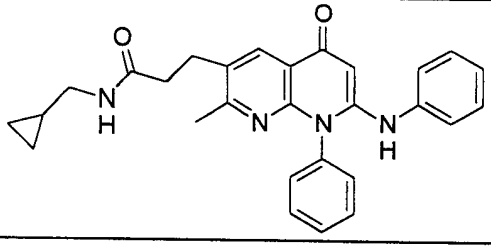
实施例	结构	代表性方法
467		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
468		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
469		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
470		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
471		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
472		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、13

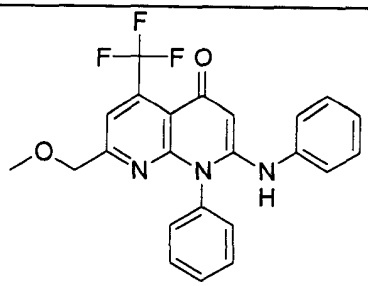
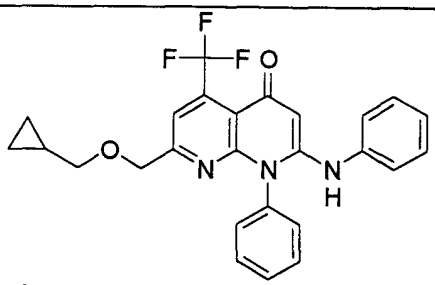
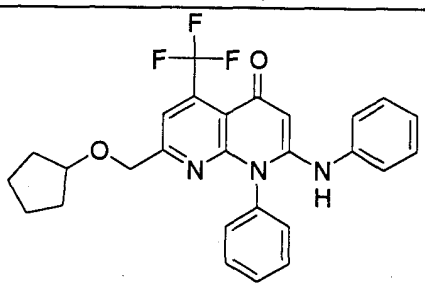
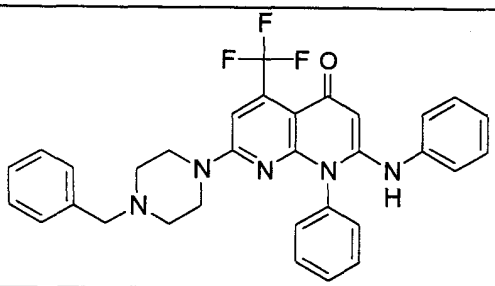
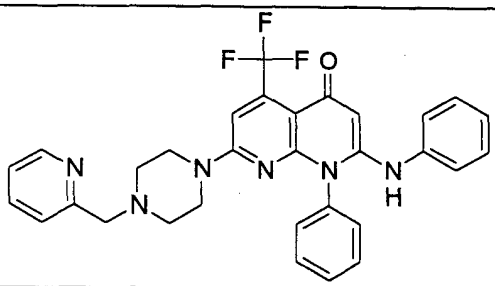
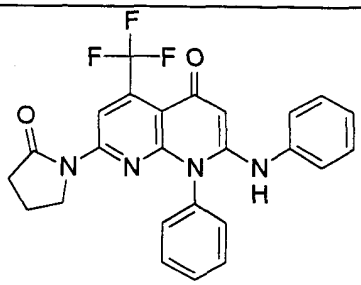
实施例	结构	代表性方法
473		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3和中间体 AK
474		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、12
475		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
476		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
477		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
478		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、24

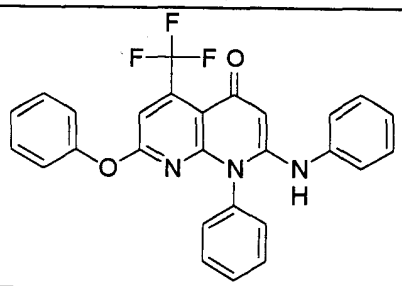
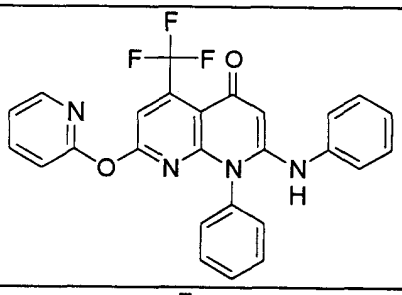
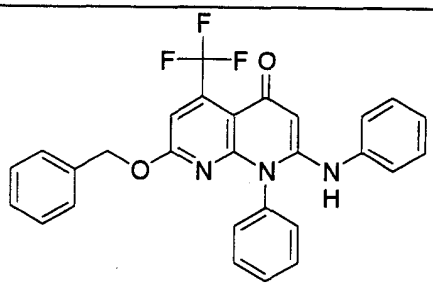
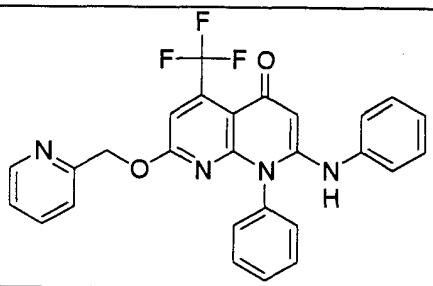
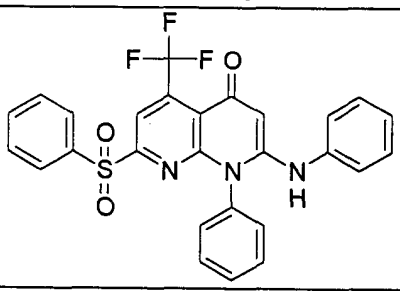
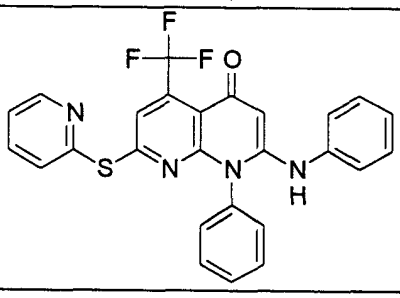
实施例	结构	代表性方法
479		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
480		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
481		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
482		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
483		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3
484		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3

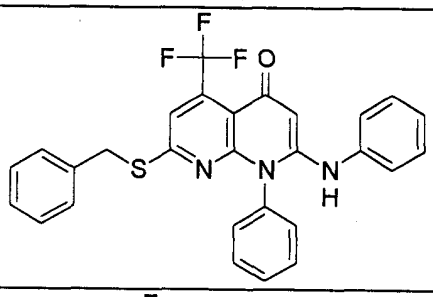
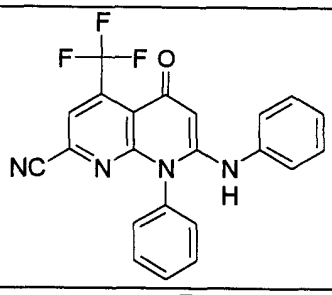
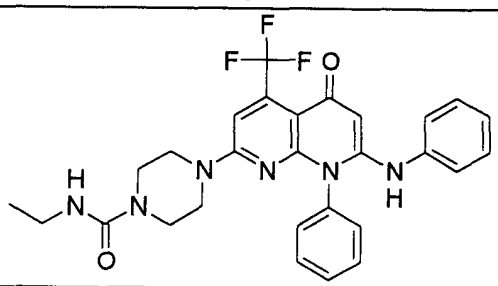
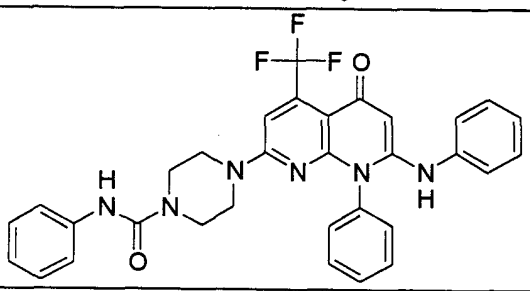
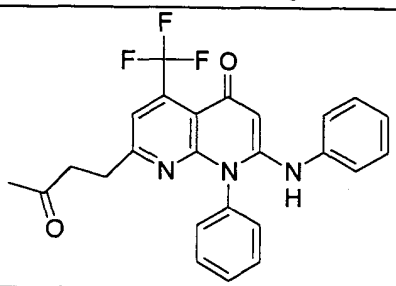
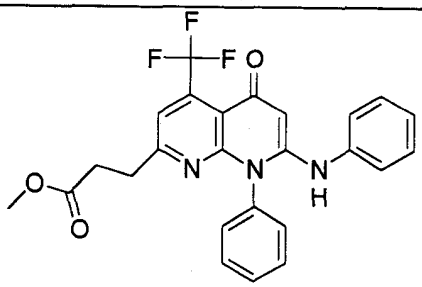
实施例	结构	代表性方法
485		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、3、7
486		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、3、18
487		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、3、7、13
488		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、3、7、13
489		中间体 Y、S、T、U、W 和实施例 15、3、7、13

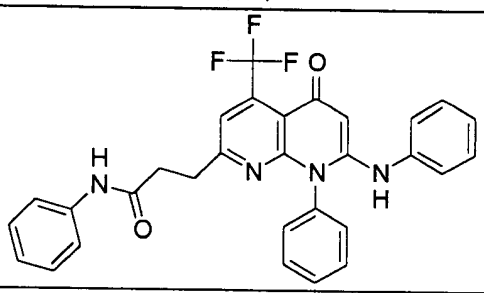
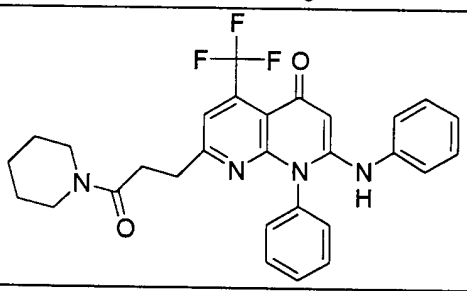
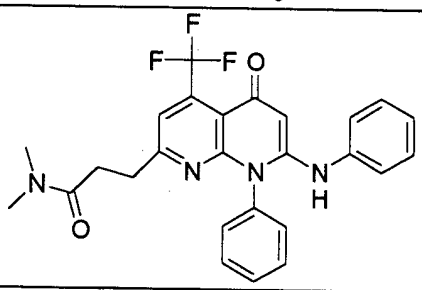
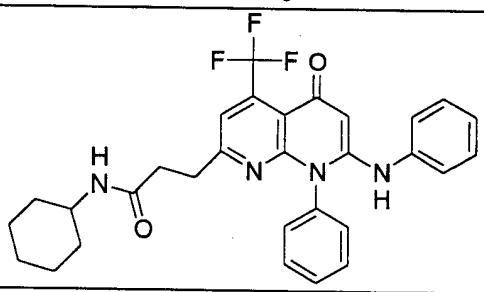
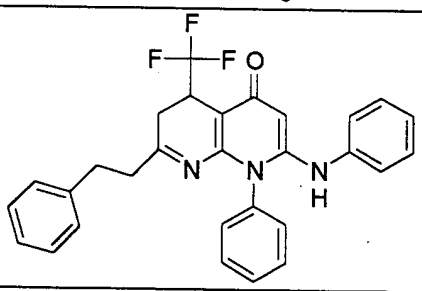
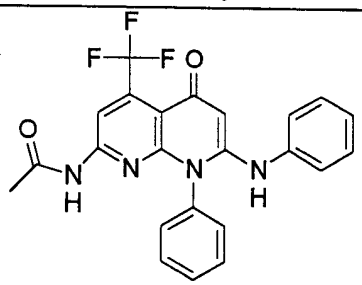
实施例	结构	代表性方法
490		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、13
491		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、12
492		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、3、24和中间体 AK
493		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
494		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
495		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34、21

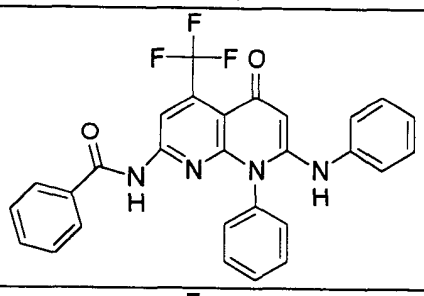
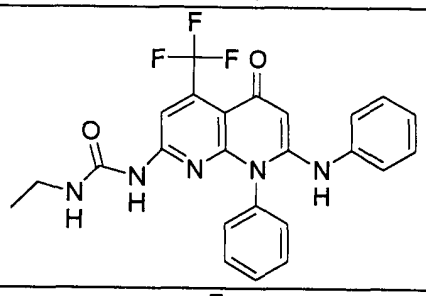
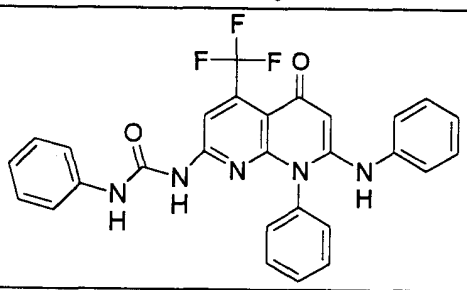
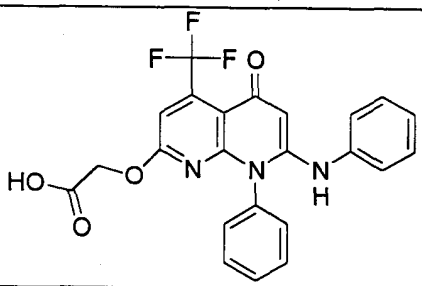
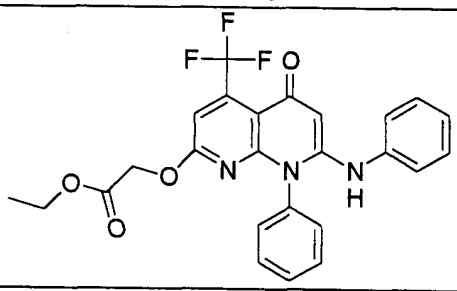
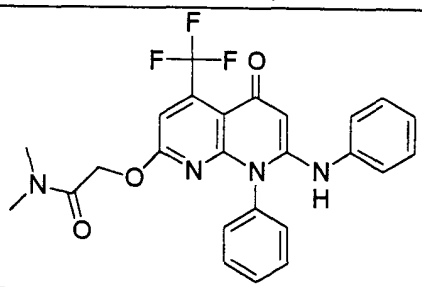
实施例	结构	代表性方法
496		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34、21
497		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、34
498		中间体 S、T、U、W和实施例 15
499		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13
500		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13
501		中间体 Y、S、T、U、W和实施例 15、31、32、33、13

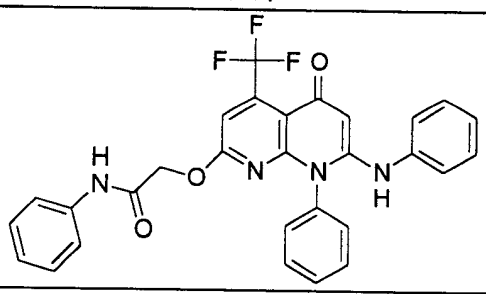
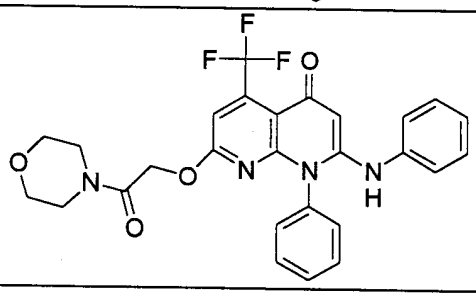
实施例	结构	代表性方法
502		中间体 F、G、H、I、J和实施例 17、25 和中间体 AJ
503		中间体 F、G、H、I、J和实施例 17、25 和中间体 AJ
504		中间体 F、G、H、I、J和实施例 17、25 和中间体 AJ
505		中间体 F、G、H、I、J和实施例 8
506		中间体 F、G、H、I、J和实施例 8
507		中间体 F、G、H、I、J和实施例 8

实施例	结构	代表性方法
508		中间体F、G、H、I、J和实施例9
509		中间体F、G、H、I、J和实施例9
510		中间体F、G、H、I、J和实施例9
511		中间体F、G、H、I、J和实施例9
512		中间体F、G、H、I、J和实施例6、21
513		中间体F、G、H、I、J和实施例6

实施例	结构	代表性方法
514		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 6
515		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
516		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8 和中间体 AK
517		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 8 和中间体 AK
518		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 31、33
519		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 31、33

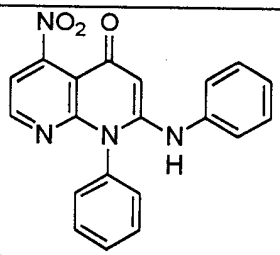
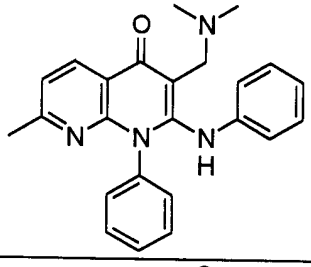
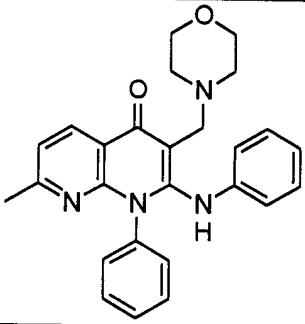
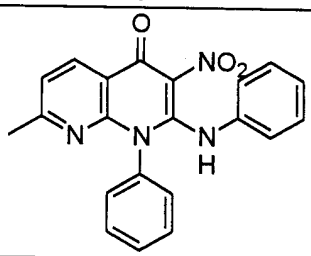
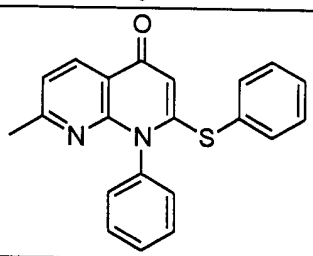
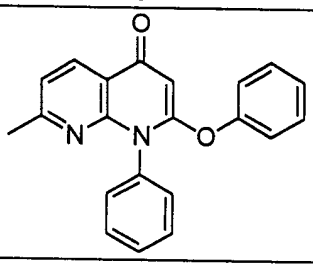
实施例	结构	代表性方法
520		中间体F、G、H、I、J和实施例31、32、33、13
521		中间体F、G、H、I、J和实施例31、32、33、13
522		中间体F、G、H、I、J和实施例31、32、33、13
523		中间体F、G、H、I、J和实施例31、32、33、13
524		中间体F、G、H、I、J和实施例31、33
525		中间体F、G、H、I、J和实施例3、24、13

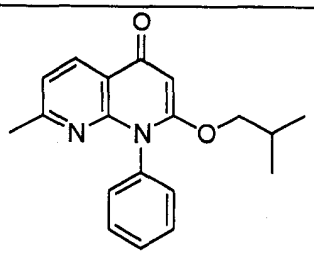
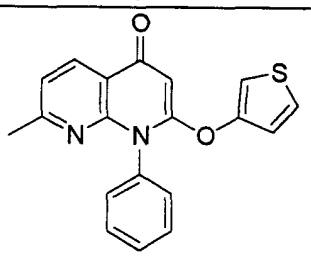
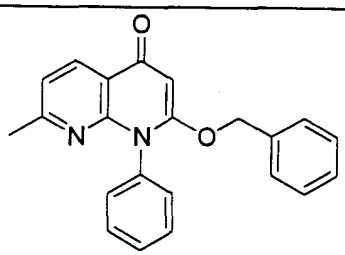
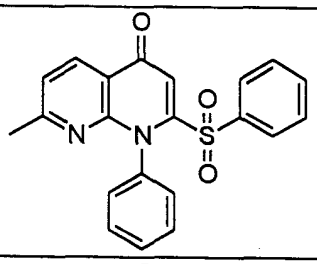
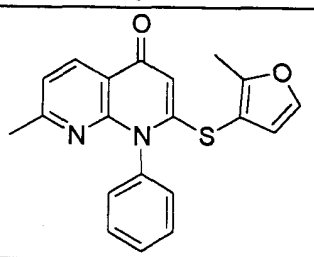
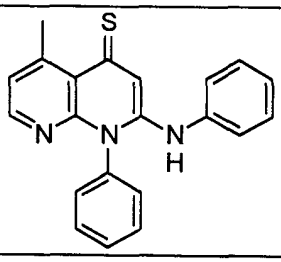
实施例	结构	代表性方法
526		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 3、24、13
527		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 3、24 和中间体 AK
528		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 3、24 和中间体 AK
529		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9、7
530		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9
531		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9、7、13

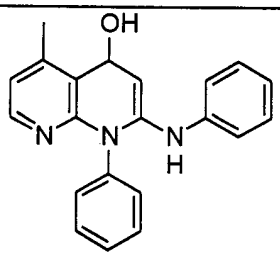
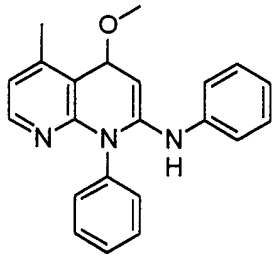
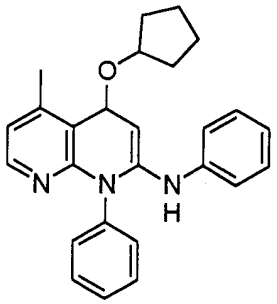
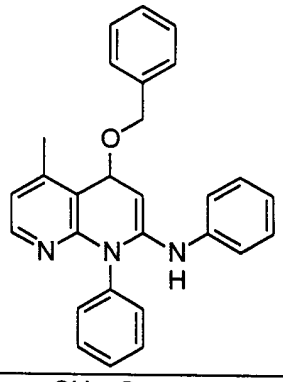
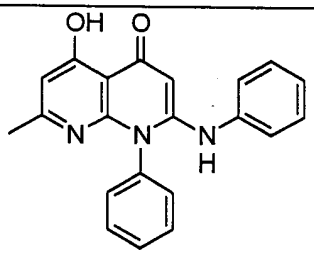
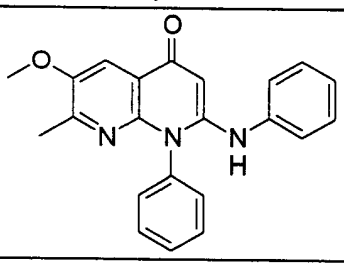
实施例	结构	代表性方法
532		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9、7、13
533		中间体 F、G、H、I、J 和实施例 9、7、13

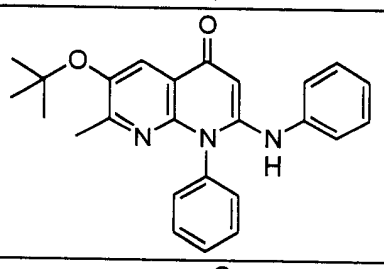
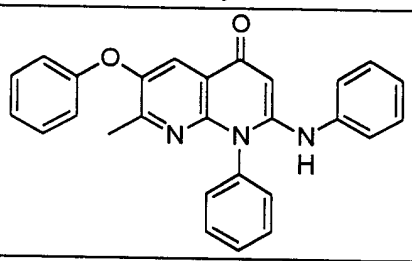
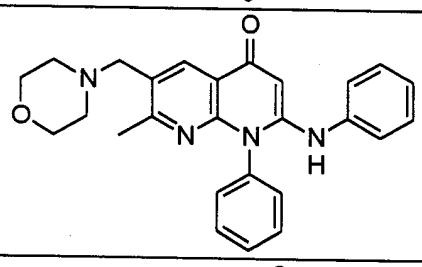
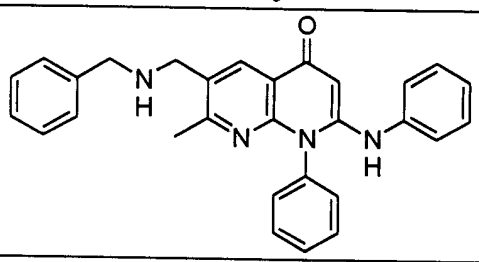
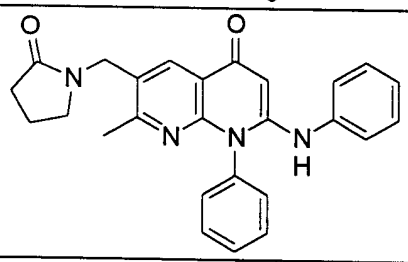
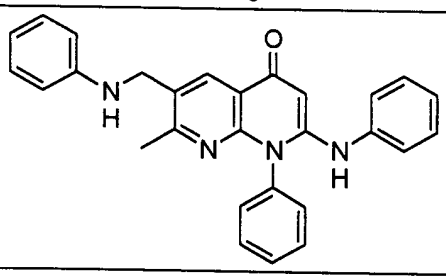
单独或组合采用上述用于中间体、实施例以及流程图 I-XIV 的方法，用适当的初始原料可制备不同式 I 化合物。这些化合物总结于表 1C 中。

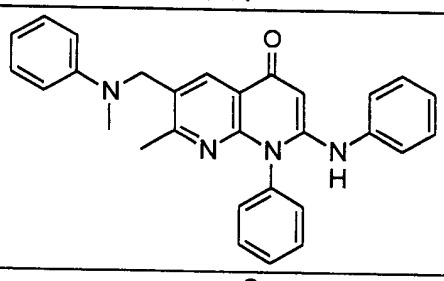
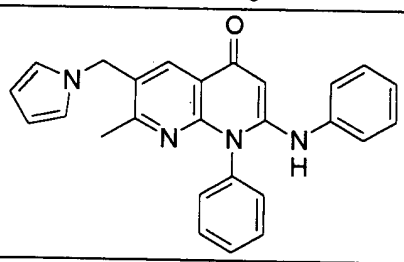
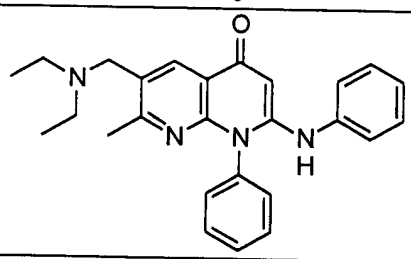
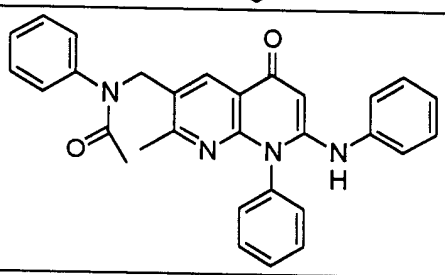
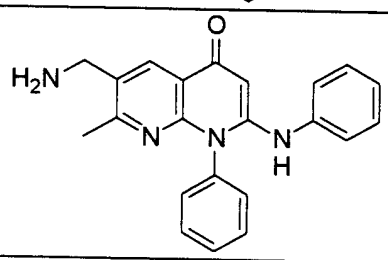
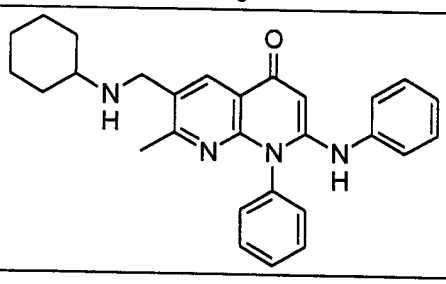
表 1C

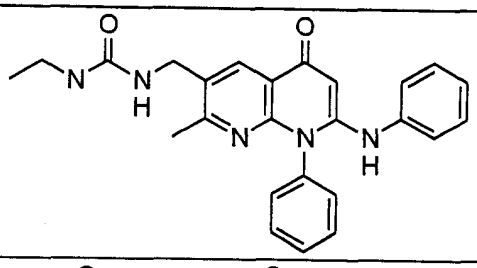
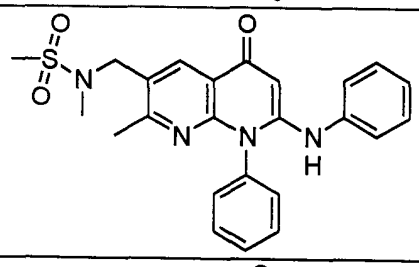
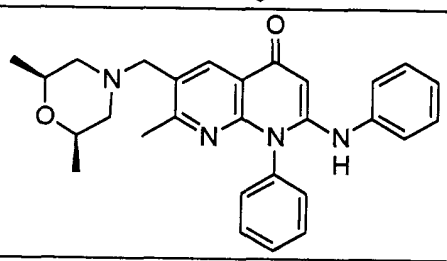
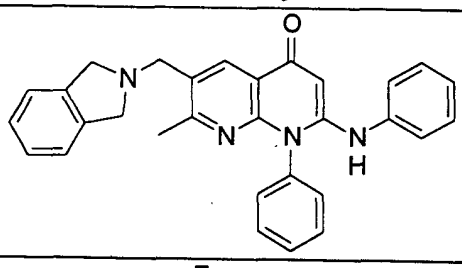
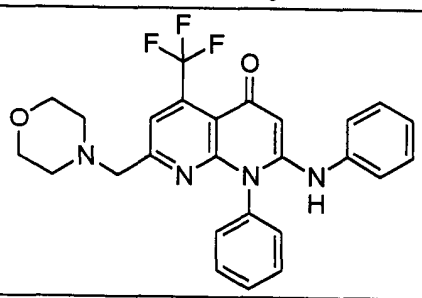
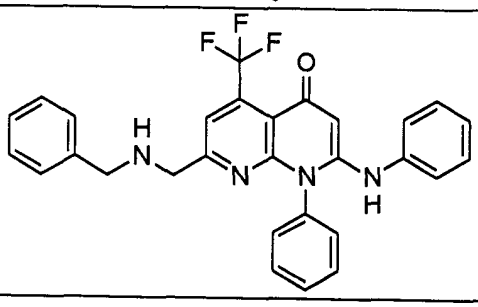
实施例	结构
534	
535	
536	
537	
538	
539	

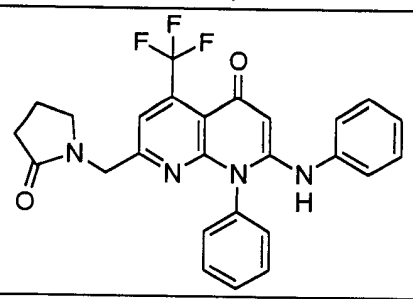
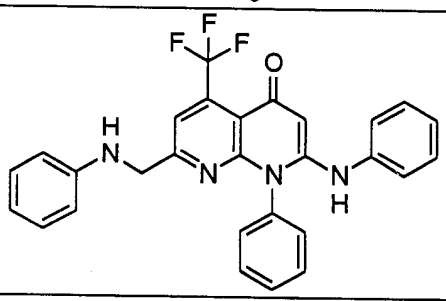
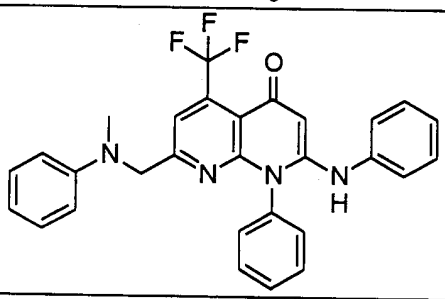
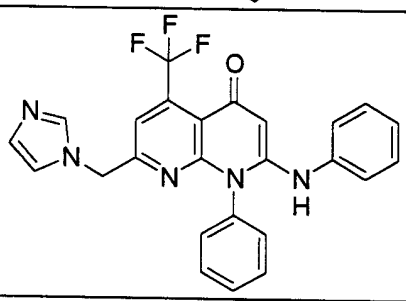
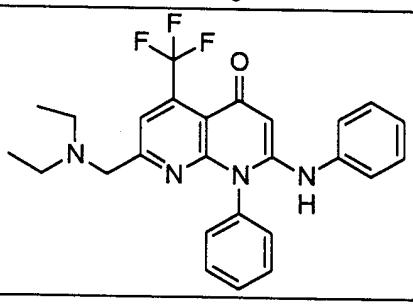
实施例	结构
540	
541	
542	
543	
544	
545	

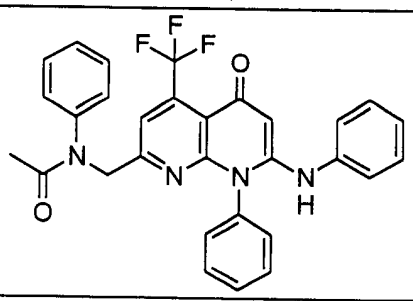
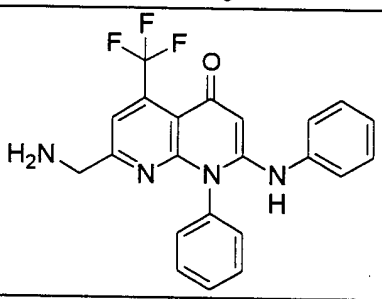
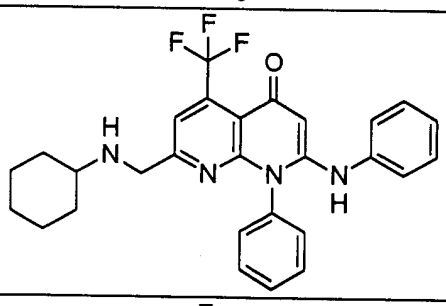
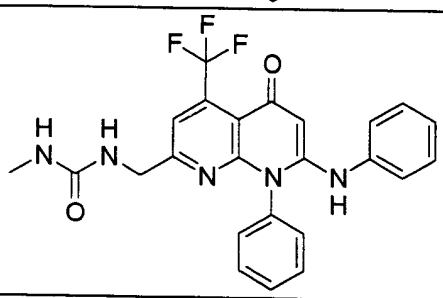
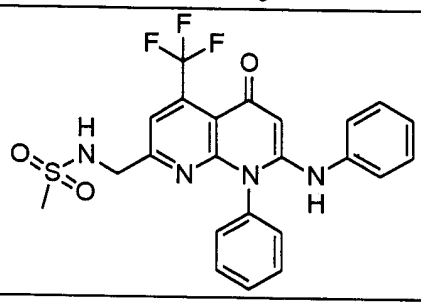
实施例	结构
546	
547	
548	
549	
550	
551	

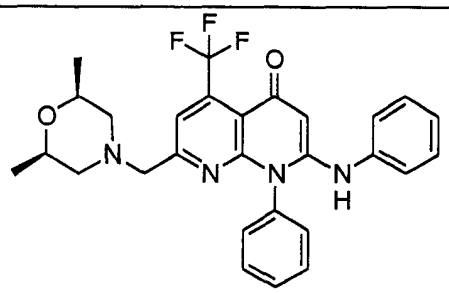
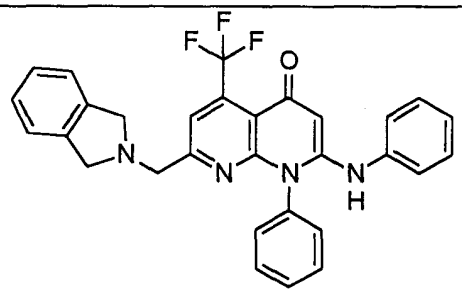
实施例	结构
552	
553	
554	
555	
556	
557	

实施例	结构
558	
559	
560	
561	
562	
563	

实施例	结构
564	
565	
566	
567	
568	
569	

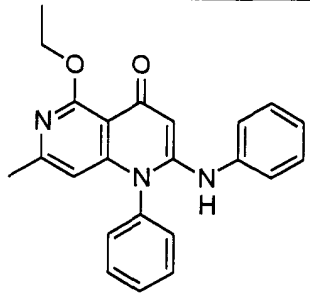
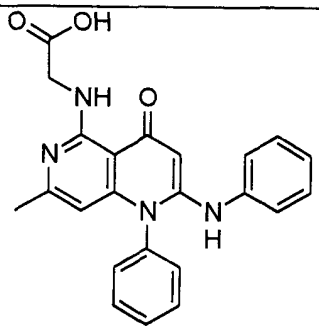
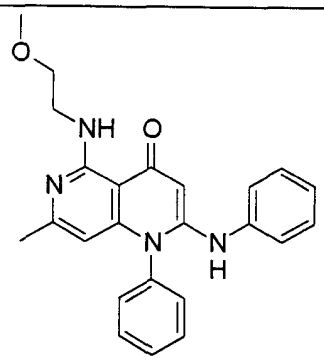
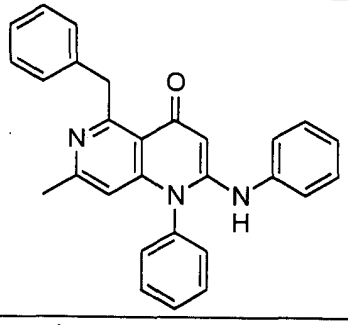
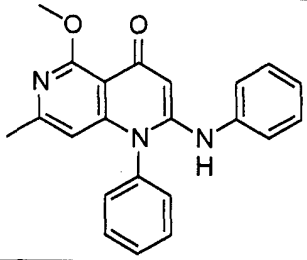
实施例	结构
570	
571	
572	
573	
574	

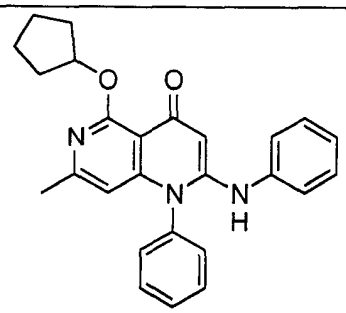
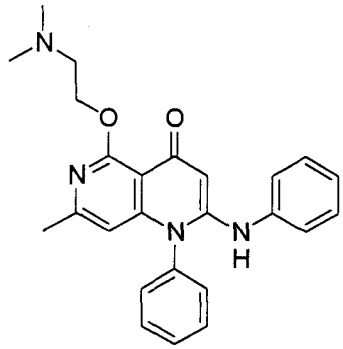
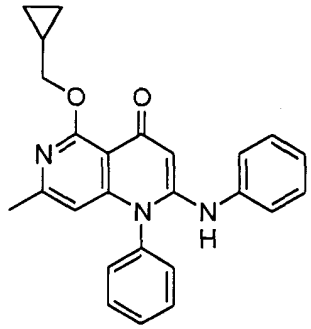
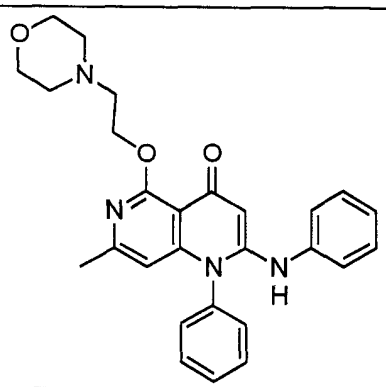
实施例	结构
575	
576	
577	
578	
579	

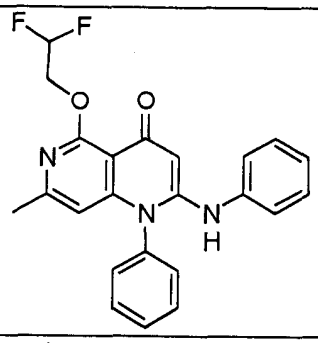
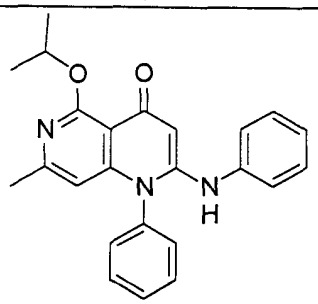
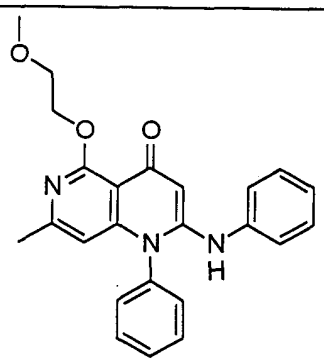
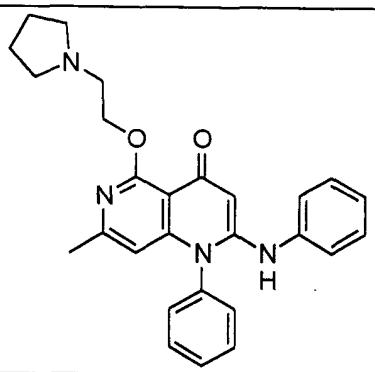
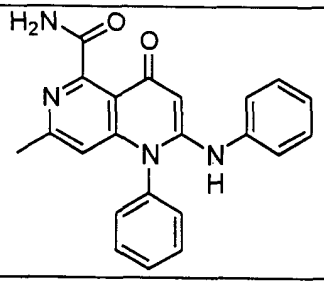
实施例	结构
580	
581	

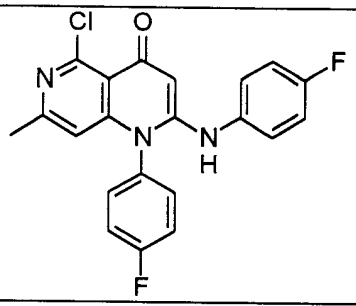
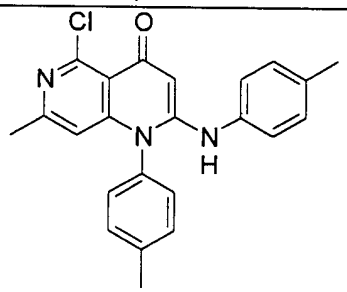
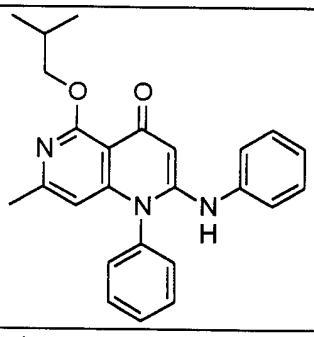
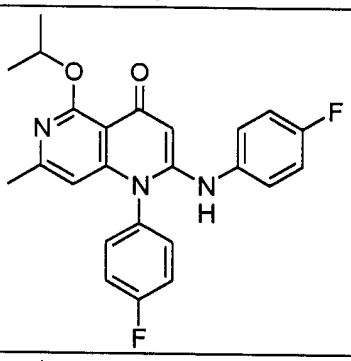
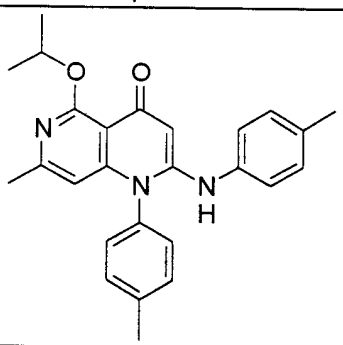
单独或组合采用上述用于中间体和实施例的方法，用适当的初始原料和所述代表性方法可制备不同式 II 化合物。这些结果总结于表 2A 中。

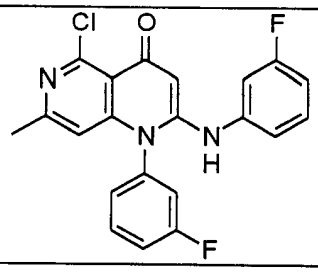
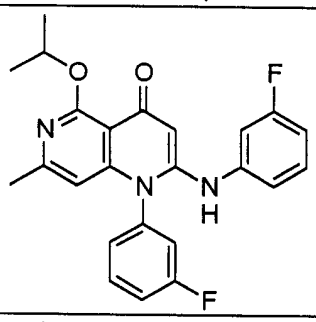
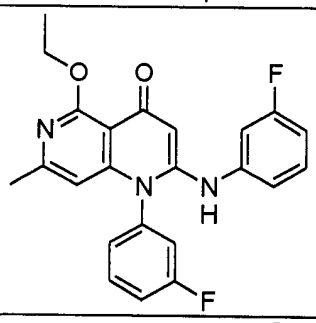
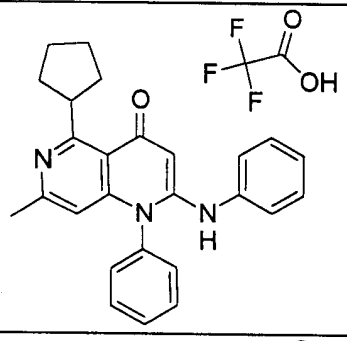
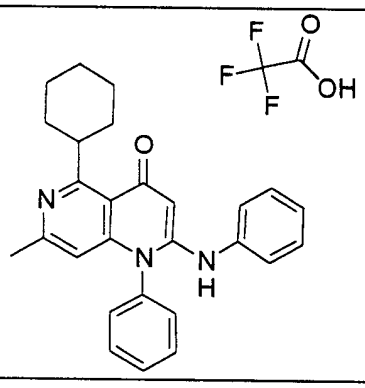
表 2A

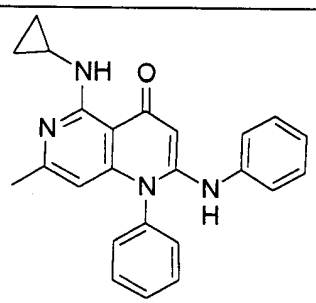
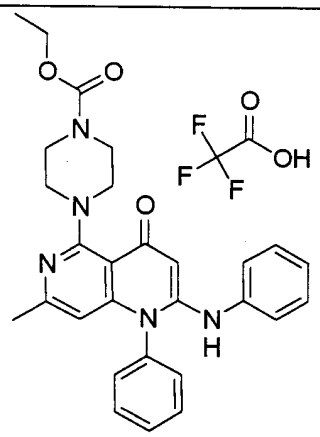
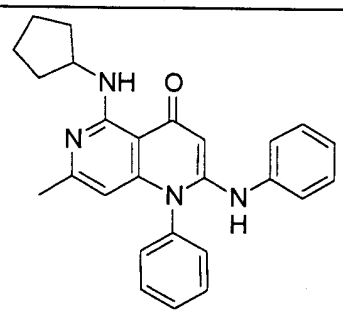
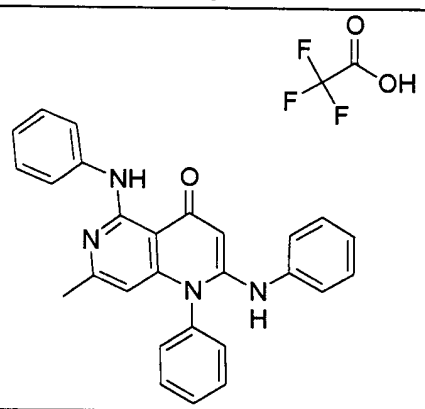
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
582		2.39	372.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
583		2.05	401.2	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、46、45
584		1.93	401.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
585		2.04	418.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、42
586		2.25	358.4	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48

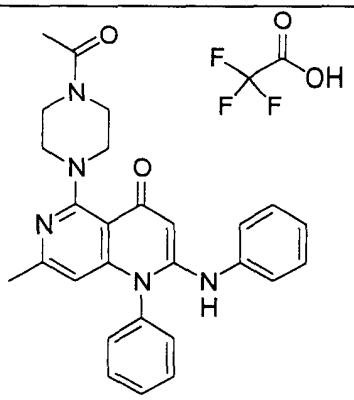
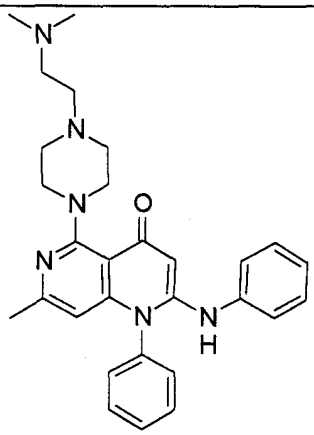
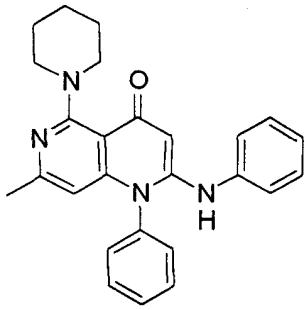
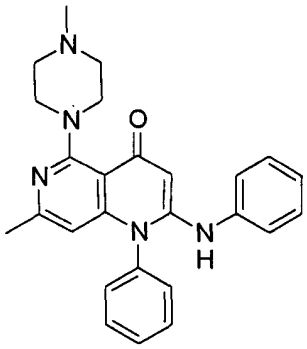
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
587		2.89	412.1	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
588		1.89	415.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
589		2.57	398.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
590		1.92	457.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48

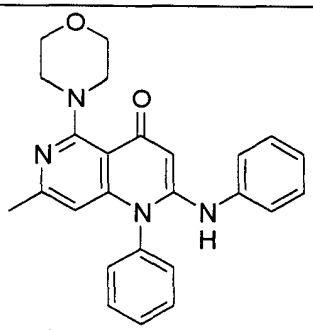
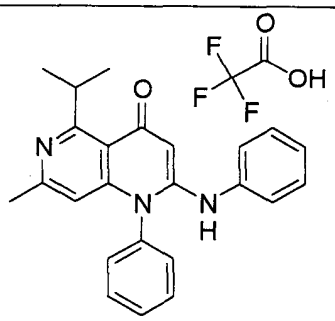
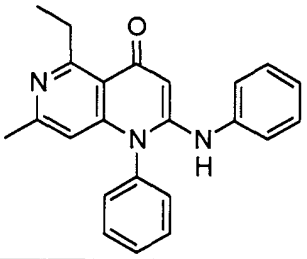
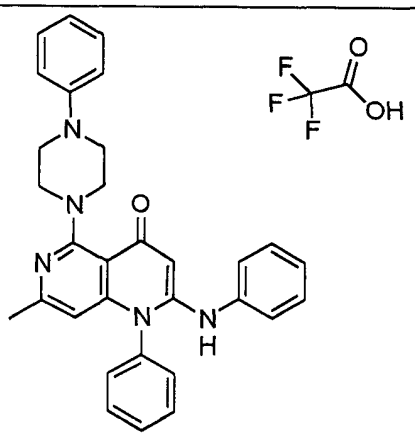
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
591		2.41	408.4	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
592		2.52	386.1	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
593		2.46	402.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
594		2.12	441.1	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
595		1.79	371.9	中间体 BA、BB、BC和实施例39、49、47

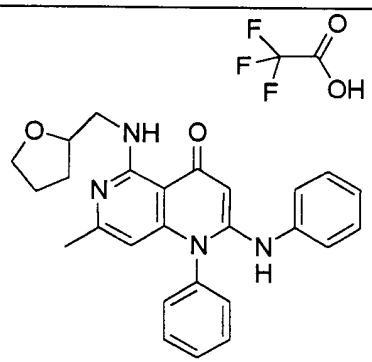
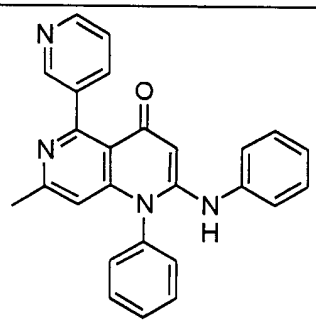
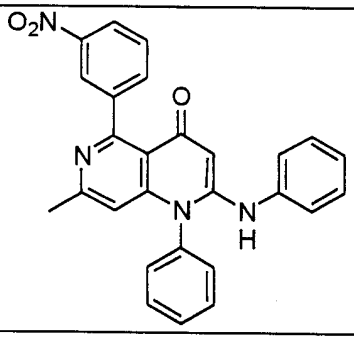
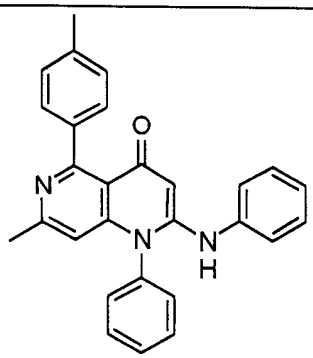
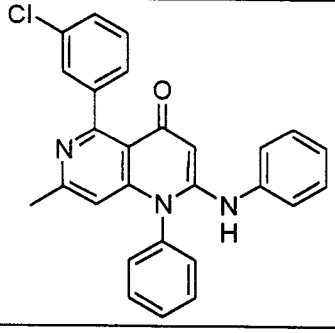
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
596		2.36	398.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39
597		2.57	390.4	中间体 BA、BB、BC和实施例39
598		3.28	400.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
599		2.56	422.0	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
600		2.74	414.1	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48

实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
601		2.43	398.4	中间体 BA、BB、BC和实施例39
602		2.57	422.1	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
603		2.45	408.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、48
604		2.02	396.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、42
605		2.15	410.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、42

实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
606		1.96	383.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
607		2.20	484.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
608		2.19	411.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
609		2.33	419.4	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43

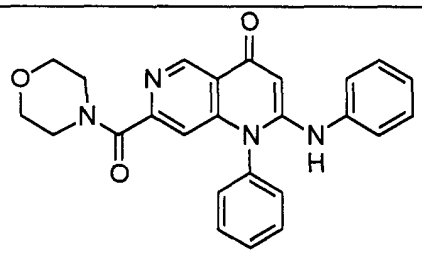
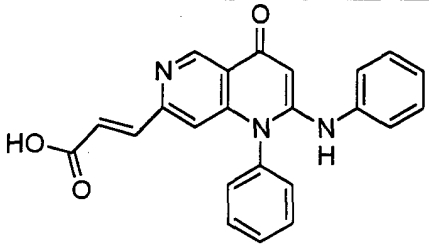
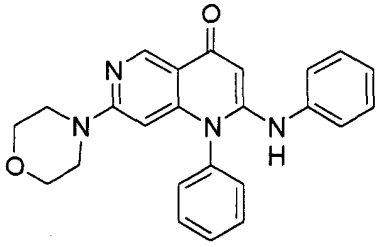
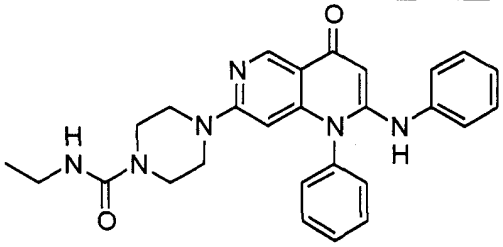
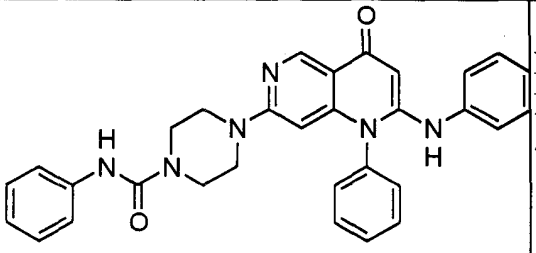
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
610		1.86	454.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、43
611		1.22	483.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、43
612		2.11	411.4	中间体 BA、BB、BC和实施例39、43
613		1.55	426.0	中间体 BA、BB、BC和实施例39、43

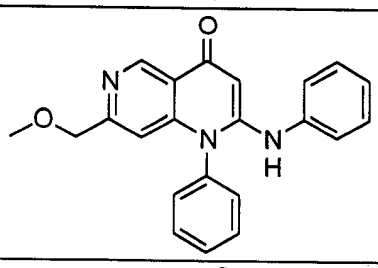
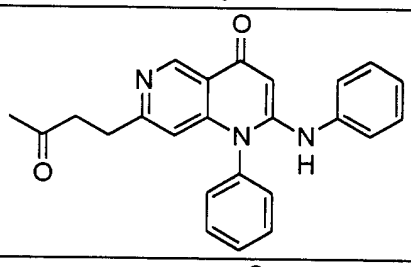
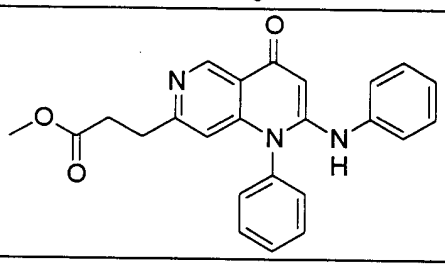
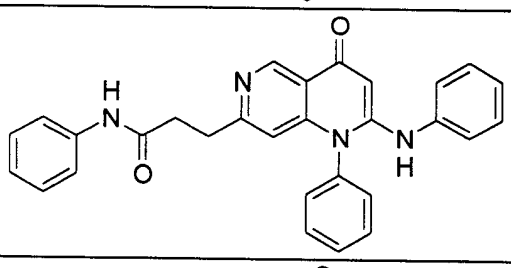
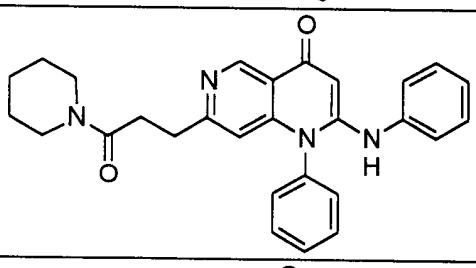
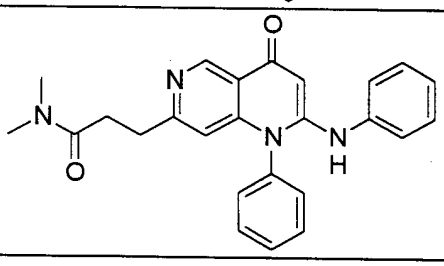
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
614		1.98	413.0	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
615		1.88	370.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、42
616		1.73	356.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、42
617		2.53	488.3	中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43

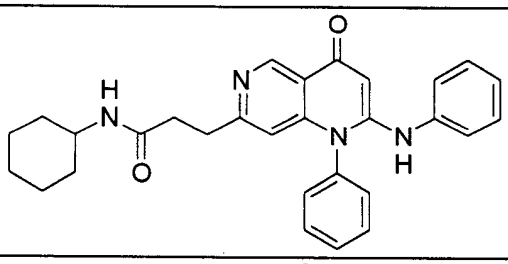
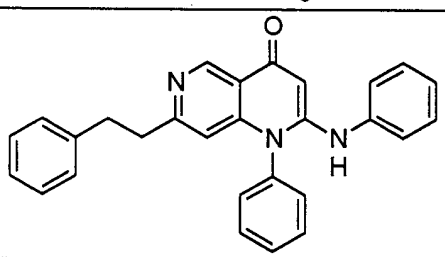
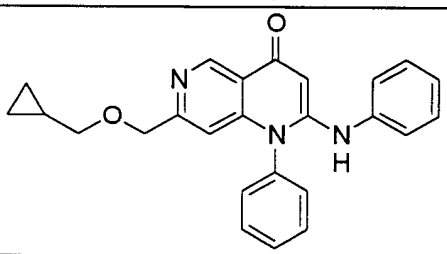
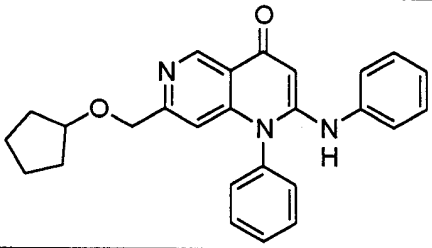
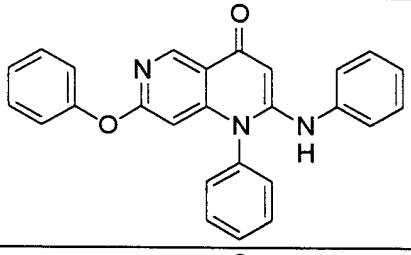
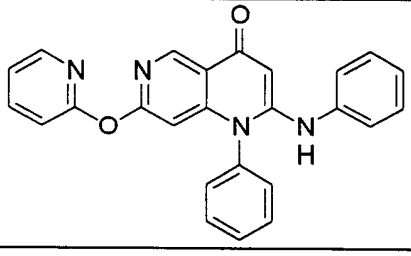
实施例	结构	LCMS RT (min)	[M+H]	代表性方法
618		2.30	427.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、43
619		1.68	405.4	中间体 BA、BB、BC和实施例39、55
620		2.25	449.2	中间体 BA、BB、BC和实施例39、55
621		2.00	418.5	中间体 BA、BB、BC和实施例39、55
622		2.19	438.3	中间体 BA、BB、BC和实施例39、55

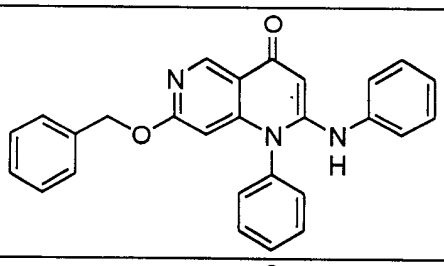
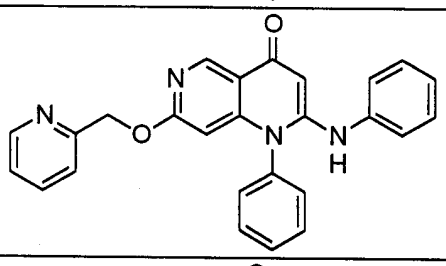
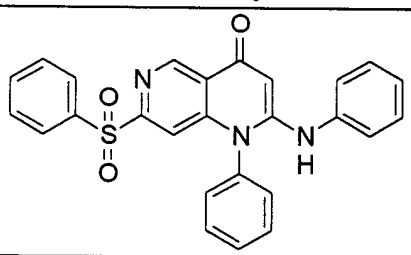
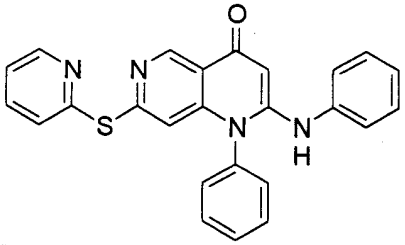
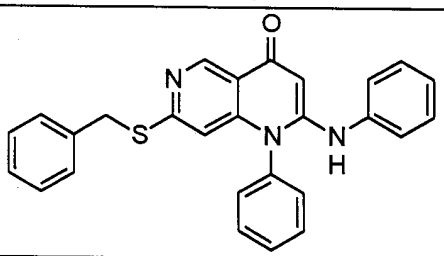
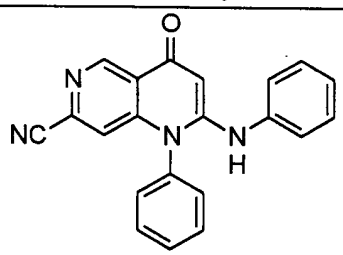
单独或组合采用上述用于中间体和实施例的方法，用适当的初始原料和所述代表性方法可制备不同式 II 化合物。这些化合物总结于表 2B 中。

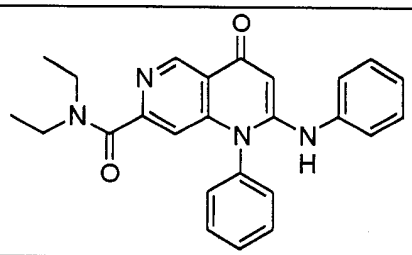
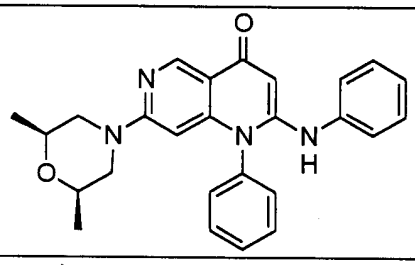
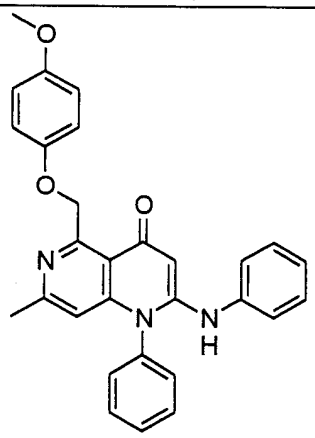
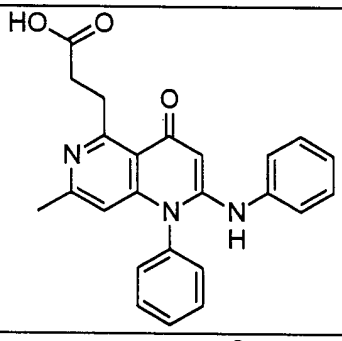
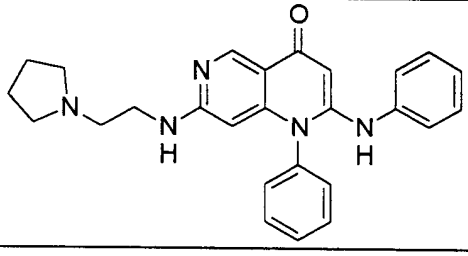
表 2B

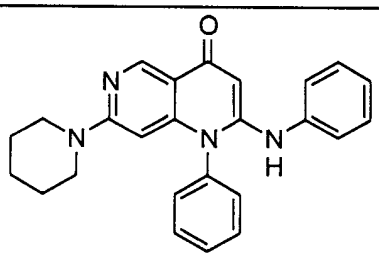
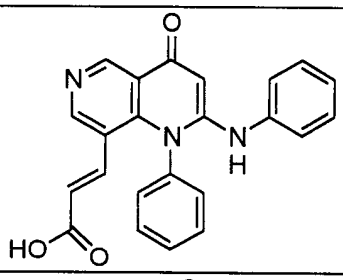
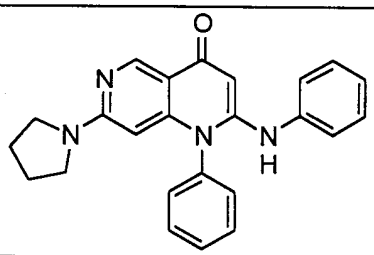
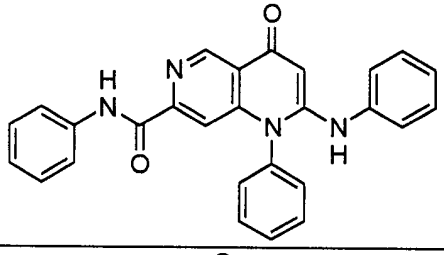
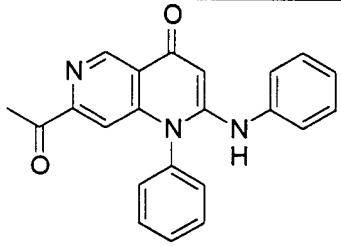
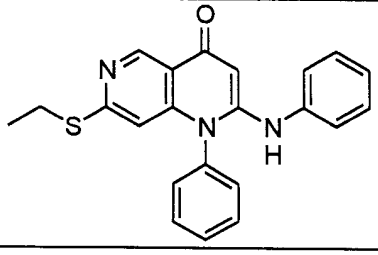
实施例	结构	代表性方法
623		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、47
624		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32
625		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
626		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43 和中间体 AK
627		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43 和中间体 AK

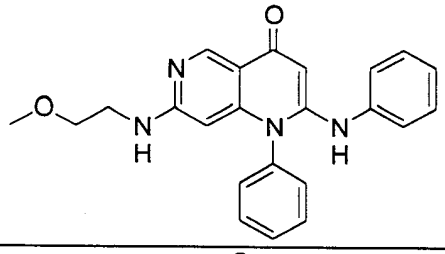
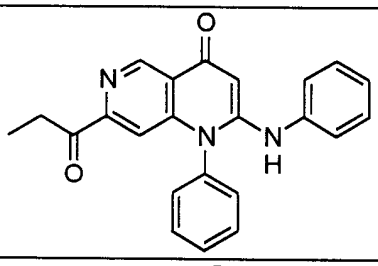
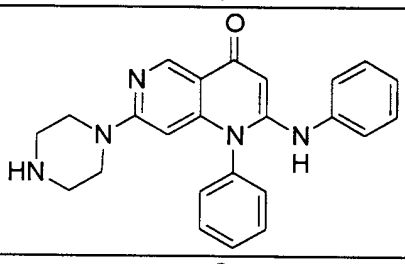
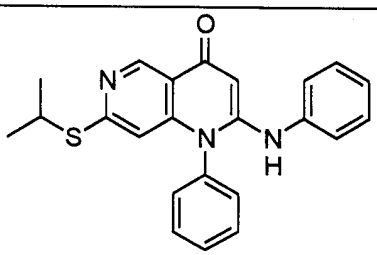
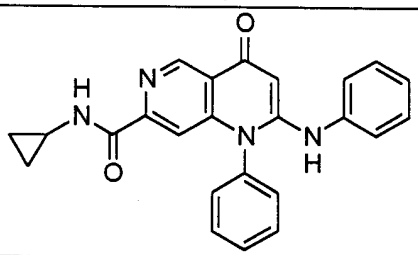
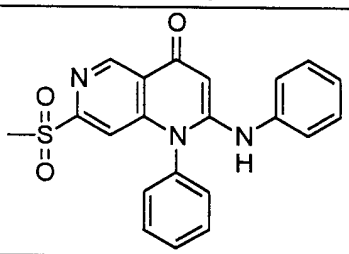
实施例	结构	代表性方法
628		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25 和中间体 AJ
629		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、33
630		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、33
631		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32、33、47
632		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32、33、47
633		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32、33、47

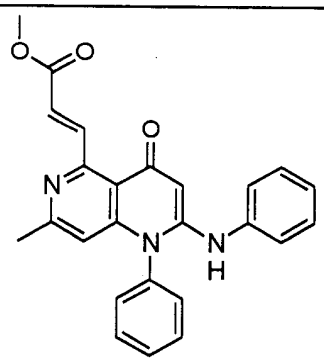
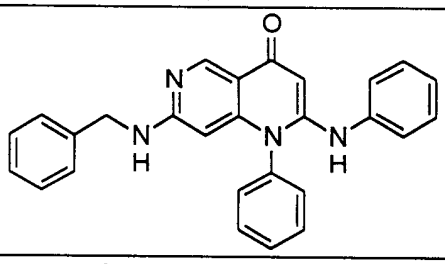
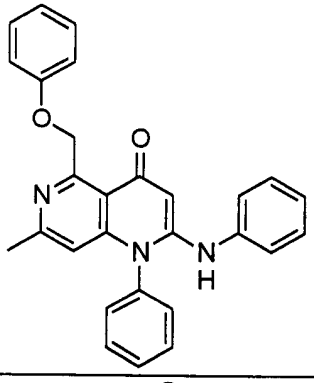
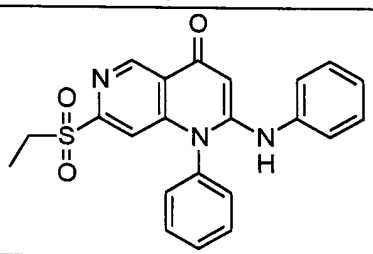
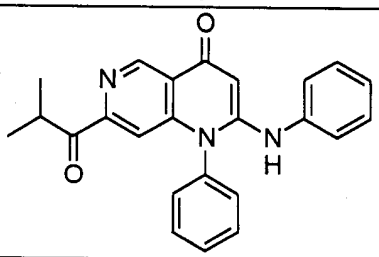
实施例	结构	代表性方法
634		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32、33、47
635		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、33
636		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25 和中间体 AJ
637		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25 和中间体 AJ
638		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
639		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48

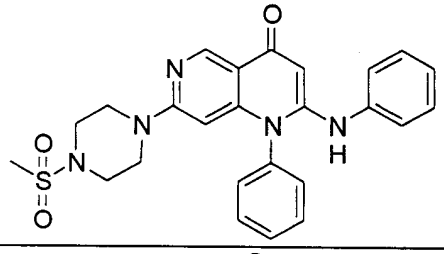
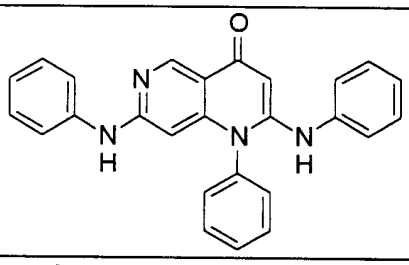
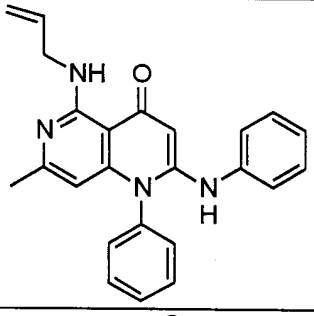
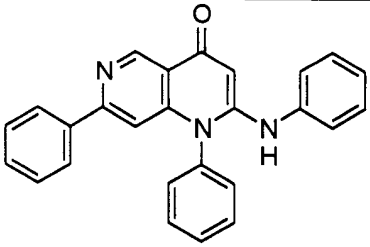
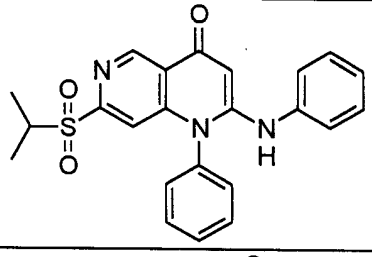
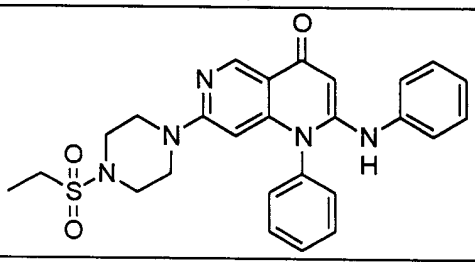
实施例	结构	代表性方法
640		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
641		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
642		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21
643		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44
644		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44
645		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43

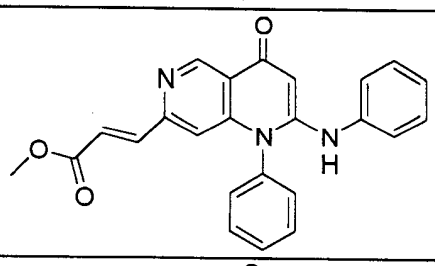
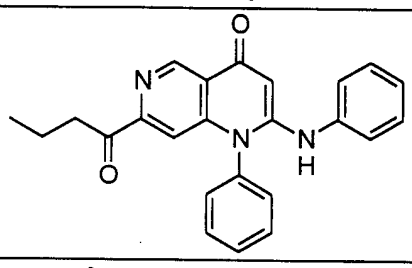
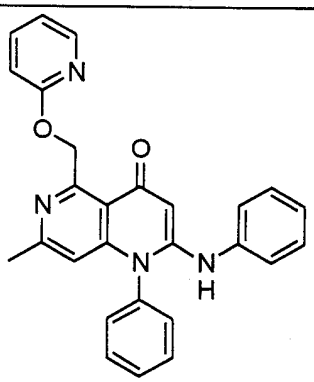
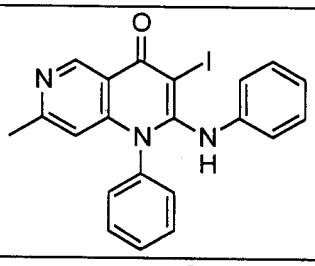
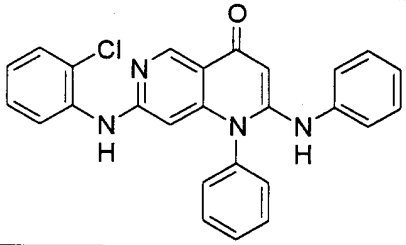
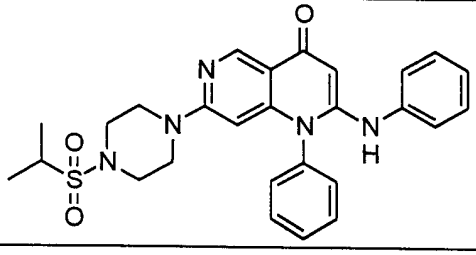
实施例	结构	代表性方法
646		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、47
647		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
648		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、26
649		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32、33
650		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43

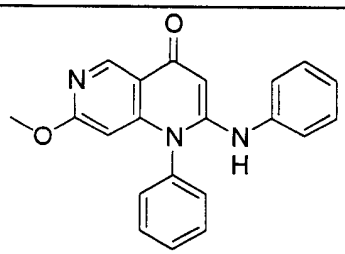
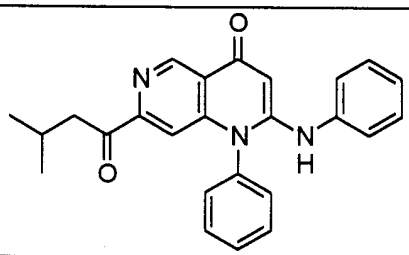
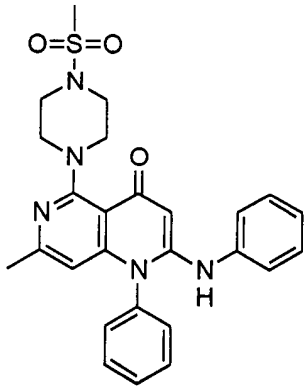
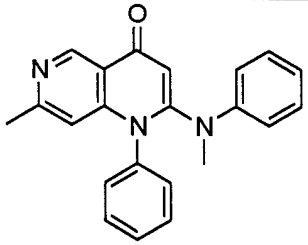
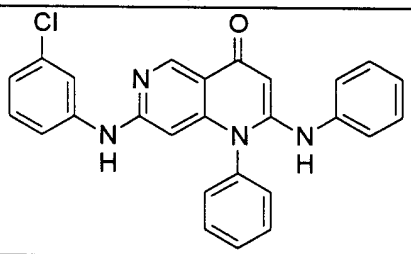
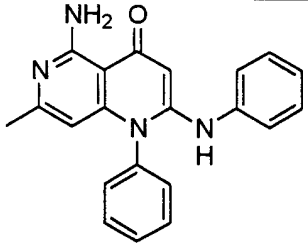
实施例	结构	代表性方法
651		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
652		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 40、31、32
653		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
654		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、47
655		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51
656		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44

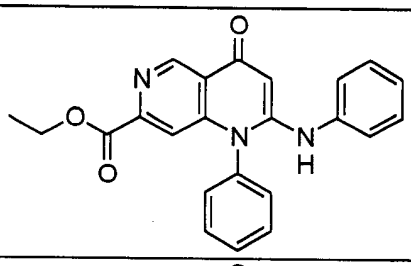
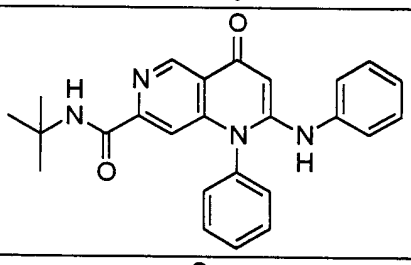
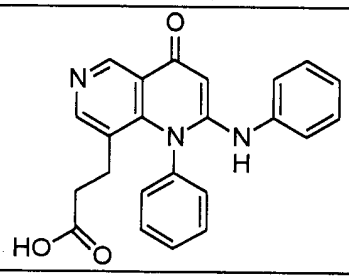
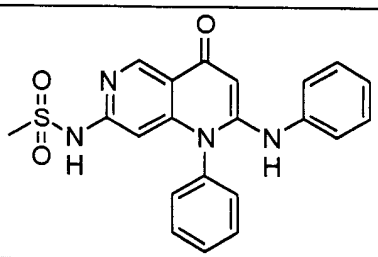
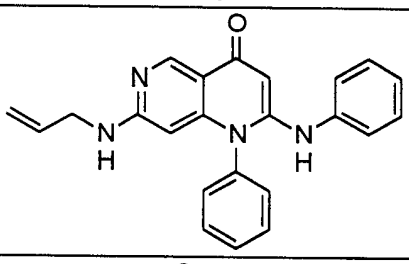
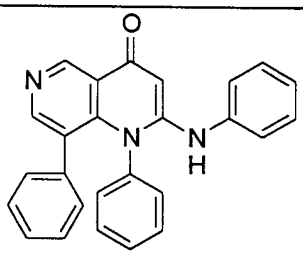
实施例	结构	代表性方法
657		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
658		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51
659		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
660		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44
661		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、47
662		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21

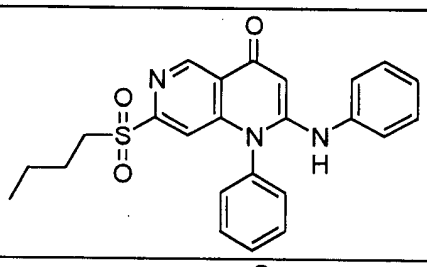
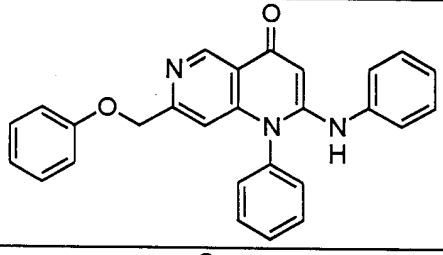
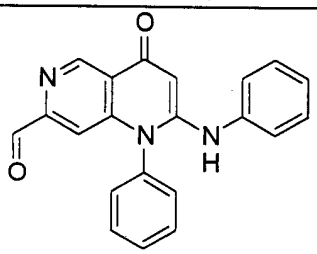
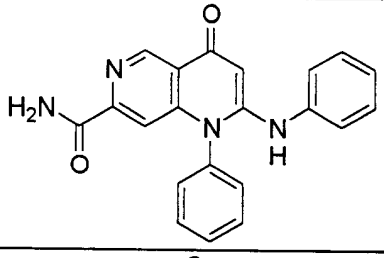
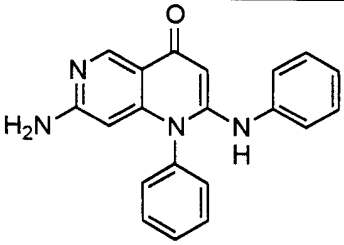
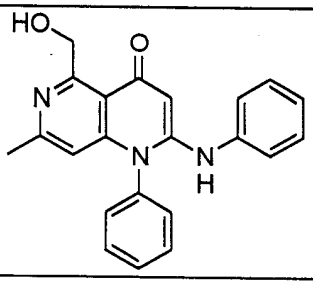
实施例	结构	代表性方法
663		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31
664		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
665		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、26
666		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21
667		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51

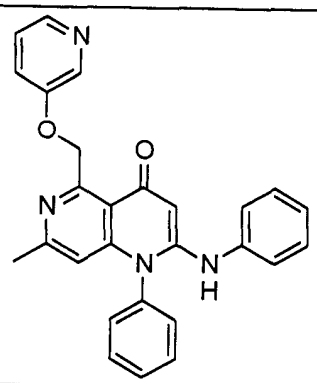
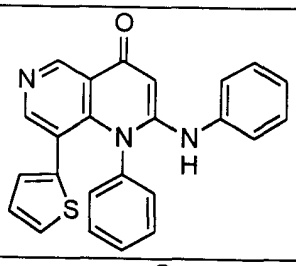
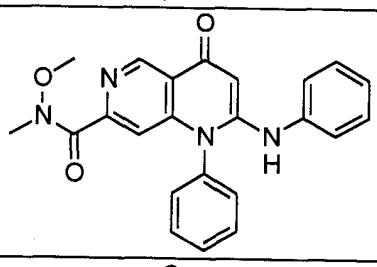
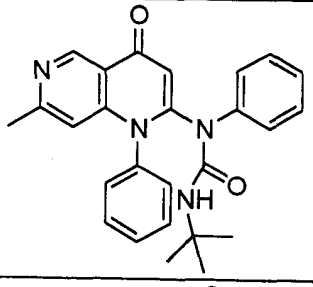
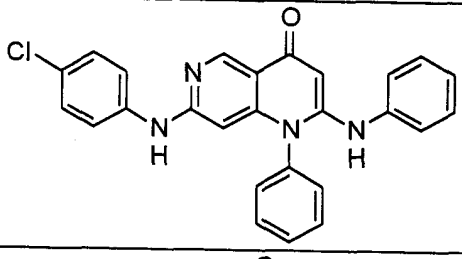
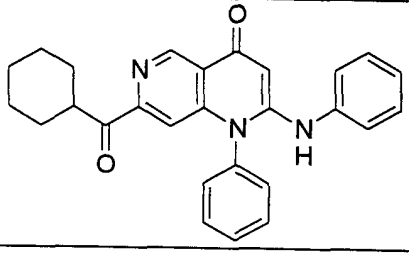
实施例	结构	代表性方法
668		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、12
669		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
670		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、3
671		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、55
672		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21
673		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、12

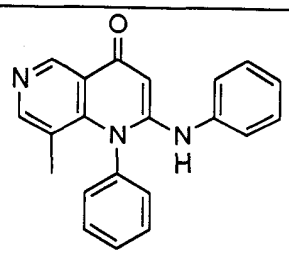
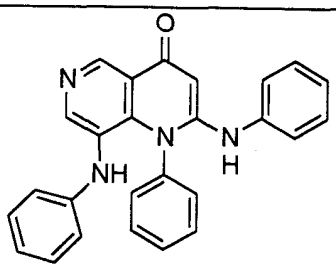
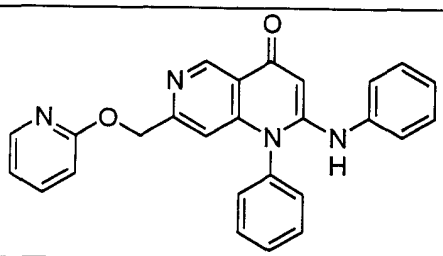
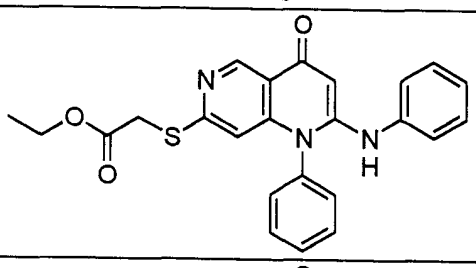
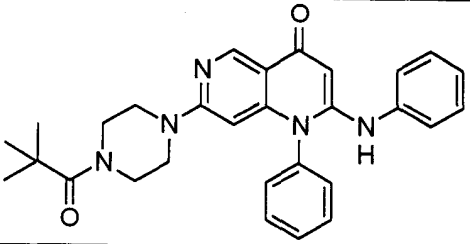
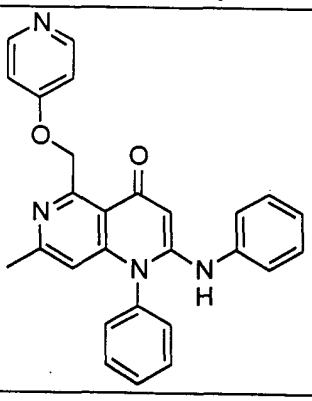
实施例	结构	代表性方法
674		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31
675		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51
676		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、26
677		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL
678		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
679		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、12

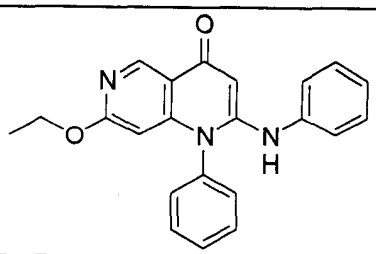
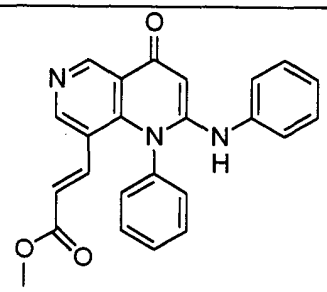
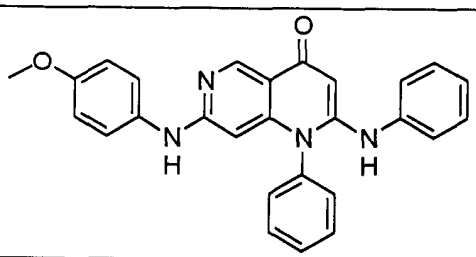
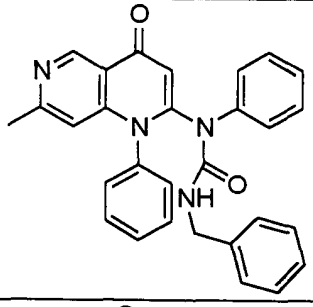
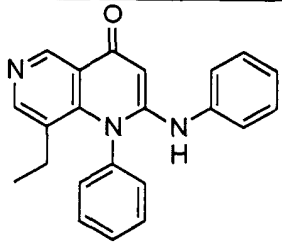
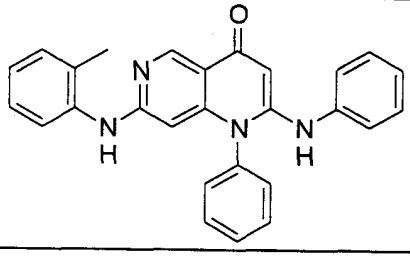
实施例	结构	代表性方法
680		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
681		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51
682		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43、12
683		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AJ
684		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
685		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、3、24

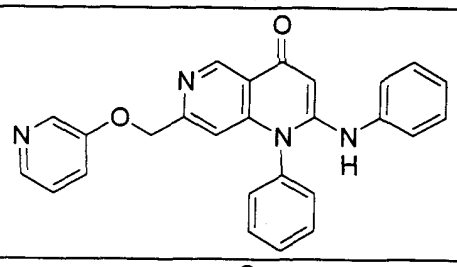
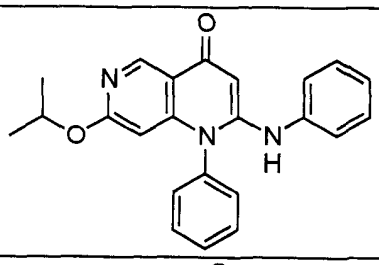
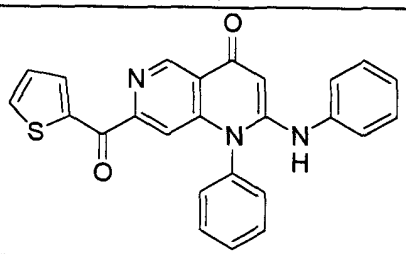
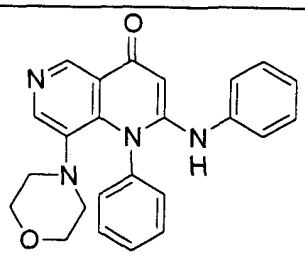
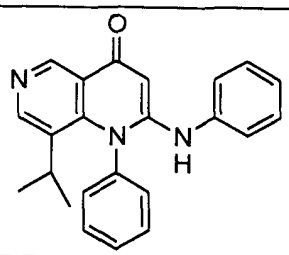
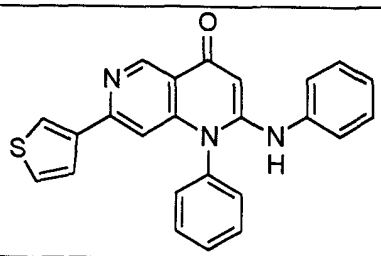
实施例	结构	代表性方法
686		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17
687		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、47
688		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 40、31、32、33
689		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、22
690		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
691		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、55

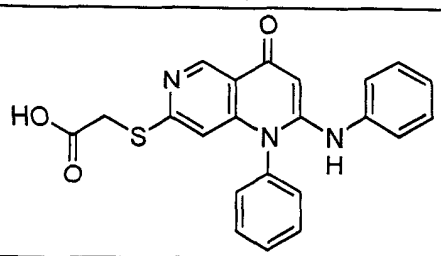
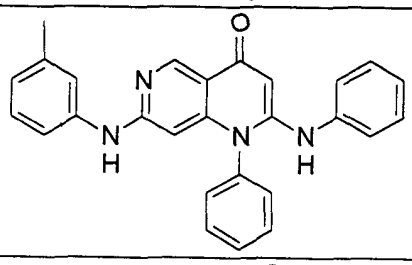
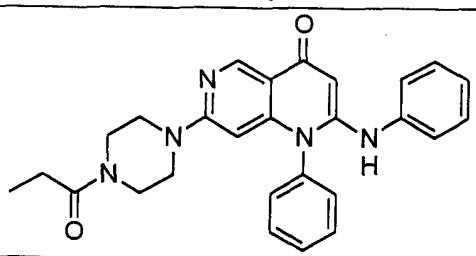
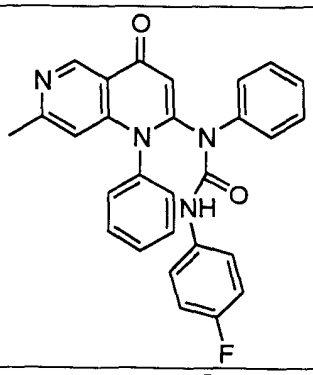
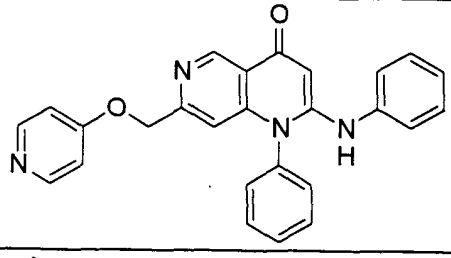
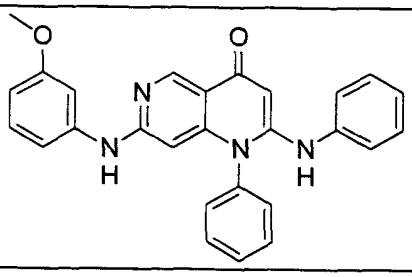
实施例	结构	代表性方法
692		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21
693		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、26
694		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、23
695		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、18
696		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3、24
697		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25

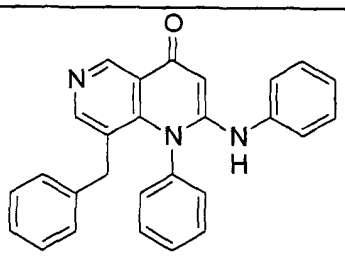
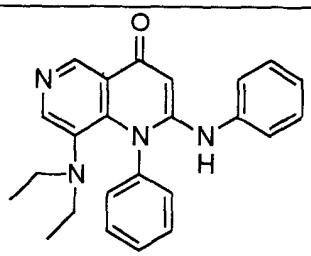
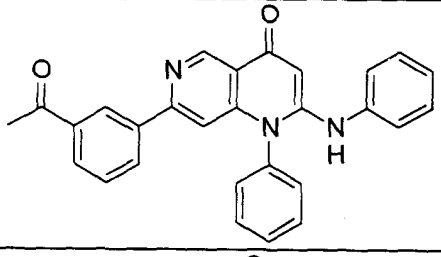
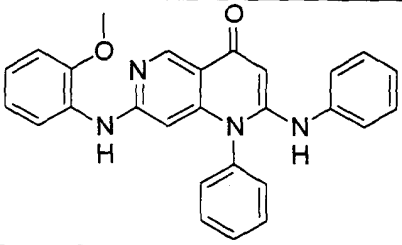
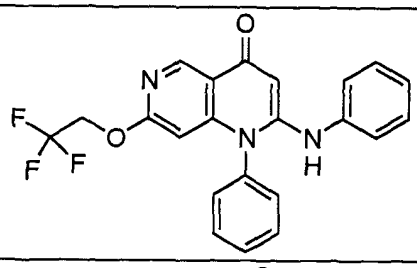
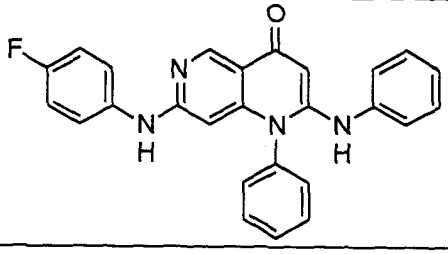
实施例	结构	代表性方法
698		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、26
699		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、55
700		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50
701		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39 54、和中间体 AK
702		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
703		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51

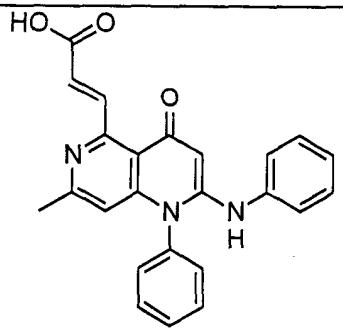
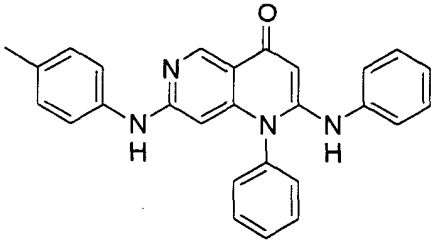
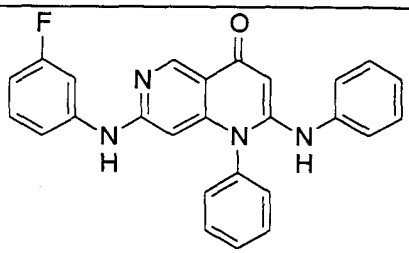
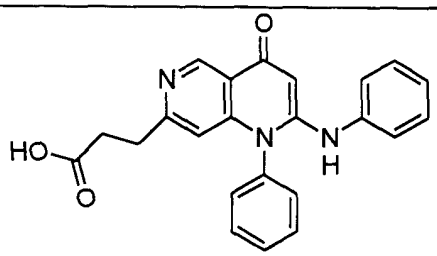
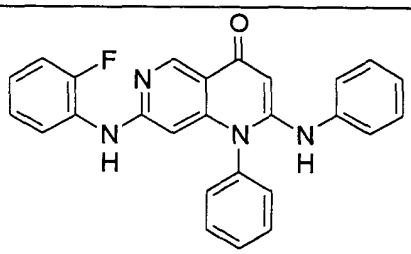
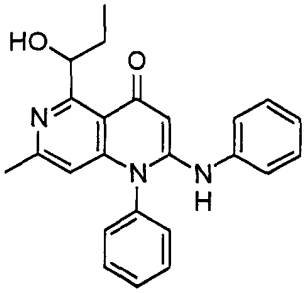
实施例	结构	代表性方法
704		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
705		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
706		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、26
707		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44
708		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、47
709		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、26

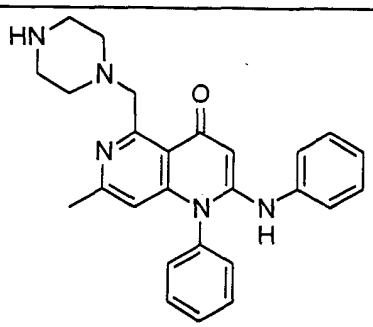
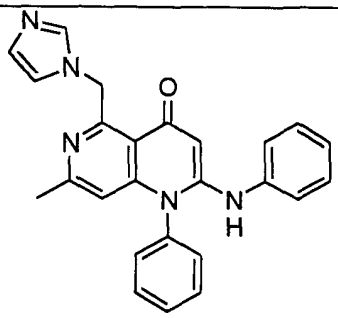
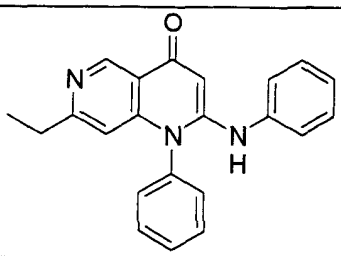
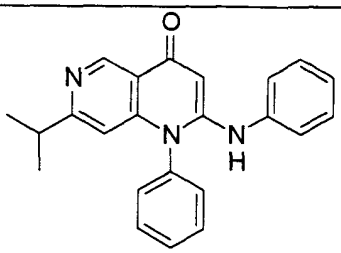
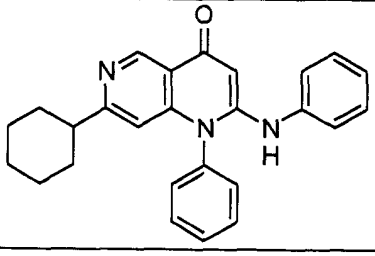
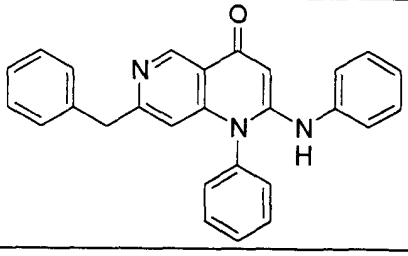
实施例	结构	代表性方法
710		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
711		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31
712		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
713		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39 54 和中间体 AK
714		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
715		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3

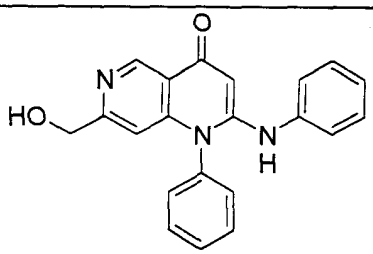
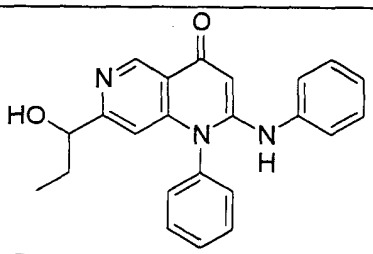
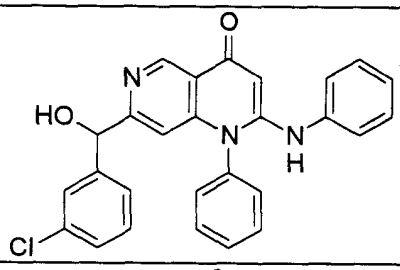
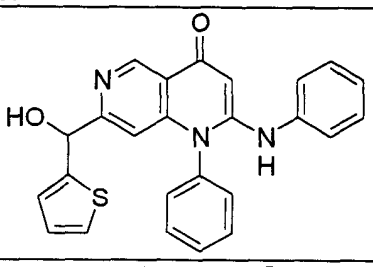
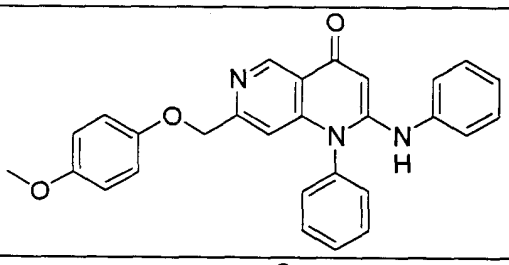
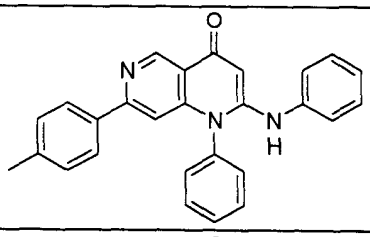
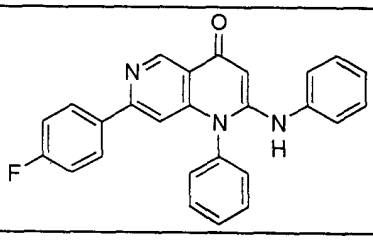
实施例	结构	代表性方法
716		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、26
717		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
718		中间体 BA1、BB1、BC1 和 实施例 40、49、50、51
719		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
720		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
721		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、55

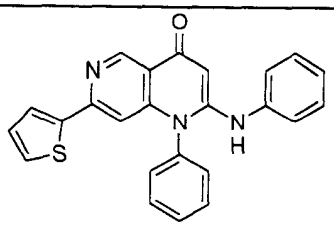
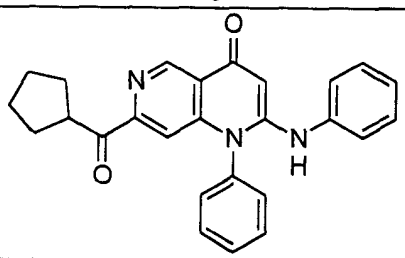
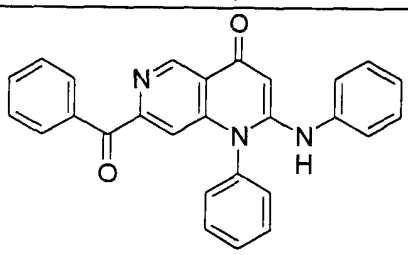
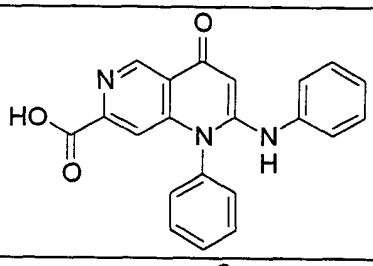
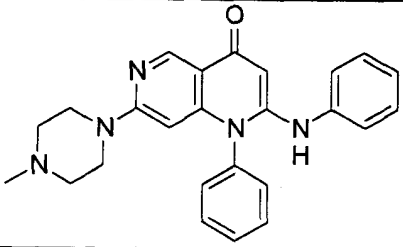
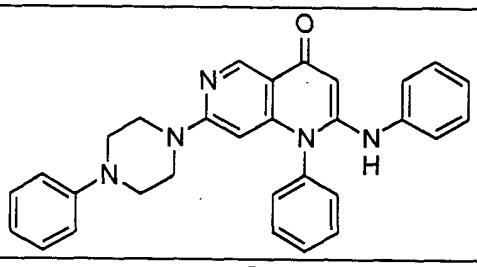
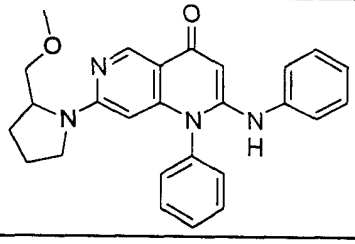
实施例	结构	代表性方法
722		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、45
723		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
724		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、47
725		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AK
726		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、26
727		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3

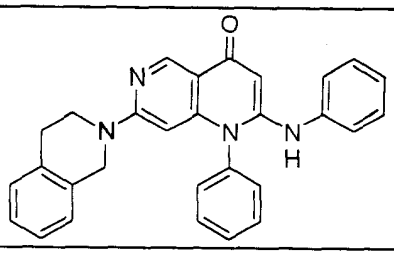
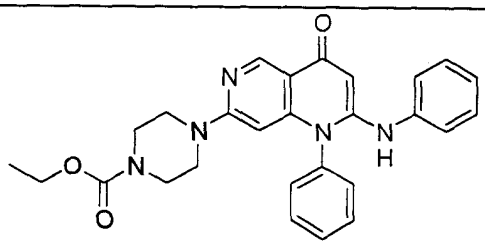
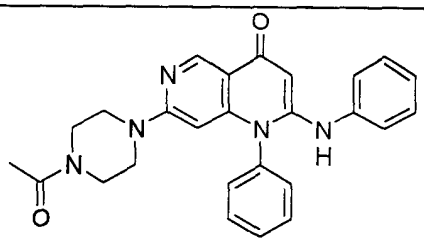
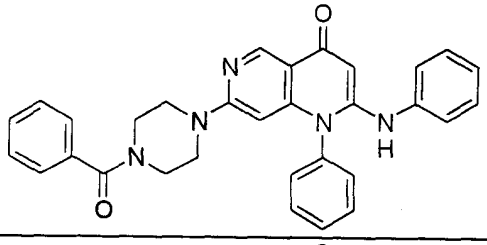
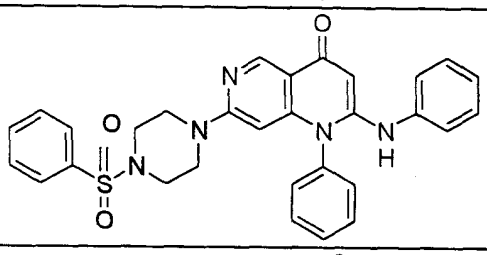
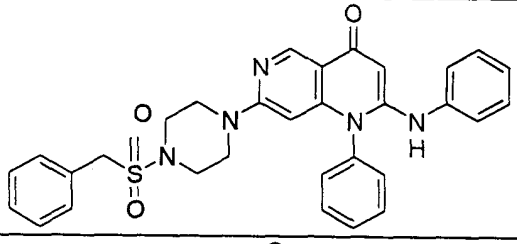
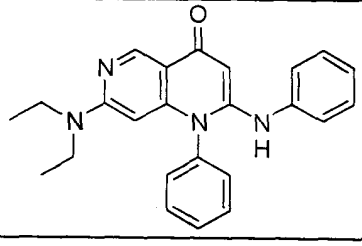
实施例	结构	代表性方法
728		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
729		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
730		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、55
731		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
732		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
733		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3

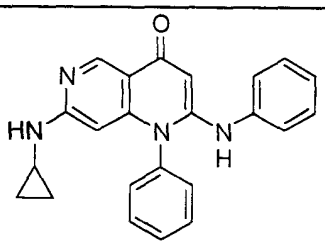
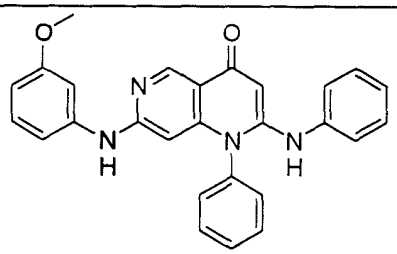
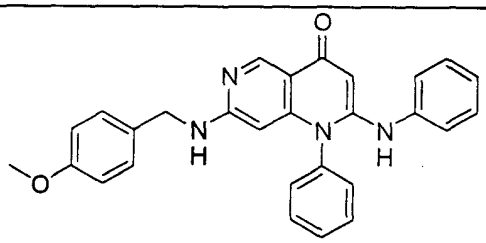
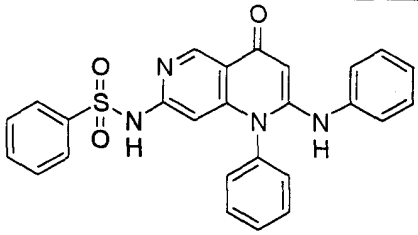
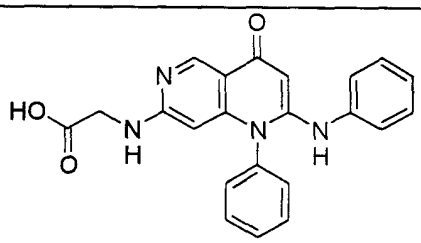
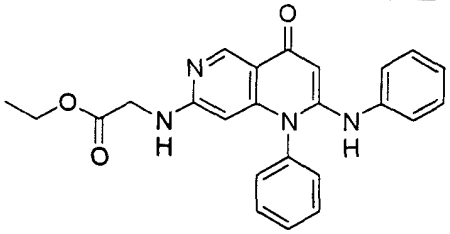
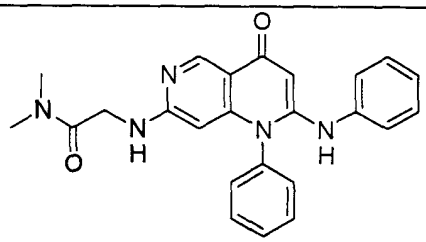
实施例	结构	代表性方法
734		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32
735		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
736		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
737		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、31、32、33
738		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
739		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51、25

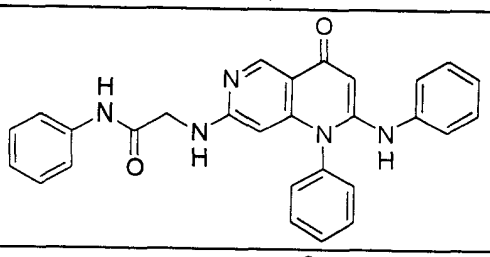
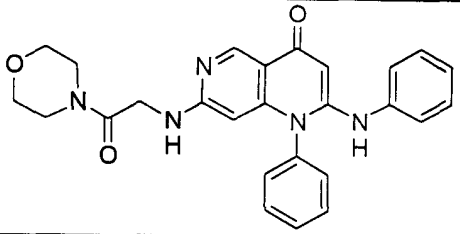
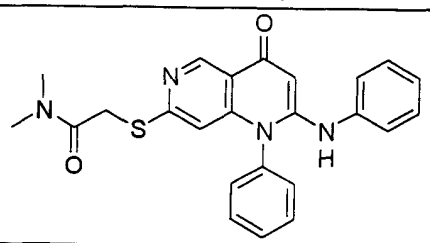
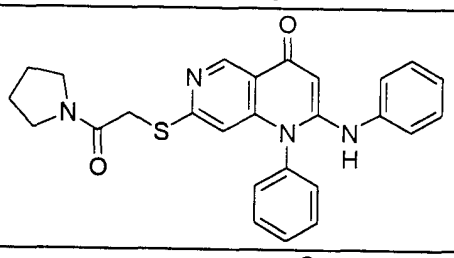
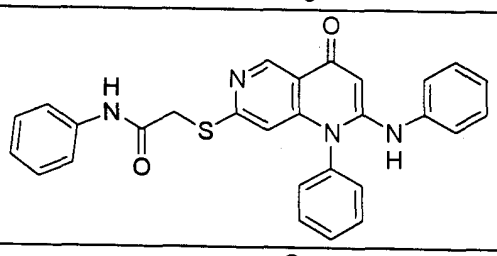
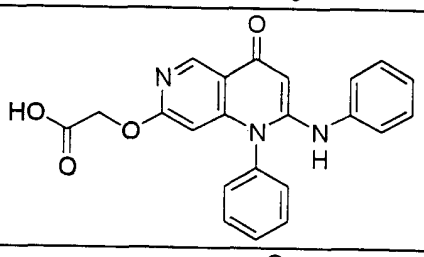
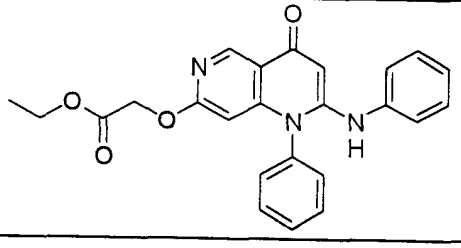
实施例	结构	代表性方法
740		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、11
741		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17、25、11
742		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、42
743		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、42
744		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、42
745		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、42

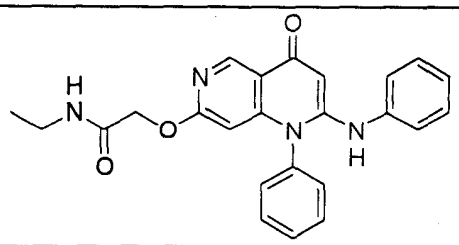
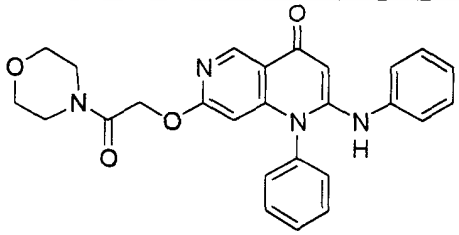
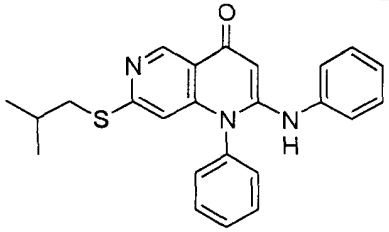
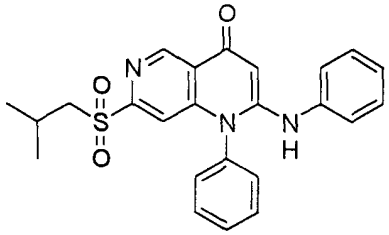
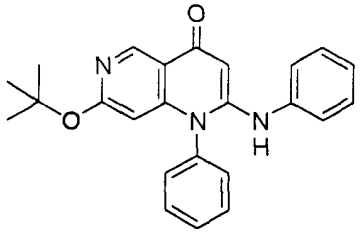
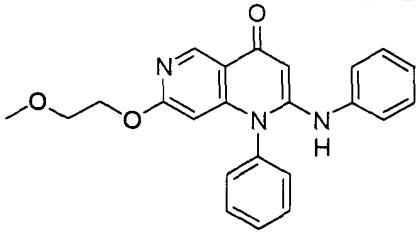
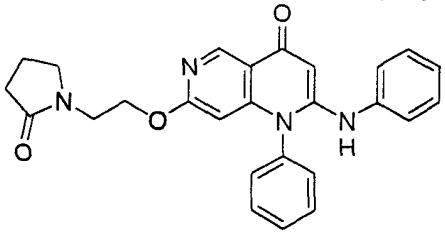
实施例	结构	代表性方法
746		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25
747		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51、25
748		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51、25
749		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、49、50、51、25
750		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、17、25、26
751		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、55
752		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、55

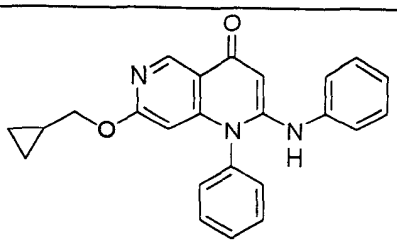
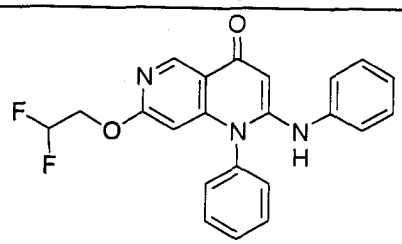
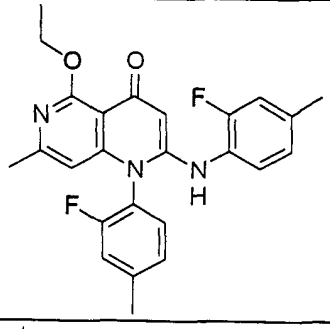
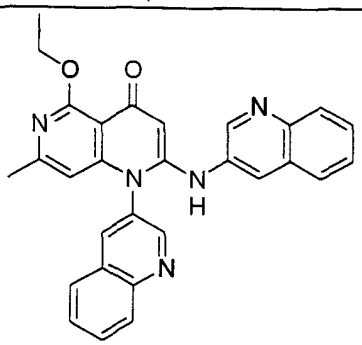
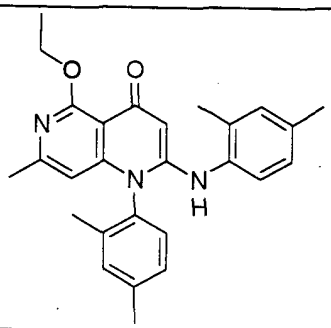
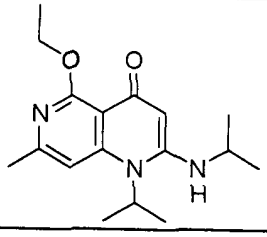
实施例	结构	代表性方法
753		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、55
754		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、49、50、51
755		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、49、50、51
756		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、49
757		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、43
758		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、43
759		中间体 BA1、BB1、BC1和实施例40、43

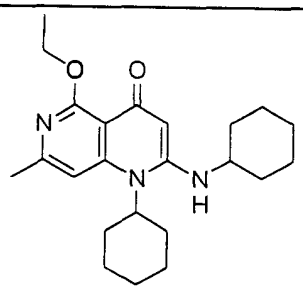
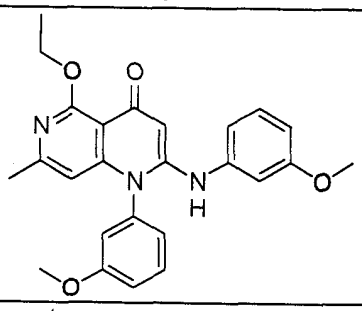
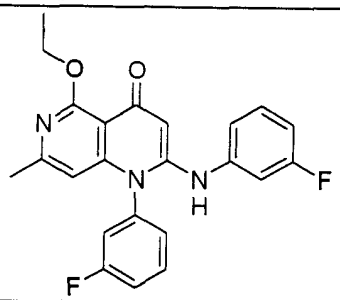
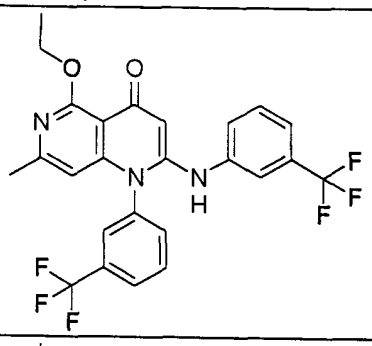
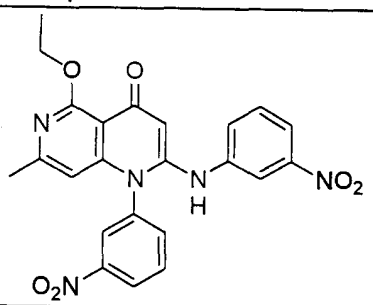
实施例	结构	代表性方法
760		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
761		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
762		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
763		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、47
764		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、12
765		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43、12
766		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43

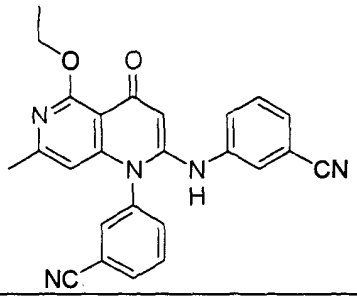
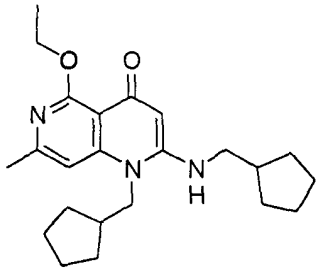
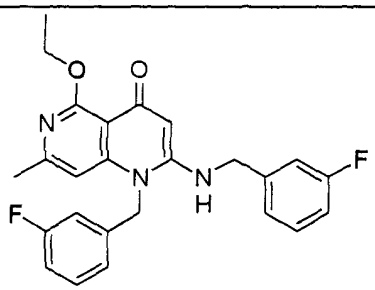
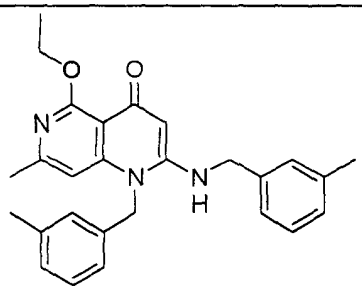
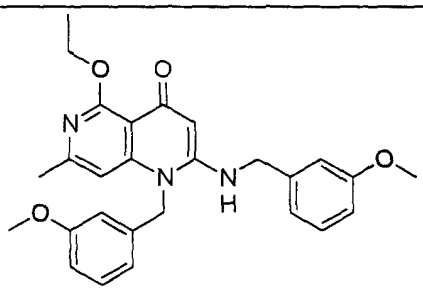
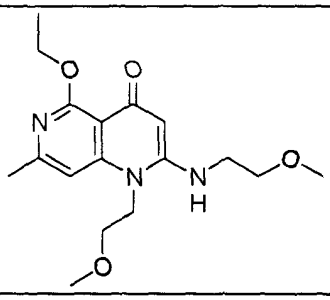
实施例	结构	代表性方法
767		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
768		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、3
769		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、43
770		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、22
771		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、46、45
772		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、46
773		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、46、45、47

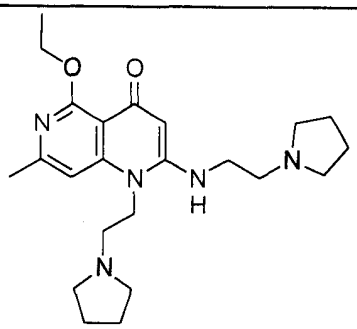
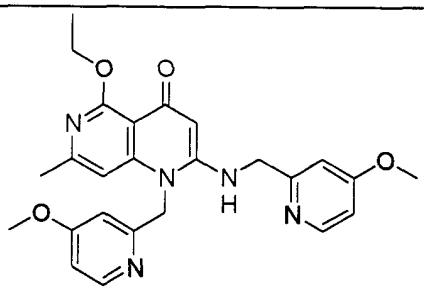
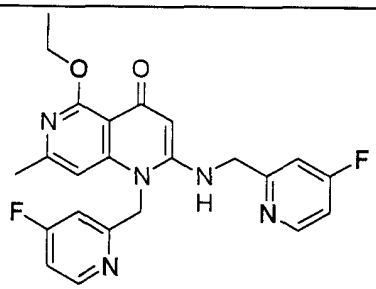
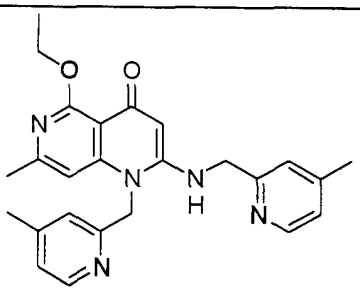
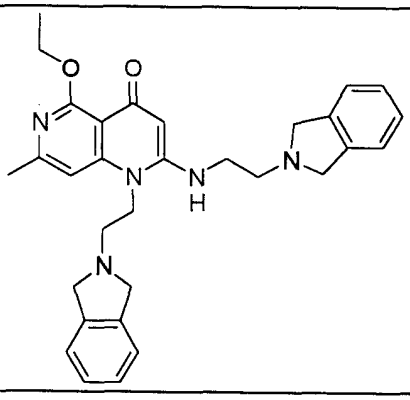
实施例	结构	代表性方法
774		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、46、45、47
775		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、46、45、47
776		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、45、47
777		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、45、47
778		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、45、47
779		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48、45
780		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48

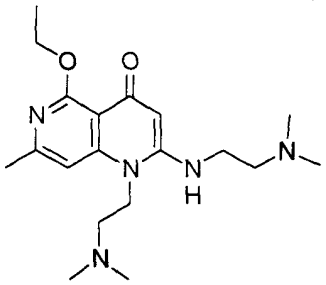
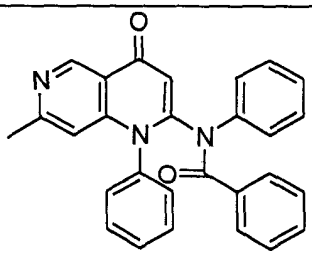
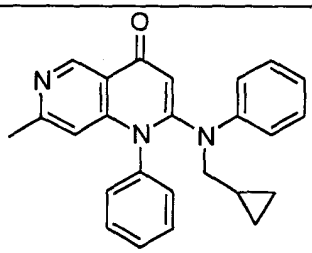
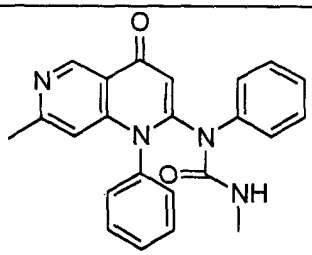
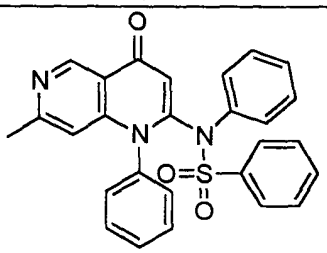
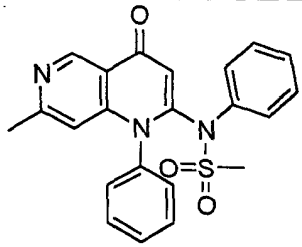
实施例	结构	代表性方法
781		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48、45、47
782		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48、45、47
783		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44
784		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、44、21
785		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
786		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
787		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48

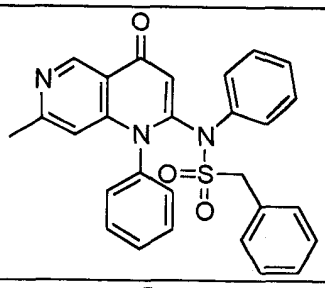
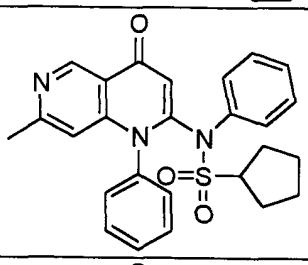
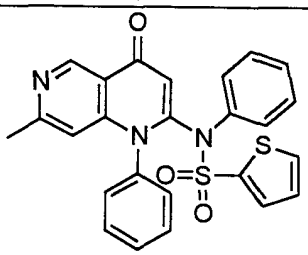
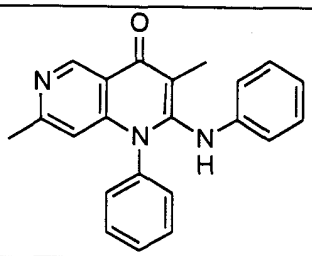
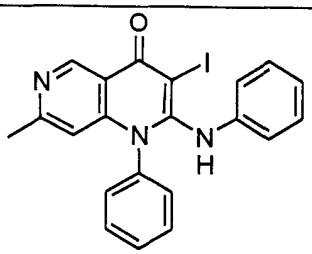
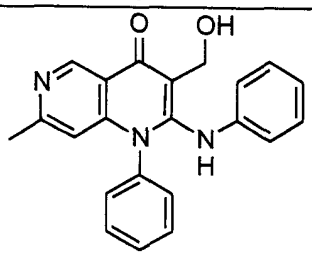
实施例	结构	代表性方法
788		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
789		中间体 BA1、BB1、BC1 和实施例 40、48
790		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
791		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
792		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
793		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48

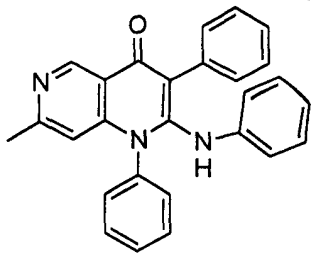
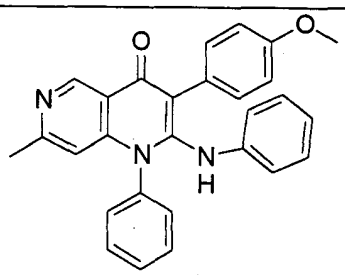
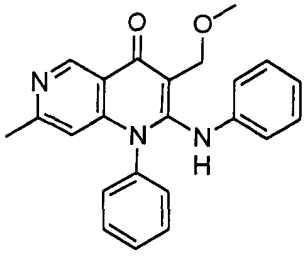
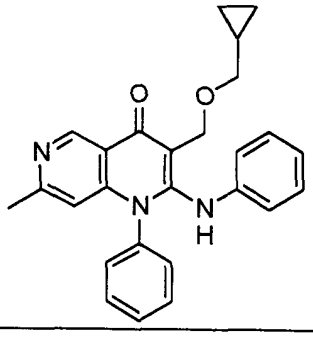
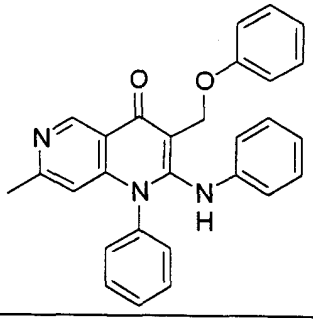
实施例	结构	代表性方法
794		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
795		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
796		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
797		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
798		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48

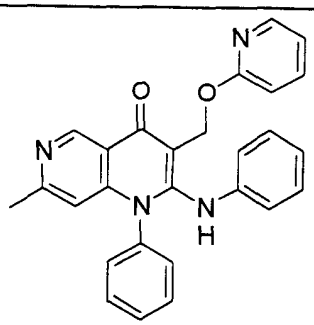
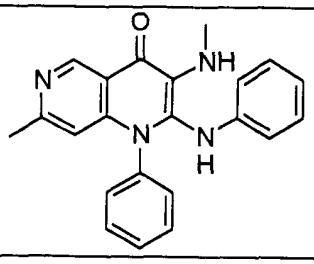
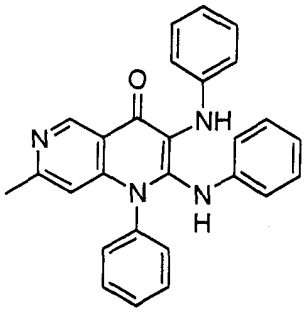
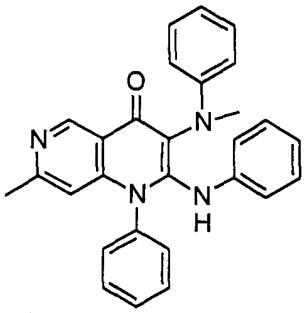
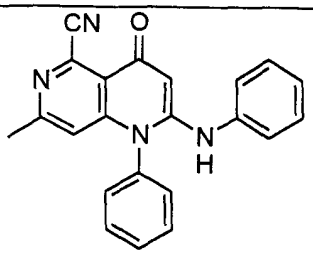
实施例	结构	代表性方法
799		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
800		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
801		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
802		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
803		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
804		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48

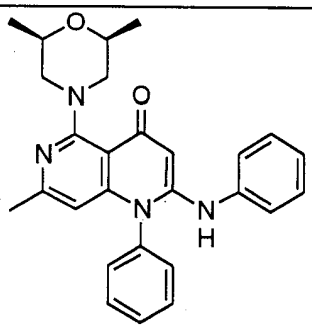
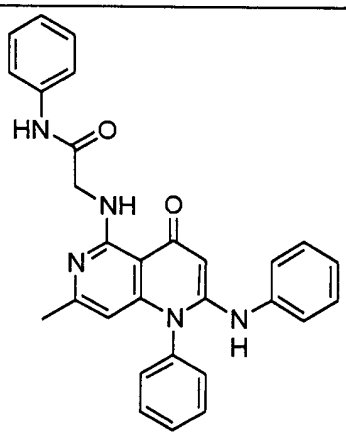
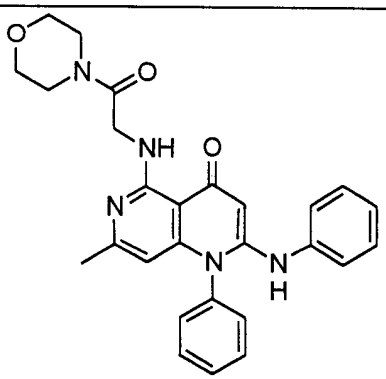
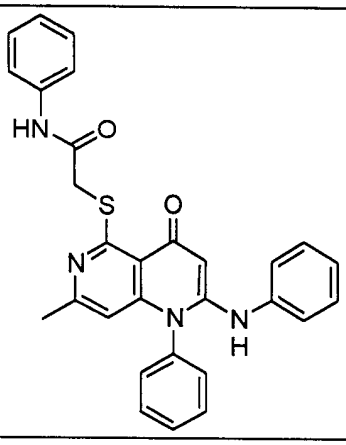
实施例	结构	代表性方法
805		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
806		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
807		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
808		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
809		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48

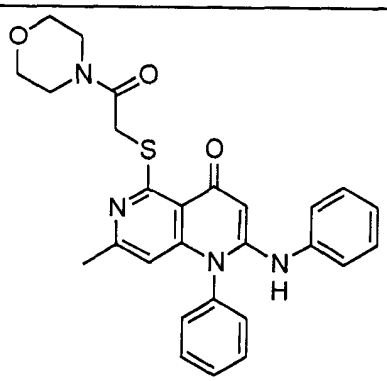
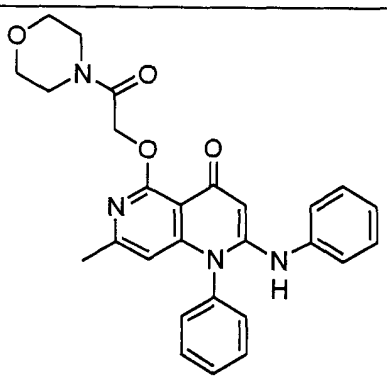
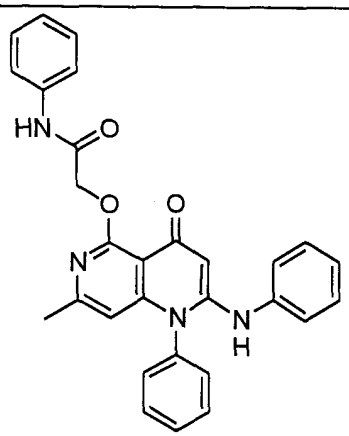
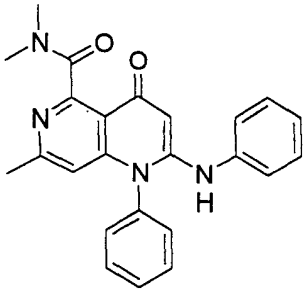
实施例	结构	代表性方法
810		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
811		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、47
812		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AJ
813		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AK
814		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、12
815		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、12

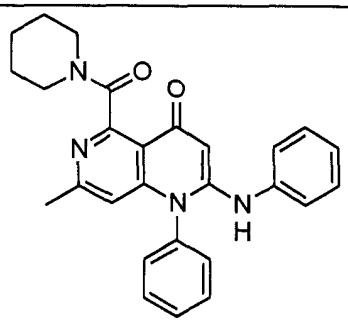
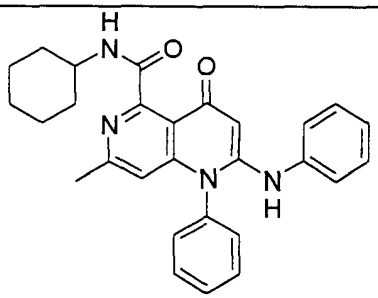
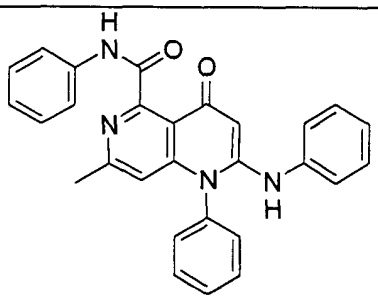
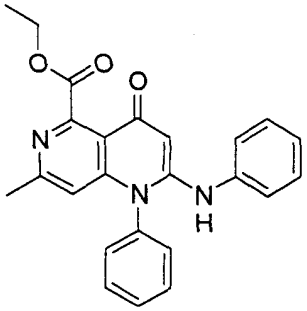
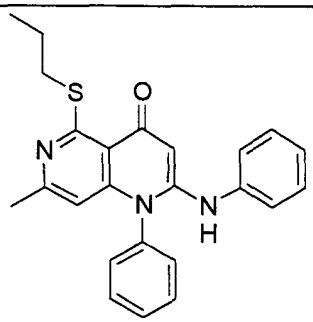
实施例	结构	代表性方法
816		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、12
817		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、12
818		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54、12
819		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 42
820		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL
821		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 17、25

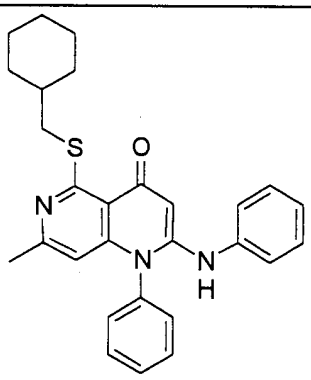
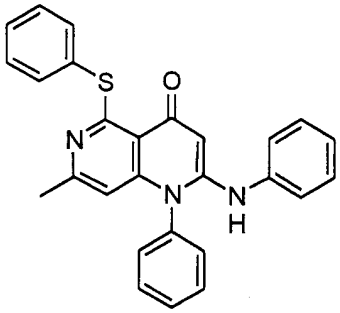
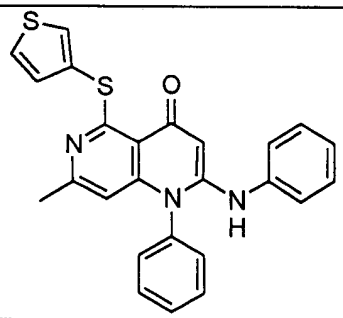
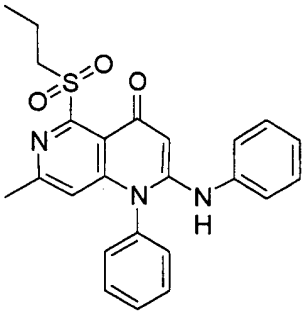
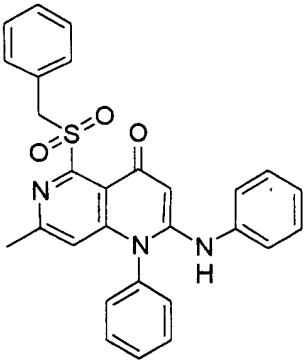
实施例	结构	代表性方法
822		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 55
823		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 55
824		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 17、25 和中间体 AJ
825		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 17、25 和中间体 AJ
826		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 17、25、26

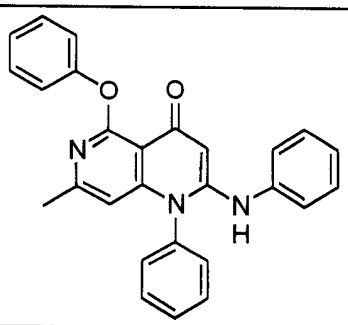
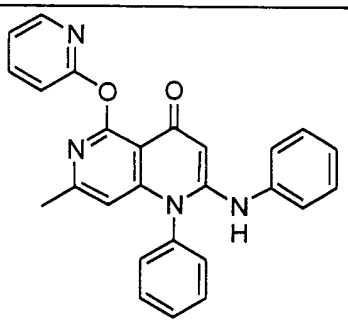
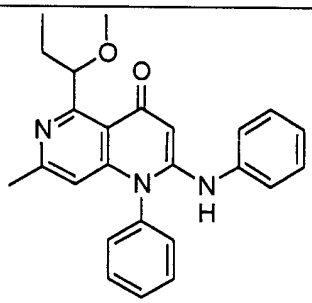
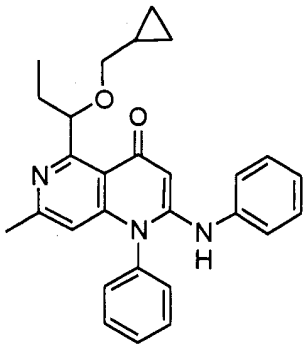
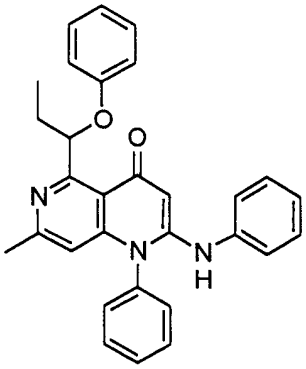
实施例	结构	代表性方法
827		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 17、25、26
828		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 3
829		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 3
830		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、54 和中间体 AL 和实施例 3
831		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43

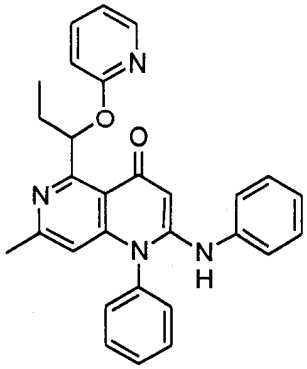
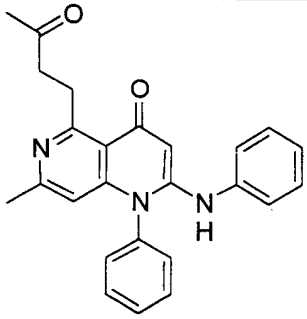
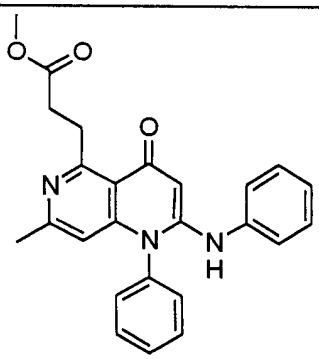
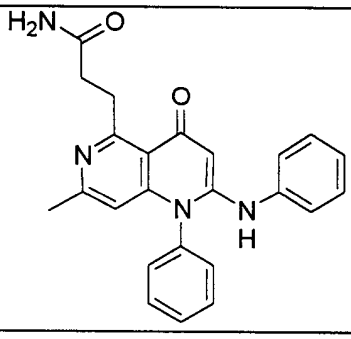
实施例	结构	代表性方法
832		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43
833		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、46、45、47
834		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、46、45、47
835		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44、45、47

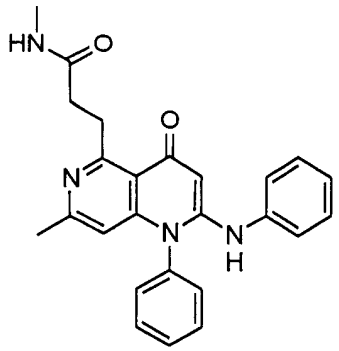
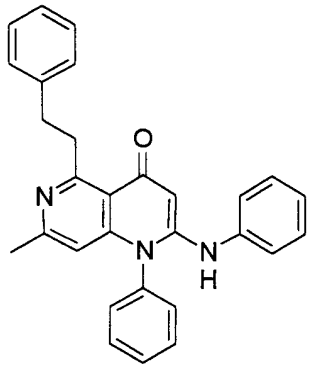
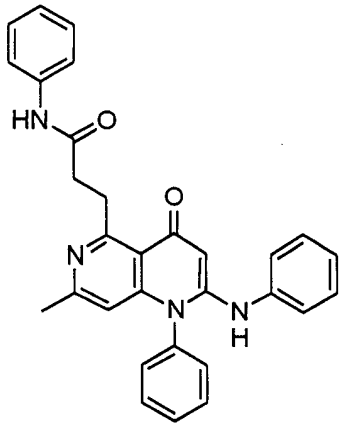
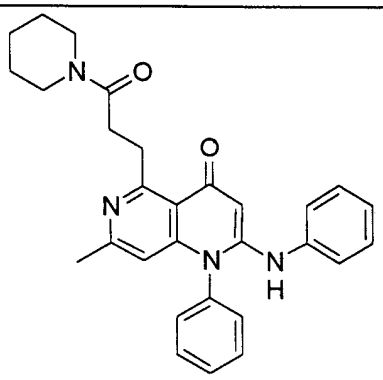
实施例	结构	代表性方法
836		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44、45、47
837		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48、45、47
838		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48、45、47
839		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、47

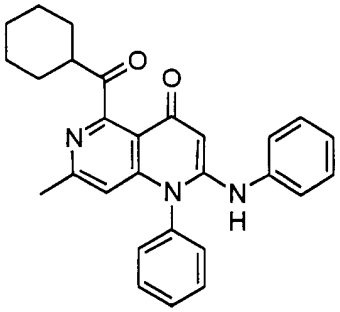
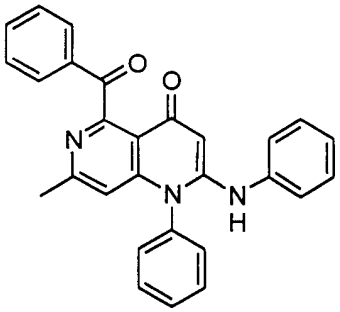
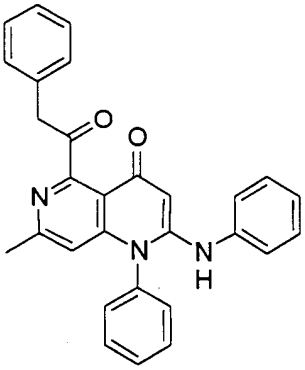
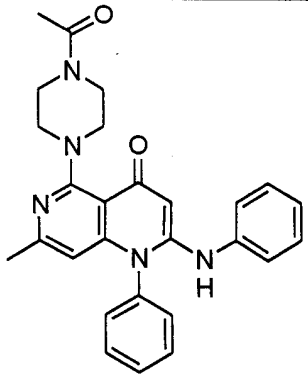
实施例	结构	代表性方法
840		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、47
841		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、47
842		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、47
843		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、17
844		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44

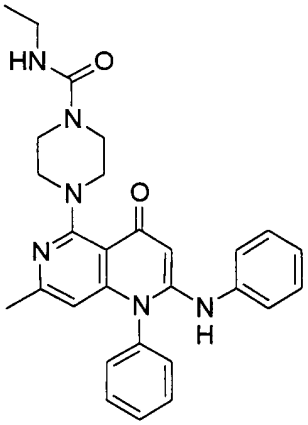
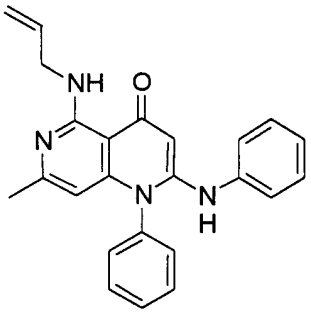
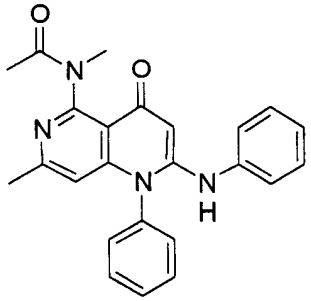
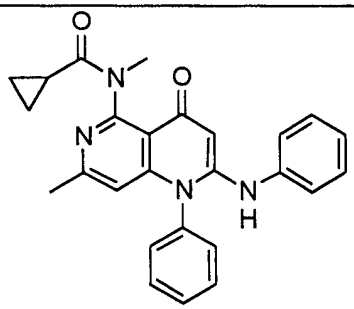
实施例	结构	代表性方法
845		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44
846		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44
847		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44
848		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44、21
849		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、44、21

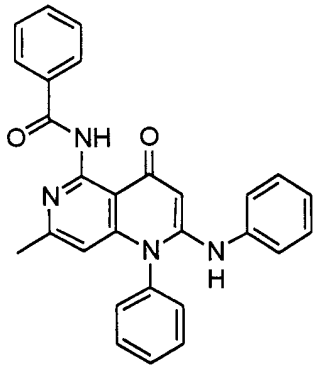
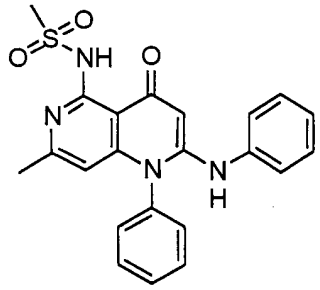
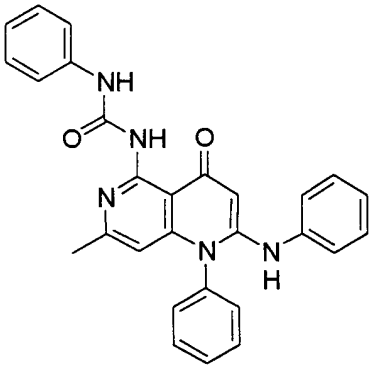
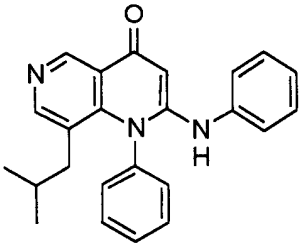
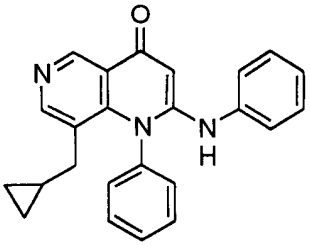
实施例	结构	代表性方法
850		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
851		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、48
852		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51、25 和中间体 AJ
853		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51、25 和中间体 AJ
854		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51、25、26

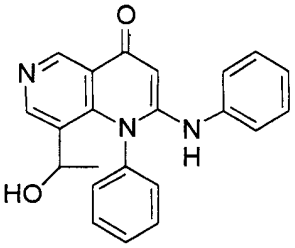
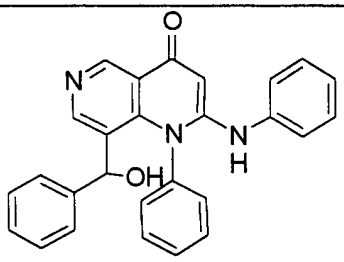
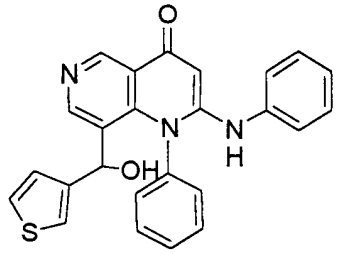
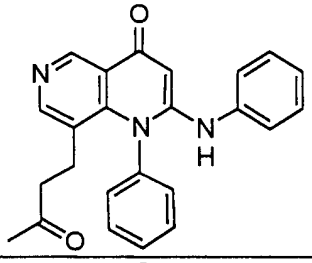
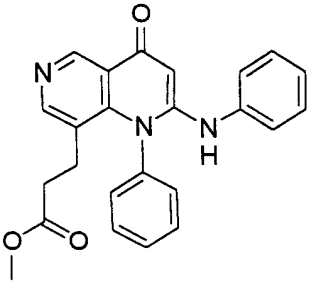
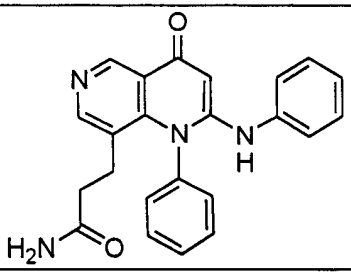
实施例	结构	代表性方法
855		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51、25、26
856		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、33
857		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、33
858		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32、33、47

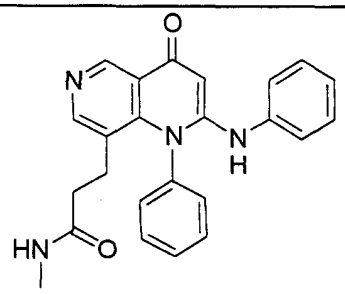
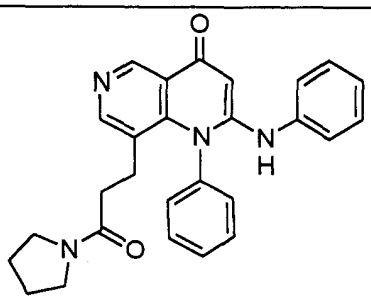
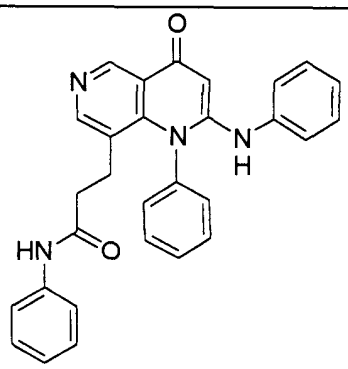
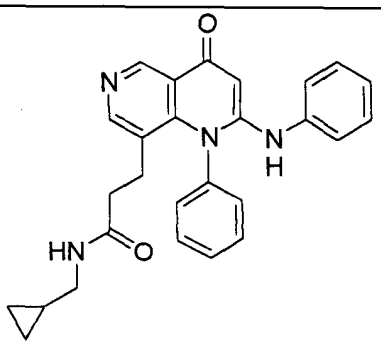
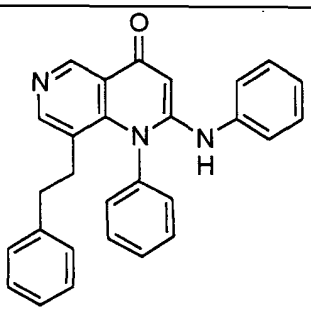
实施例	结构	代表性方法
859		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32、33、47
860		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、33
861		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32、33、47
862		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、31、32、33、47

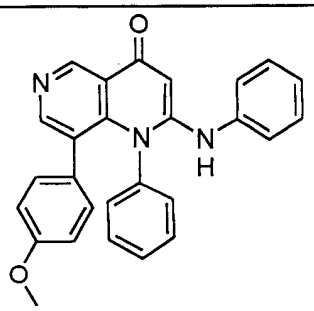
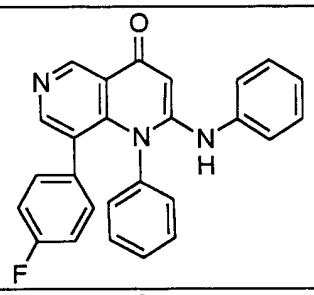
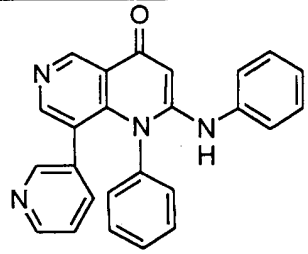
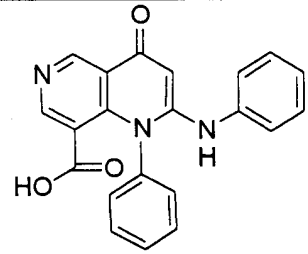
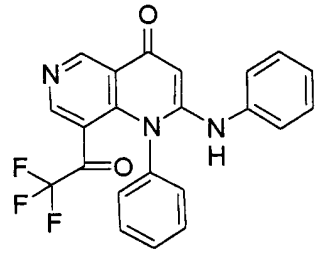
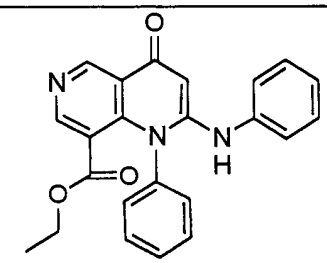
实施例	结构	代表性方法
863		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51
864		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51
865		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、49、50、51
866		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43、47

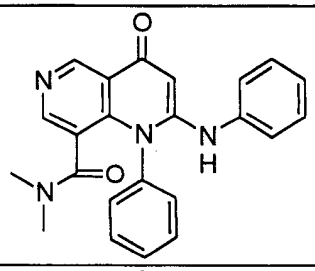
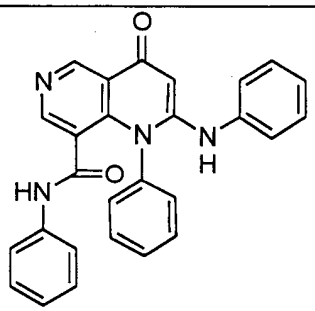
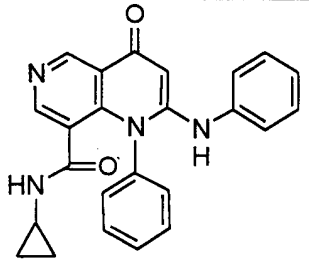
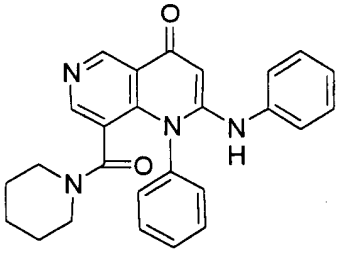
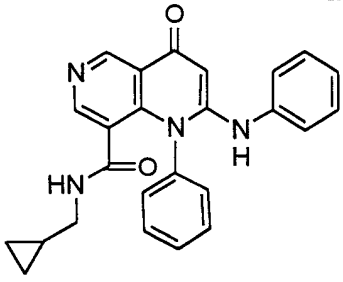
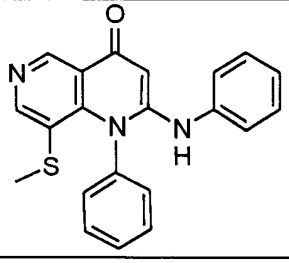
实施例	结构	代表性方法
867		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43 和中间体 AK
868		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、3
869		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43、47
870		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、43、47

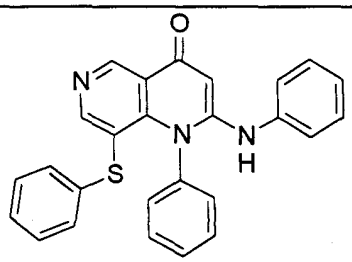
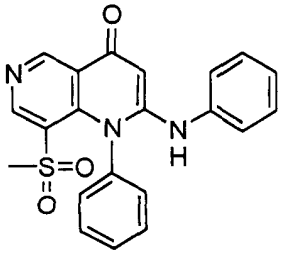
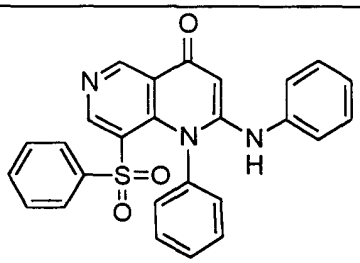
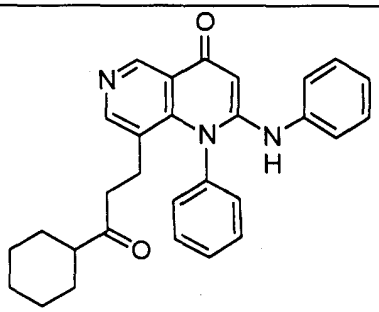
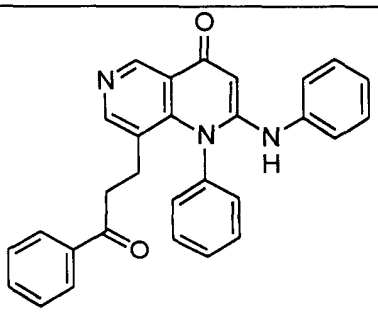
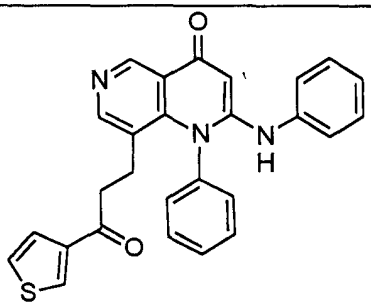
实施例	结构	代表性方法
871		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、22
872		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、3、24、12
873		中间体 BA、BB、BC 和实施例 39、3、24 和中间体 AK
874		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
875		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34

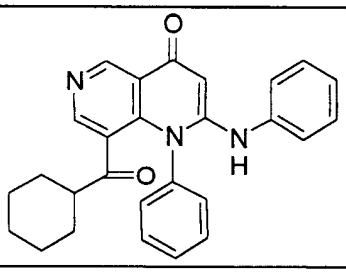
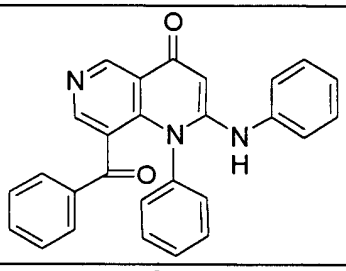
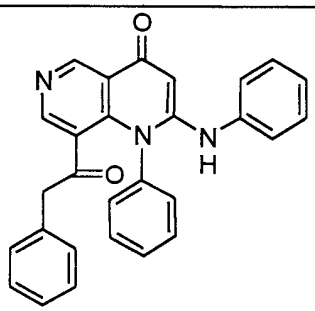
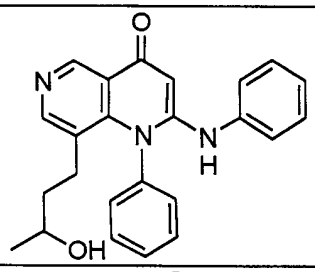
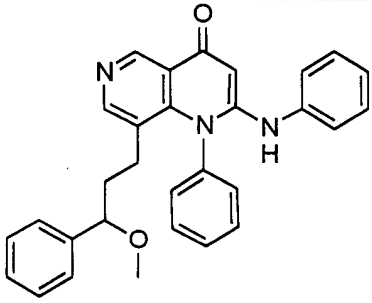
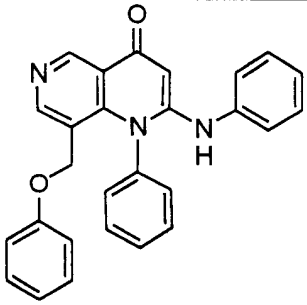
实施例	结构	代表性方法
876		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、34
877		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、34
878		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、34
879		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、31、33
880		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、31、33
881		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、31、32、33、47

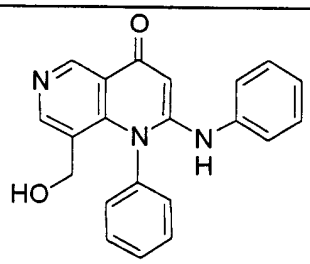
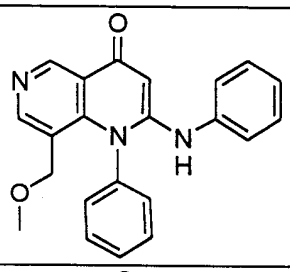
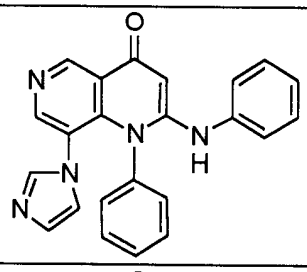
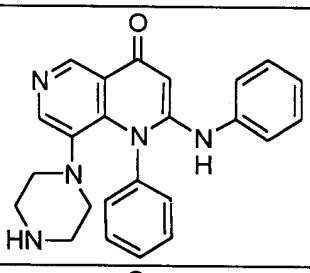
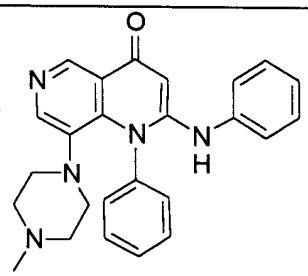
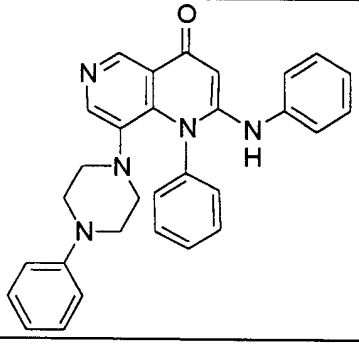
实施例	结构	代表性方法
882		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、47
883		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、47
884		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、47
885		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、47
886		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、33

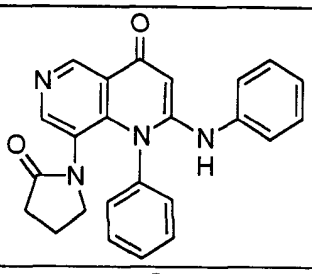
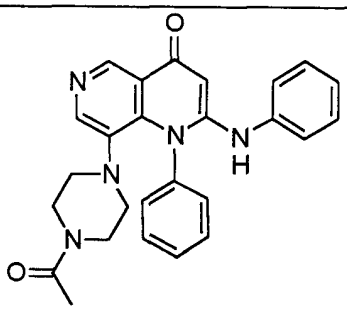
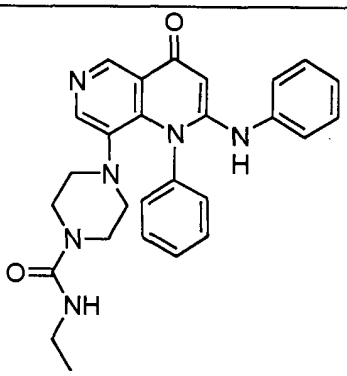
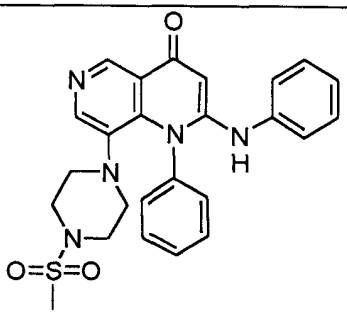
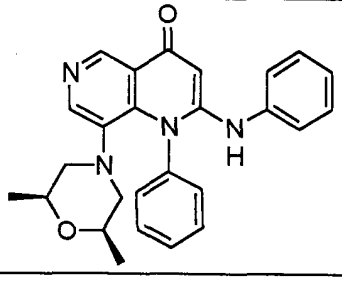
实施例	结构	代表性方法
887		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、55
888		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、55
889		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、55
890		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、49
891		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、34
892		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、17

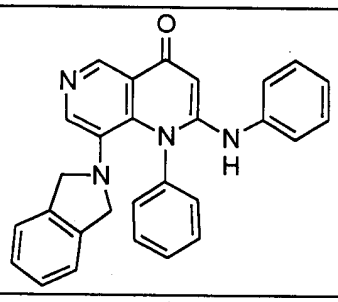
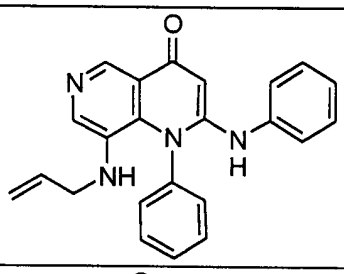
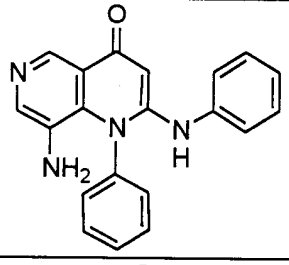
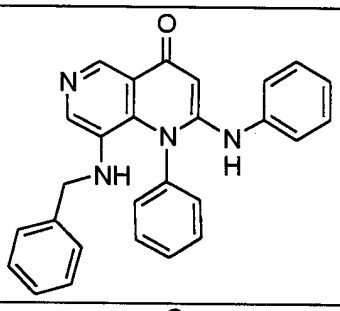
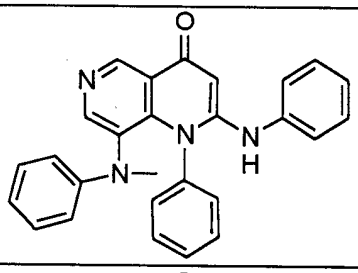
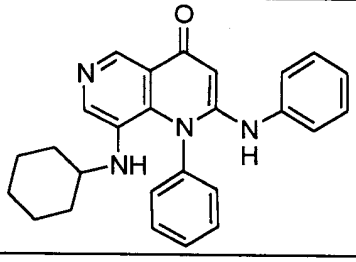
实施例	结构	代表性方法
893		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、49、47
894		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、49、47
895		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、49、47
896		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、49、47
897		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、49、47
898		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34

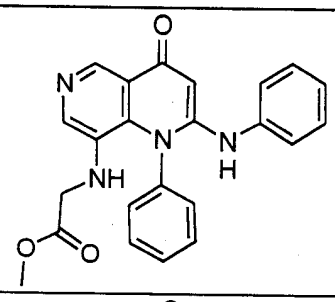
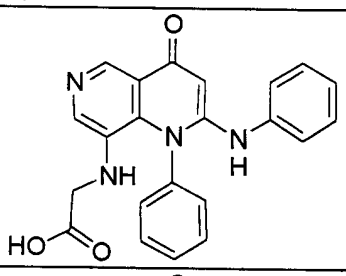
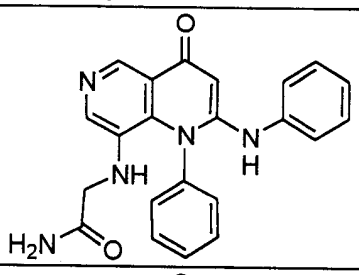
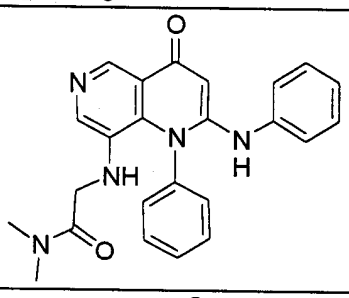
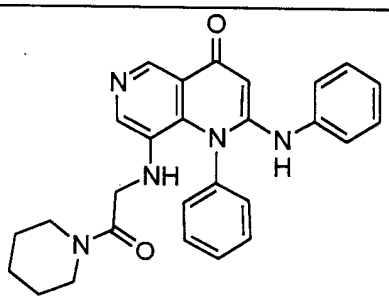
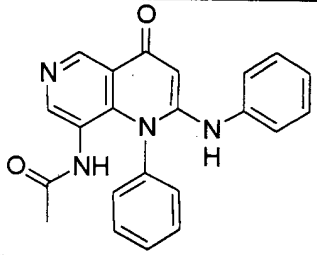
实施例	结构	代表性方法
899		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34
900		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34、21
901		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、34、21
902		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、50、51
903		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、33
904		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、31、32、33、50、51

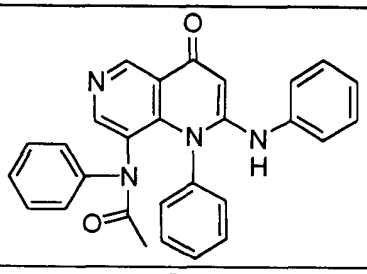
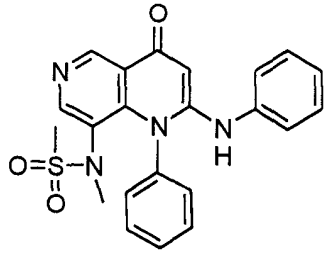
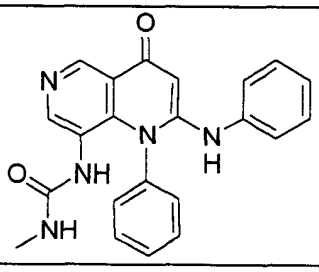
实施例	结构	代表性方法
905		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、49、50、51
906		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、49、50、51
907		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、49、50、51
908		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、31、33、25
909		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、31、33、25和中间体AJ
910		中间体 BA2、BB2、BC2和实施例41、17、25、26

实施例	结构	代表性方法
911		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、17、25
912		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、17、25 和中间体 AJ
913		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
914		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
915		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
916		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3

实施例	结构	代表性方法
917		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
918		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
919		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3 和中间体 AK
920		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、12
921		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3

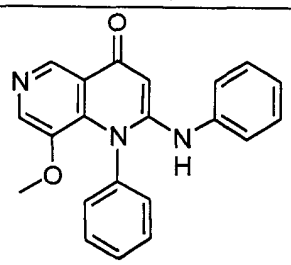
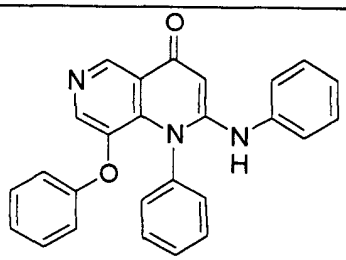
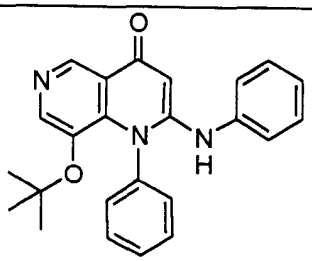
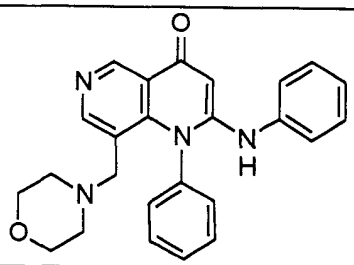
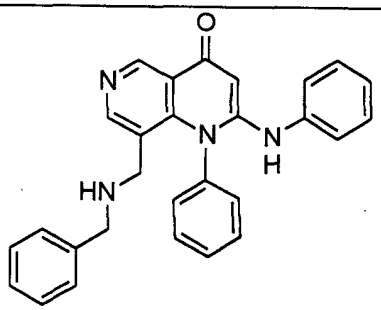
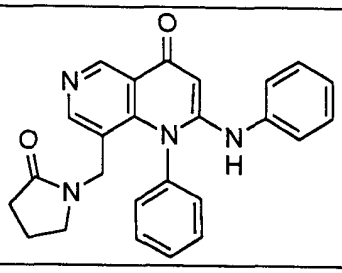
实施例	结构	代表性方法
922		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
923		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
924		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、24
925		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
926		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
927		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3

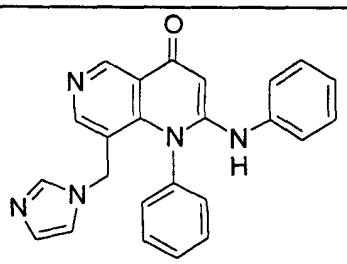
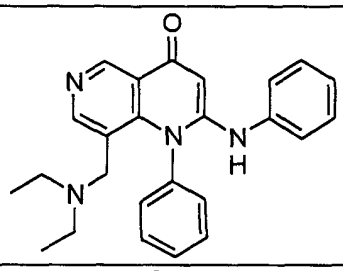
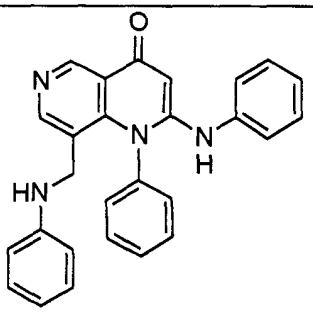
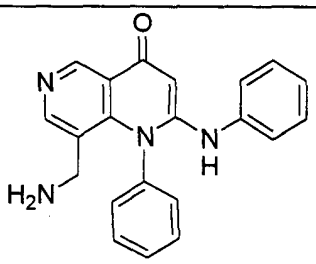
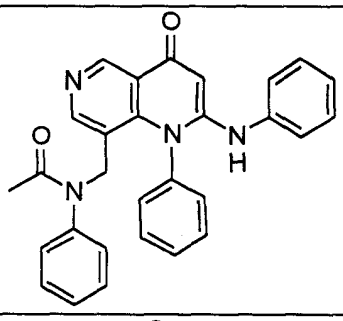
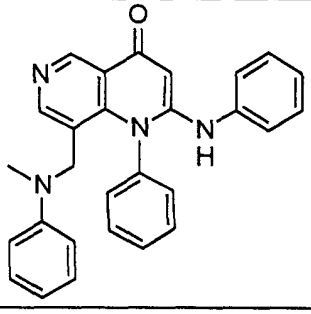
实施例	结构	代表性方法
928		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3
929		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、45
930		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、18
931		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、45、47
932		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、45、47
933		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、24、47

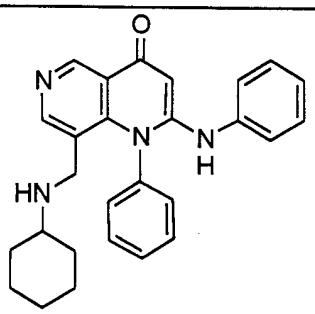
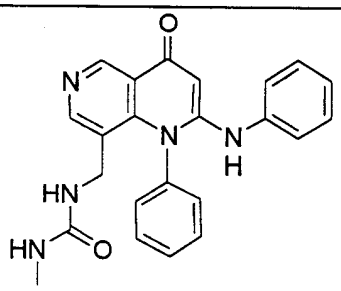
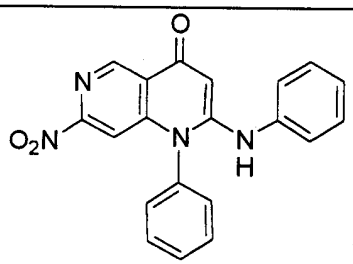
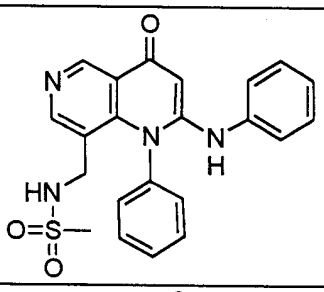
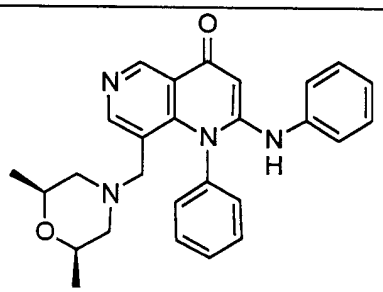
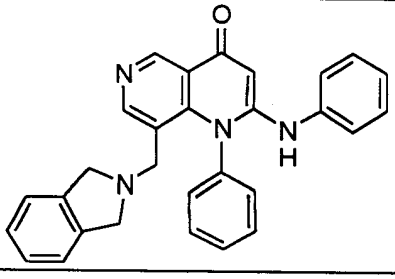
实施例	结构	代表性方法
934		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、47
935		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、12
936		中间体 BA2、BB2、BC2 和实施例 41、3、24 和中间体 AK

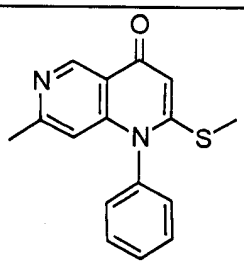
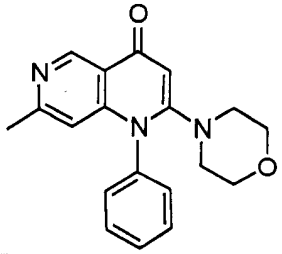
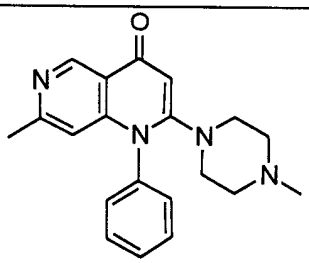
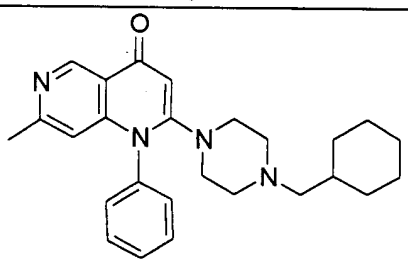
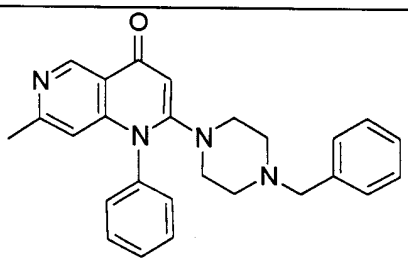
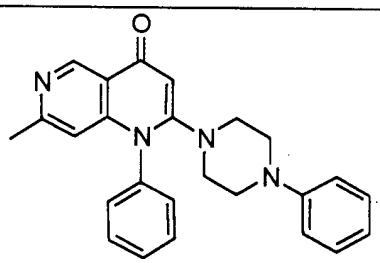
单独或组合采用上述用于中间体、实施例以及流程图 I-XIV 的方法，用适当的初始原料可制备不同式 II 化合物。这些化合物总结于表 2C 中。

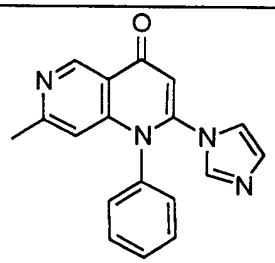
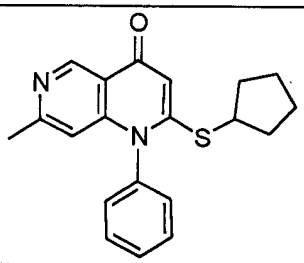
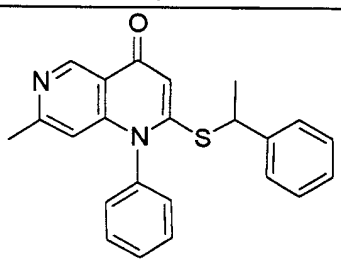
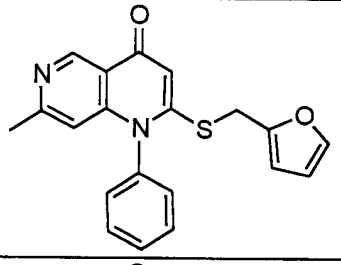
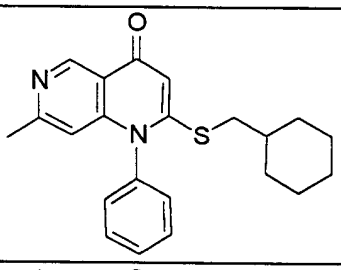
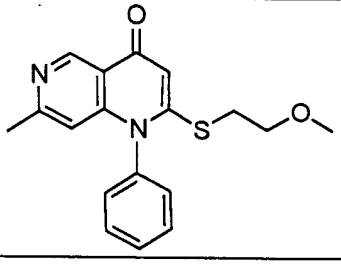
表 2C

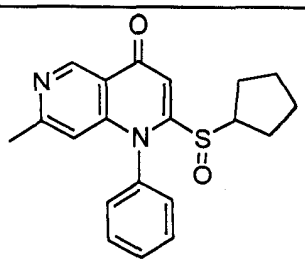
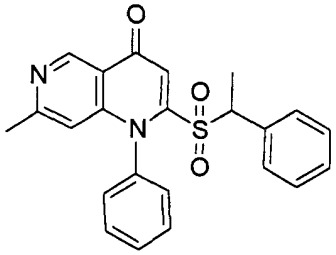
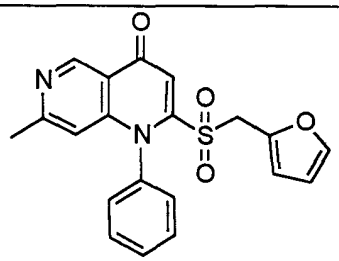
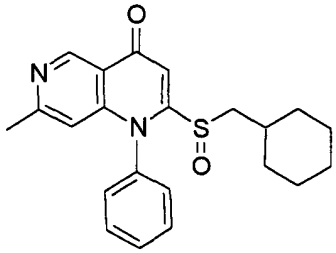
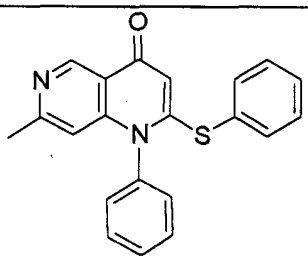
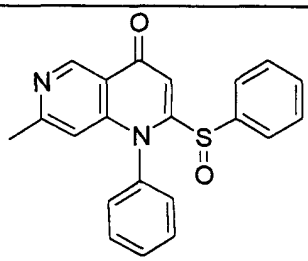
实施例	结构
937	
938	
939	
940	
941	
942	

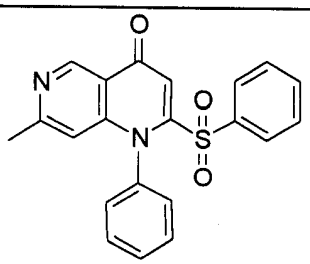
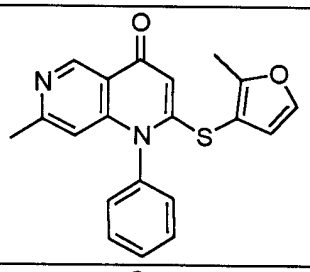
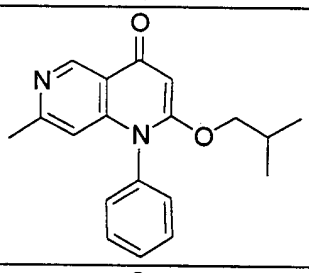
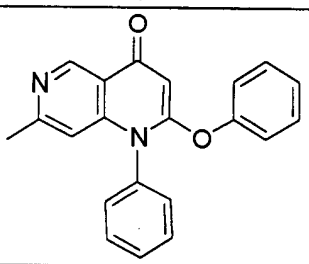
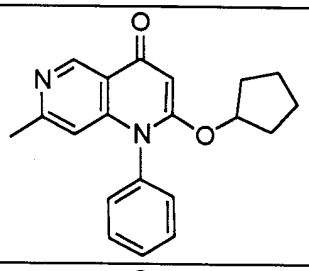
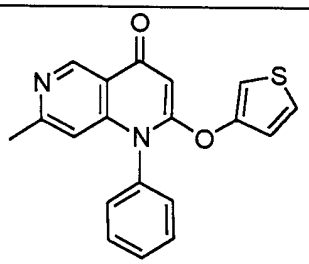
实施例	结构
943	
944	
945	
946	
947	
948	

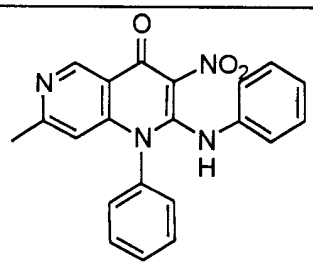
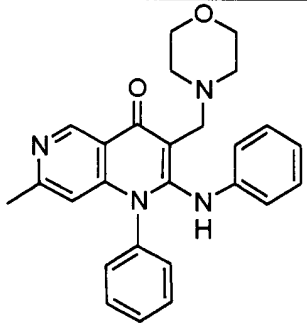
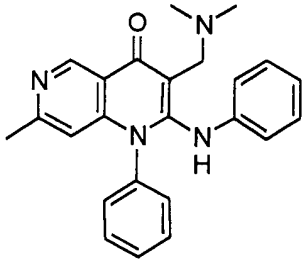
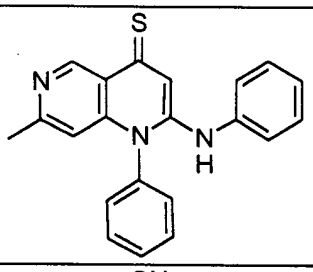
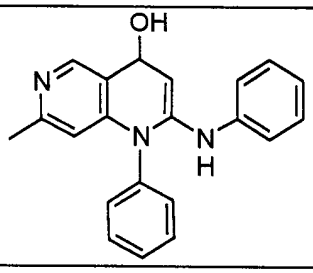
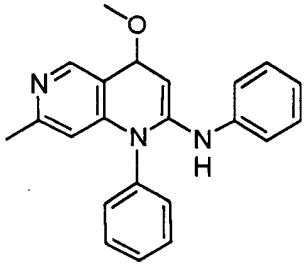
实施例	结构
949	
950	
951	
952	
953	
954	

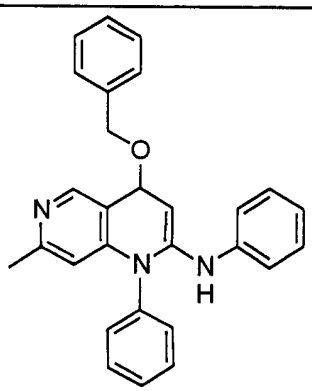
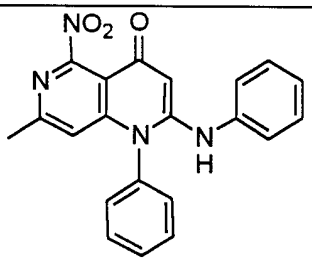
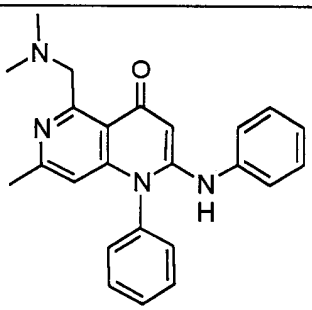
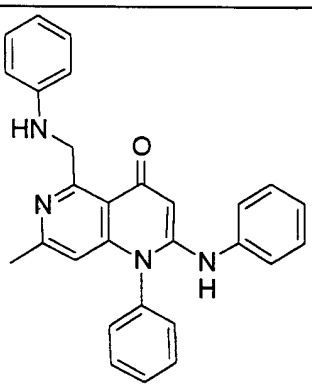
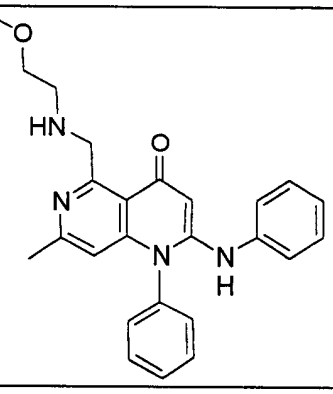
实施例	结构
955	
956	
957	
958	
959	
960	

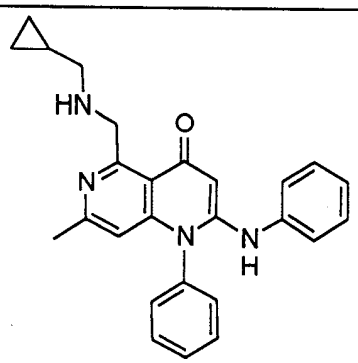
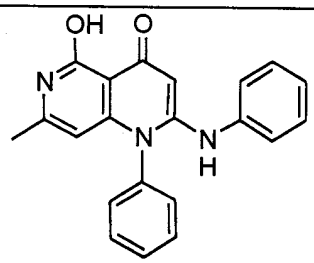
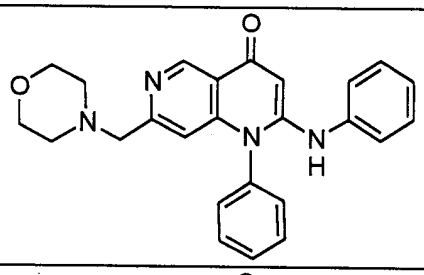
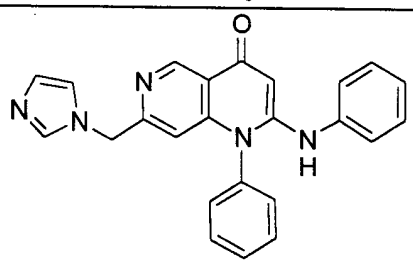
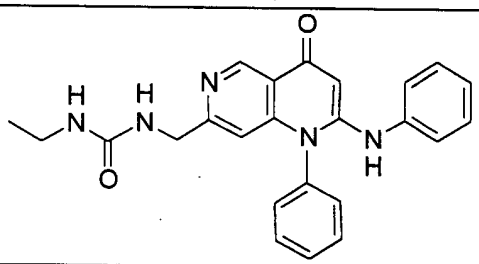
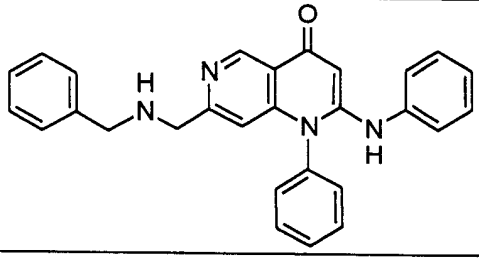
实施例	结构
961	
962	
963	
964	
965	
966	

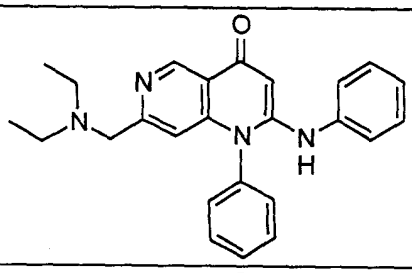
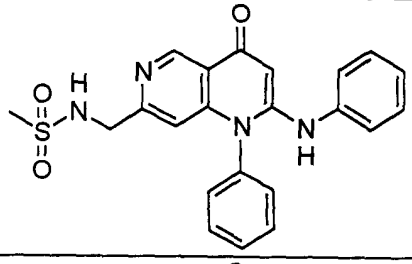
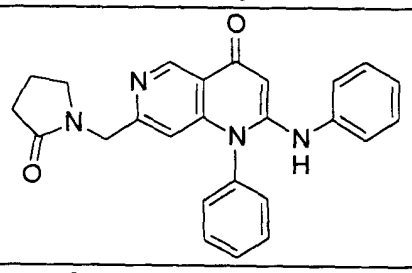
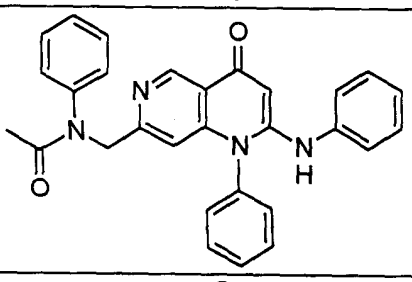
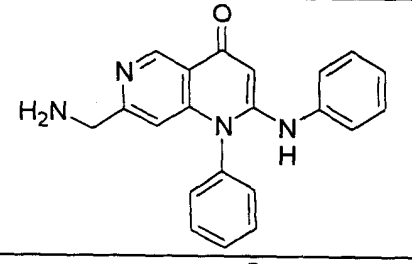
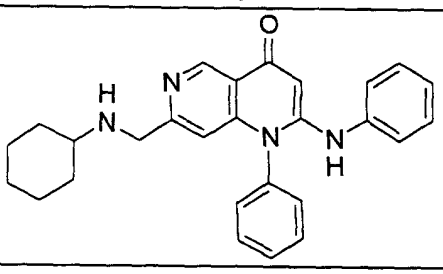
实施例	结构
967	
968	
969	
970	
971	
972	

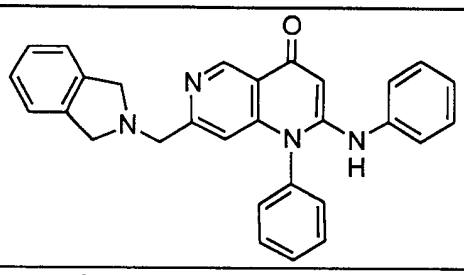
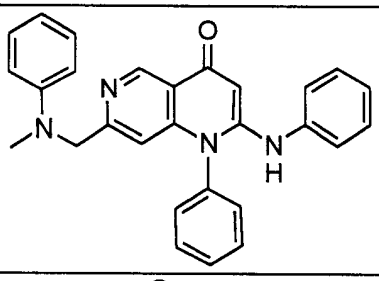
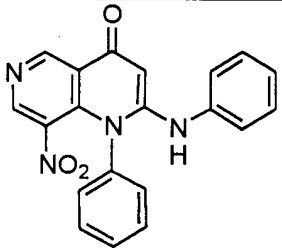
实施例	结构
973	
974	
975	
976	
977	
978	

实施例	结构
979	
980	
981	
982	
983	
984	

实施例	结构
985	
986	
987	
988	
989	

实施例	结构
990	
991	
992	
993	
994	
995	

实施例	结构
996	
997	
998	
999	
1000	
1001	

实施例	结构
1002	
1003	
1004	

生物学评价

本发明化合物活性的证明通过本领域众所周知的体外、活体外和体内测定完成。

体内测试方法:

雄性 Wistar 大鼠(270-330g)禁食过夜，然后口服管饲法给予溶媒或化合物。2 或 3 小时后，给予大鼠腹膜内剂量的葡萄糖(2g/kg)。在给予葡萄糖前和给予 15、30 和 60 分钟后取大鼠尾部血液，用 Glucometer (Bayer Corporation，Mishawaka，IN)检测葡萄糖。用梯形方法计算溶媒大鼠和处理大鼠的葡萄糖曲线下的面积，并计算化合物使葡萄糖 AUC 减少的百分数。化合物的典型积极效果使得其 AUC 相对于溶媒处理组的 AUC 减少 12-20%。在此体内检测中发现本发明化合物具有降低血液葡萄糖的作用。

本发明可以在不脱离其本质或根本特征下表现为其它具体形

式。包括前述实施例仅用于示例性说明。因此，本发明范围仅受所附的权利要求的限制。